

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Van Aken-

**Der Einfluss der inhalativen Applikation von Amphotericin B auf  
die fungale Kolonisation und Infektion kritisch kranker Patienten**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

**Kahyaoglu, Günseli**

aus Telgte

2009

---

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

---

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Hinder

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. A.-W. Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2009

---

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Van Aken-

Referent: Prof. Dr. F. Hinder  
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. A.-W. Friedrich

### **Zusammenfassung**

Der Einfluss der inhalativen Applikation von Amphotericin B auf die fungale  
Kolonisation und Infektion kritisch kranker Patienten  
Günseli Kahyaoglu

Kritisch Kranke der operativen Intensivstation sind zunehmend durch schwere, prognostisch ungünstige Pilzinfektionen gefährdet.

Eine Maßnahme, dieser vitalen Bedrohung zu begegnen, ist im Rahmen des SDD – Konzepts die routinemäßige prophylaktische Verneblung von Amphotericin B in der hiesigen Klinik gewesen. Aus Mangel an Evidenz wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission am 18. Dezember 2003 der Einfluss der inhalativen Applikation von Amphotericin B auf die fungale Kolonisation und Infektion kritisch kranker Patienten untersucht.

Kritisch kranke Patienten, die länger als 24 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden, wurden dem SDD–Regime zugeführt. Alle Patienten unter SDD, die mindestens während 72 Stunden Amphotericin B inhaliert hatten, wurden als Ampho B–Gruppe definiert. Nach einem halben Jahr wurde die prophylaktische Verneblung eingestellt. Alle Patienten unter SDD, die dann länger als 48 Stunden intubiert in der Intensivtherapie behandelt wurden, stellten die Kontrollgruppe dar.

Bei beiden Studiengruppen zeigte sich eine annähernd gleiche Inzidenz der tracheobronchialen Besiedlung mit *Candida* spp. nach Verlassen der Verneblungsprophylaxe mit Amphotericin B. Gleichzeitig führte die Einschränkung der systemisch antimykotischen Therapie nicht zu einer Zunahme von Candidämien. Gleichwohl stellte sich nach Aufgabe der Verneblung von Amphotericin B eine tracheobronchial bedeutende Zunahme von *Non-albicans* Stämmen ein. In beiden Gruppen war zudem die annähernd gleiche Inzidenz an purulentem und klarem Trachealsekret mit ähnlich häufigen Anteilen an *Candida* spp. nachzuweisen. Zudem war die Verneblung von Amphotericin B bei einem Drittel der Patienten mit Nebenwirkungen verbunden.

Bei signifikant erhöhter Inzidenz an akuten Nierenversagen und gehäufter Applikation von Breitbandantibiotika in der Ampho B vernebelnden Gruppe, war eine signifikante Häufung der Mortalität zu verzeichnen. Das Multiorganversagen bildete als Endstrecke verschiedenster Krankheitsbilder die Haupttodesursache.

Die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B in der operativen Intensivmedizin ist unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse eingestellt worden.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2009

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	<b>Bedeutung fungaler Erreger in der Intensivmedizin .....</b>	<b>1</b>
1.2	<b>Pathogenese der Pilzinfektion .....</b>	<b>2</b>
1.2.1	Candida subspezies.....	2
1.2.2	Aspergillus subspezies.....	4
1.3	<b>Kolonisation versus Infektion.....</b>	<b>5</b>
1.4	<b>Risikofaktoren für eine Pilzinfektion.....</b>	<b>7</b>
1.5	<b>Amphotericin B.....</b>	<b>10</b>
1.6	<b>Die Verneblung von Amphotericin B .....</b>	<b>11</b>
1.7	<b>Selektive Darmdekontamination (SDD).....</b>	<b>12</b>
1.8	<b>Fragestellung.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Patienten, Material und Methoden.....</b>	<b>16</b>
2.1	<b>Studie .....</b>	<b>16</b>
2.1.1	Studiendesign .....	16
2.1.2	Zeitplan.....	16
2.1.3	Behandlungsplan .....	16
2.1.3.1	Ausführen der Prophylaxe.....	16
2.1.3.2	Auslassen der Prophylaxe.....	17
2.1.3.3	Standarddiagnostik .....	17
2.1.3.4	Spezielle Diagnostik.....	17
2.1.4	Patientenauswahl .....	18
2.1.4.1	SDD-Regime .....	18
2.1.4.2	Einschlusskriterien .....	18
2.1.4.3	Ausschlusskriterien .....	18
2.1.4.4	Genehmigung der Ethikkommission .....	19
2.1.5	Beobachtungssgrößen.....	19
2.1.5.1	Zielgrößen.....	19
2.1.5.2	Einflussgröße.....	19
2.1.5.3	Applikation systemischer Antimykose.....	19

2.1.5.4	Abbruchkriterien.....	20
<b>2.2</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3</b>	<b>Datenerhebung.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Daten.....</b>	<b>23</b>
3.1.1	Kohortengröße.....	23
3.1.2	Demographie .....	23
3.1.3	Alter.....	23
3.1.4	Studiendauer .....	24
3.1.5	Beatmungsdauer .....	25
3.1.6	SAPS II und SOFA Score.....	26
3.1.7	Diagnosen und Prozeduren bei Aufnahme .....	27
3.1.8	Abdominelle und thorakale Interventionen .....	29
3.1.9	Aufnahmemodus.....	30
3.1.10	Anamnese .....	31
3.1.11	Immunsuppression.....	33
3.1.11.1	Immunsuppression bei Aufnahme.....	33
3.1.11.2	Immunsuppression im Verlauf .....	33
3.1.12	Antibiotikatherapie .....	34
3.1.13	Nierenersatztherapie .....	35
<b>3.2</b>	<b>Tracheobronchiale Kolonisation.....</b>	<b>36</b>
3.2.1	Tracheobronchialer Pilznachweis.....	36
3.2.2	Tracheobronchiale Erregerverteilung bei Aufnahme .....	37
3.2.3	Tracheobronchiale Erregerverteilung bei Entlassung.....	38
3.2.4	Kolonisation des Pharynx bei Aufnahme .....	40
<b>3.3</b>	<b>Purulenten Trachealsekret.....</b>	<b>41</b>
<b>3.4</b>	<b>Qualität des Trachealsekrets bei positivem Pilzbefund .....</b>	<b>42</b>
<b>3.5</b>	<b>Candidämie .....</b>	<b>43</b>
<b>3.6</b>	<b>Mortalität .....</b>	<b>43</b>
<b>3.7</b>	<b>Unerwünschte Wirkungen der Ampho B–Verneblung.....</b>	<b>43</b>
<b>3.8</b>	<b>Einflussfaktoren.....</b>	<b>44</b>
3.8.1	Systemische Antimykotika .....	44

3.8.2	Tracheobronchiale Pilze vor und nach systemischen Antimykotika.....	45
3.8.3	Systemische Antimykotika und Mortalität .....	46
3.8.4	Todesursachen .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>48</b>
4.1	Hintergrund der Studie.....	48
4.2	Charakterisierung der Kohorten .....	51
4.3	Tracheobronchiale Kolonisation .....	59
4.3.1	Inzidenz .....	59
4.3.2	Erreger subspezies .....	60
4.4	Pharyngeale Kolonisation .....	61
4.5	Trachealsekret .....	62
4.6	Candidämie .....	64
4.7	Unerwünschte Wirkungen der Ampho B–Verneblung.....	66
4.8	Antimykotische Therapie.....	67
4.9	Mortalität und Todesursachen .....	69
4.10	Antimykotische Therapie in der Zukunft .....	71
4.11	Schlussfolgerungen .....	72
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>91</b>
	Abkürzungsverzeichnis .....	I

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung fungaler Erreger in der Intensivmedizin

Opportunistische Krankheitserreger, wie es die fungalen Erreger sind, kommen ubiquitär auf humanen Körperoberflächen vor und sind in der menschlichen Flora des Gastrointestinaltrakts, des Urogenitaltrakts, der Haut und zeitweise auch im Respirationstrakt nachzuweisen [60.].

Patienten in der Intensivmedizin sind zunehmend durch Pilzinfektionen und Pilzsepsis gefährdet. In einer Übersichtsarbeit von Eggimann et al. (2003) wird die Inzidenz der nosokomialen invasiven Candidiasis mit bis zu 8% der Krankenhausaufnahmen beziffert, während bei Patienten der Intensivstation bis zu 15% aller nosokomialen Infektionen durch Pilze verursacht werden [32.]. Laut der europäischen Prävalenzstudie zur Häufigkeit von nosokomialen Infektionen bei Intensivpatienten (EPIC) entspricht die invasive Candidiasis europaweit 17% aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen bei Intensivpatienten [108.], [121.].

In einer Übersichtsarbeit von HOLZHEIMER und DRALLE (2002) werden systemische Pilzinfektionen als die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität neutropenischer und nicht-neutropenischer chirurgischer Intensivpatienten dargestellt. Mit 20% bis 95% ist die Gesamtletalität pilzinfizierter Intensivpatienten sehr hoch [85.]. Die Fortschritte in der Behandlung kritisch kranker Patienten haben zur Folge, dass viele dieser Patienten trotz zunächst lebensbedrohlicher Krankheiten oder Traumen überleben [26.]. Solche Individuen haben ein hohes Risiko, sich im Laufe ihres Intensivaufenthaltes mit Pilzen auseinanderzusetzen.

Während immunkompetente Patienten eher mit *Candida* subspezies (spp.) besiedelt sind, setzen sich chronisch immunsupprimierte bzw. akut neutropenische Patienten, insbesondere die Subpopulation Lungentransplantierte, auch mit Schimmelpilzmykosen, hierbei insbesondere *Aspergillen* spp., auseinander [67.]. Dabei ist die Letalität der *Aspergillus*infektion nach einer Lungentransplantation mit 70% besonders hoch [83.].

*Candida* spp. hingegen werden in den USA bereits an vierter Stelle nach koagulase-negativen Staphylokokken, *Staphylokokkus aureus* und Enterokokken aus Blutkulturen isoliert [31.], [76.], [80.]. In Europa wurde *Candida* bei Sepsis auf der Intensivstation

---

am fünfthäufigsten nachgewiesen [123.]. Diese Daten bestätigen, dass schwere Candida-Infektionen nicht länger als seltene, nur auf neutropenische und immunsupprimierte Patienten beschränkte Infektionen aufgefasst werden können. Innerhalb der *Candida* spp. zeichnet sich allerdings ein Wechsel ab. Der Trend zeigt eine dramatische Zunahme von Infektionen durch Non-*albicans* Stämme. Beispielsweise wird die bisher an zweiter Stelle nach *C. albicans* isolierte *C. glabrata* abgelöst durch *C. tropicalis* [35.]. Im angloamerikanischen Raum wird bereits von einer "shifting epidemiology" gesprochen. Diese Entwicklung der veränderten Epidemiologie ist laut BUSTAMANTE (2005) eine Folge der Veränderungen in der klinischen Praxis und hat Auswirkungen auf die Therapie kritisch kranker Patienten. Die Entstehung von Resistenzen gegenüber Antimykotika, wie es in 10% bei *C. albicans* gegen Fluconazol der Fall ist [89.], bedeutet eine Einschränkung der therapeutischen Optionen. Non-*albicans* *Candida* spp. sind weniger empfänglich für präventive, empirische und therapeutische Ansätze.

## 1.2 Pathogenese der Pilzinfektion

Humanpathogene Pilze werden unterteilt in Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze. Jedoch rufen nur Hefen und Schimmelpilze lebensbedrohliche Infektionen hervor.

### 1.2.1 *Candida* subspezies

Hefen wie *Candida* spp. haben aufgrund der invasiven Infektionen eine große Bedeutung in der operativen Intensivmedizin [122.]. *Candida* verursacht neben der genannten disseminierten invasiven Mykose auch eine organbezogene Candidiasis, die sich beispielsweise im Bereich der Harnwege manifestiert. Mögliche andere Manifestationen sind primäre Candidämien und in seltenen Fällen die hauptsächlich hämatogenen, abszedierenden Candidapneumonien.

*Candida* verfügt über einen Dimorphismus, welcher den Hefen und dem Myzel entspricht. Anders als bei anderen dimorphen Pilzen ist bei *Torulopsis* die Myzelform invasiv. *Torulopsis* (→ff. 49.) existiert im Gegensatz zu *Candida* nur in der Hefeform und bildet keine Hyphen oder Pseudohyphen. Diese sind aneinander gereihte Sproßzellen. Um diese Sonderstellung festzuhalten, wird von einigen Autoren die

---

Bezeichnung *Torulopsis* verwendet. Trotzdem findet *Torulopsis glabrata* in der Literatur nomenklatorisch auch Bedeutung als *Candida glabrata*. In Anlehnung an die Befundung der hiesigen Mykologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster findet im Folgenden diese Gattung Erwähnung als *Candida glabrata*. Dieser Erreger wird häufig bei urogenitalen Pilzinfektionen nachgewiesen.

Die häufigste isolierte *Candida* spp. ist *C. albicans*. Andere *Candida* spp. wie *C. tropicalis* finden sich bei hämatologischen Erkrankungen, bei denen sie disseminierte Infektionen verursachen. *C. parapsilosis* wird hauptsächlich bei katheterassoziierten Infektionen nachgewiesen, während *C. krusei* mit granulozytopenischen Krankheitsbildern assoziiert ist [32.].

Neben der Haut bzw. Schleimhaut als mechanische Barriere, sowie der bakteriellen Schleimhautflora als Kolonisationsresistenz, steht die Barriere der zellulären Immunität sowie humorale Abwehrmechanismen einer Infektion mit *C. albicans* oder verwandten Arten entgegen [34.].

Die Umwandlung von einem harmlosen Kommensalen zu einem gefährlichen Pathogen ist eine Gratwanderung. Aus dieser Beobachtung lässt sich folgern, dass *C. albicans* über ein umfassendes Repertoire an Virulenzfaktoren verfügt, die sie selektiv unter geeigneten Bedingungen einsetzt [47.], [114.]. Diese beinhalten die Fähigkeit, Adhäsionsfaktoren und die Zellmorphologie zu ändern sowie die Fertigkeit zur extrazellulär lipolytischen oder proteolytischen Aktivität [73.]. Die Adhäsionsfaktoren sind Mannoproteine, spezifische Oberflächenadhäsine der Hefen, die die Haftung der Pilze sowohl an natürlichen Oberflächen, wie Epithelien und Endothelien, als auch an künstlichen Materialien wie Kunststoff vermitteln [49.].

Zudem kann *Candida*, durch Mutationen ermöglicht, laufend ihre Struktur ändern, „phenotypic switching“. Dem Immunsystem fällt somit das Aufspüren des Eindringlings schwer, oder es ist gar unmöglich. *Candida* entkommt dem Immunsystem auch dadurch, dass es Proteine exprimiert (→ff. 73.). Diese wiederum können die Spaltprodukte des dritten Serumkomplementfaktors (C3) binden. Auf diese Weise spielt der Pilz durch antigenes „Mimicry“ dem Organismus eine körpereigene Struktur vor und wird somit nicht eliminiert. Sehr wahrscheinlich spielen diese Virulenzfaktoren sowohl im nicht-pathogenen (Kommensalismus / Kolonisation) als auch im pathogenen Stadium (Infektion) eine Rolle. Die Entstehungsmechanismen der Pneumonien bei

---

Intensivpatienten, die hauptsächlich vom Gastrointestinaltrakt ausgehen, setzen zunächst seine Besiedlung voraus. Im Weiteren resultiert eine direkte Keimtranslokation durch eine geschädigte Magen-Darm-Mukosa in die Blutbahn. Diese kann eine Fungämie mit einer Sepsis nach sich ziehen. Eine Pilzpneumonie kann dann durch hämatogen abszedierende Infektion der Lunge entstehen.

Wahrscheinlich von eher untergeordneter Bedeutung ist eine zweite Möglichkeit, über die *Candida* im Rahmen einer Aspiration oder Immunsuppression die Lunge infiziert. Diese besteht in einer Keimregurgitation in den Pharynx (→ff. 128.). Dabei wird der Nasopharyngealraum samt der Sinus mitbesiedelt, woraus eine Keimdeszension in das Tracheobronchialsystem resultiert. Somit sind die Weichen für einen voranschreitenden Befall des Alveolarraumes gestellt. Bei entsprechend begünstigenden Risikofaktoren ist eine Pneumonie möglich.

### 1.2.2 *Aspergillus* subspezies

Schimmelpilzmykosen, zumeist hervorgerufen durch *Aspergillus* spp., sind sehr viel seltener als *Candidamykosen*.

*Aspergillen* sind Schimmelpilze und bilden ein septiertes Myzel, ein Geflecht aus Hyphen, und gehören daher zu den höheren Pilzen. *Aspergillus*konidien, die das asexuelle Fortpflanzungselement darstellen, sind weitgehend unempfindlich gegen Austrocknung.

Der häufigste aus klinischem Untersuchungsmaterial isolierte *Aspergillus* spp. ist *A. fumigatus*. An zweiter Stelle folgt *A. flavus*, danach reiht sich erst *A. niger* ein [34.].

*Aspergillen* sind weltweit verbreitet und ihre Sporen befinden sich immer in der Luft. Im Krankenhaus sind unfiltrierte Luft und Staub als Infektionsquellen anzusehen. Die Infektion erfolgt exogen über die Inhalation. Dabei kann eine vor dem Krankenhausaufenthalt erworbene Kolonisation der oberen Atemwege als Infektionsquelle in Frage kommen. Die Größe der Sporen (2,5-3,0 µm) erlaubt das Erreichen der Lungenalveolen. Mittels Proteinasen und Phospholipasen (→ff. 49.) durchwandern die Hyphen die Bronchialschleimhaut einschließlich des Parenchyms. Die Lunge reagiert darauf mit einer nekrotisierenden pyogenen Pneumonitis. *Aspergillen* haben die Tendenz, Blutgefäße zu penetrieren und dort weiter zu wachsen. Daraus resultiert eine Thrombosierung oder eine hämatogene Verschleppung mit einer

---

Absiedelung im Stromgebiet. Solch eine invasive Aspergillose geht bei Immunsuppression mit einer Letalität von bis zu 90% einher. Daneben können Aspergillen eine primäre Aspergilluspneumonie hervorrufen, die sich nach der Inhalation von Pilzsporen entwickelt. Schließlich verursachen *Aspergillus* spp. Aspergillome und allergisch-broncho-pulmonale Aspergillosen, ein in der Regel schweres Asthma.

Neben chronisch immunsupprimierten Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen sind vereinzelt auch organtransplantierte Patienten bei gleichzeitiger Kortikosteroidtherapie für eine Aspergillusinfektion prädisponiert. Diese sind immer lebensbedrohlich.

### 1.3 Kolonisation versus Infektion

Als ubiquitäre kommensale Hefen sind *Candida* spp. Teil der normalen mukosalen Mikroflora und können in bis zu 71% der gesunden Bevölkerung nachgewiesen werden [97.]. Ein gesundes Individuum verfügt über eine natürliche Balance zwischen besiedelnden Organismen und der natürlichen Abwehr. Die Aufgabe der körpereigenen Abwehr ist es, bestimmte sterile Schleimhautregionen vor dem Eindringen der Mikroorganismen zu schützen. Wird allerdings die Balance der normalen Mikroflora aus diversen Gründen gestört, können *Candida* spp. die Schleimhautoberflächen invadieren und Krankheitsmanifestationen verursachen [73.]. Das Gros der Intensivpatienten verfügt nicht mehr über diese Balance.

Bereits geringfügige Veränderungen im physiologischen Zustand des Wirts können die normalerweise harmlose *C. albicans* in ein aggressives Pathogen umwandeln lassen. Diese Beobachtung (→ff. 38.) hebt das pathogene Potenzial von *C. albicans* hervor. Andererseits wird die Bedeutung der Abwehrmechanismen des Wirts bei der Kontrolle der Pilzinfektion offensichtlich.

Nur wenige der 200 beschriebenen *Candida* spp. [7.], [41.] sind Teil der menschlichen Flora. Lediglich 10% dieser werden für Infektionen im Menschen verantwortlich gemacht [48.]. Häufig ist eine Kolonisation bei kritisch Kranken nicht von einer Infektion zu unterscheiden. Der Nachweis von Pathogenen erfolgt in erster Linie sowohl an den Schleimhäuten des oberen und unteren Respirationstraktes, des oberen Gastrointestinaltraktes sowie der ableitenden Harnwege. Allein der Nachweis von

---

potentiell pathogenen Organismen an den erwähnten Stellen differenziert jedoch noch nicht zwischen einer Kolonisation und einer Infektion. Die Begleiterscheinungen können auf eine Infektion oder Kolonisation rückschließen lassen. Die Infektion geht bei einem immunkompetenten Individuum mit Zeichen der lokalen Infektion und systemischen Anzeichen wie beispielsweise Fieber und erhöhten Entzündungsparametern einher. Lokal richtungsweisend kann im Fall einer Infektion des Respirationstrakts die Produktion von purulentem Sekret sein.

Eine Kolonisation ist der Nachweis von Pathogenen an sterilen oder unsterilen Körperregionen ohne Invasion und Wirtsreaktion. 5% bis 15% der hospitalisierten Patienten (→ff. 32.) gelten bei ihrer Krankenhausaufnahme als kolonisiert. Dieser Prozentsatz nimmt proportional zur Liegedauer und Exposition gegenüber Risikofaktoren zu. Laut NEMIS-Studie, in der Risikofaktoren für eine Candidainfektion bei operativen Intensivpatienten untersucht wurden, ist bei operativen Intensivpatienten mit einem Maximum der Candidämien um den 10. Intensivtag zu rechnen [14.]. 50% bis 86% der kritisch kranken Langlieger können während des Intensivaufenthaltes mit *Candida* spp. kolonisiert werden [13.], [16], [21.], [85], [100.]. Dabei ist die mehrmalige Isolierung von *Candida* im Sputum nicht mit der Diagnose der Pilzpneumonie gleichzusetzen. Der häufige Pilznachweis ist wahrscheinlich eher der Ausdruck der häufigen Kolonisierung des Tracheobronchialsystems. Gerade beatmete Patienten der Intensivstation weisen häufig etliche andere Risikofaktoren für eine Besiedlung mit *Candida* auf. Im Übrigen gelten primäre tracheobronchiale und pulmonale Infektionen mit *Candida* als überdiagnostizierte Entitäten. Eine Pilzpneumonie durch *Candida* spp. wird hauptsächlich im Rahmen einer Dissemination erworben und ist sehr selten primär. Eine Pilzinfektion gilt durch die histopathologische Diagnose oder den Nachweis mehrerer positiver Blutkulturen als bewiesen. Serologische Methoden dürfen aufgrund eines möglichen vorherigen Kontaktes nur zurückhaltend gewertet werden. Nur ein signifikanter Titeranstieg, der vier Titerstufen beträgt, kann auf eine systemische Infektion hindeuten [4.].

Patienten auf der Intensivstation weisen in der Regel zum Zeitpunkt einer Pilzinfektion hinsichtlich einer Prognoseabschätzung mehrere ungünstige Faktoren auf. Daher sind Mora-Duarte et al. (2002) der Ansicht, dass die direkte Letalität der Pilzinfektion lediglich 4,4% bis 7,2% beträgt. Aus diesem Grund geht die Arbeitsgruppe davon aus, dass die meisten dieser Patienten *mit* einer Candidainfektion und nicht zwingend *an* einer solchen versterben.

---

## 1.4 Risikofaktoren für eine Pilzinfektion

Candidämien oder Candidainfektionen des kritisch Kranken haben trotz der heute verfügbaren modernen Antimykotika eine hohe Letalität. Um diesen gefährlichen Krankheitsverlauf abzuwenden, wird der Identifizierung möglicher Risikofaktoren eine große Bedeutung beigemessen.

Die Theorie der Kolonisation mit *Candida* als begünstigenden Risikofaktor für eine Infektion wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Befürworter sehen die Candidabesiedlung als einen wichtigen und unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Candidämie [116.]. Die Dichte der Besiedlung hat dabei einen prädiktiven Wert für die Diagnose der systemischen Candidiasis bei chirurgischen Hochrisikopatienten [22.]. Tatsächlich sind *Candida* spp. Teil der normalen endogenen Flora und besiedeln somit den Gastrointestinaltrakt von 40% bis 50% der Bevölkerung [32.]. Demnach ist die Kolonisation für die Entwicklung der Candidiasis erforderlich [85.], [88.], [124.], [125.]. Denn eine Candidiasis entwickelt sich erst im Falle von Veränderungen der endogenen Flora, welche erst ein Wachstum von *Candida* spp. zulassen [101.]. Somit werden Candidainfektionen endogen erworben. Noch eindeutiger verhält es sich mit der Kolonisation an multiplen Stellen [88.]. Eine multiple Besiedlung wird als unabhängiger Risikofaktor für eine invasive Candidainfektion betrachtet [106.]. Gegner dieser Theorie sind der Ansicht, dass invasive Mykosen bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten trotz ihrer häufigen Kolonisation selten sind. Es geht kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Candidämie bei gleichzeitigem Nachweis von *Candida* in Urin oder Stuhl einher [14.]. Daneben ist die Mortalität der mit *Candida* spp. kolonisierten Patienten nicht signifikant höher als bei nicht kolonisierten Patienten [46.].

Unumstritten ist jedoch die Bedeutung der antibakteriellen Chemotherapie für eine Infektion mit Pilzen. Die Anwendung von Breitbandantibiotika bei nicht-neutropenischen chirurgischen Patienten gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Erwerben von Pilzinfektionen [46.]. Grundsätzlich steigt das Risiko mit der Anzahl der Antibiotika und der Dauer ihrer Exposition [43.], [88.]. Dean et al. (1998) gehen bei einer Anzahl von mehr als drei antibiotischen Substanzen über eine Applikationsdauer von mindestens sieben Tagen von dem Risiko einer Infektion aus. Die positive Korrelation der Anzahl verabreichter Antibiotika mit dem Risiko einer Kolonisation oder Infektion mit *Candida* spp. bestätigt eine Arbeit über herzchirurgische Patienten

[127.], die vermehrt Antibiotika erhielten. Die erhöhte Antibiotikagabe ist wiederum mit einem höheren Risiko einer Kolonisation und Infektion mit *Candida* assoziiert.

Im Rahmen der antibakteriellen Therapie wird die normale Darmflora unterdrückt, so dass ein übermäßiges Wachstum von *Candida* begünstigt wird [19.]. Es ist seit jeher bekannt, dass Mikroorganismen der normalen Darmflora das *Candida*-Wachstum unterdrücken [50.], [109.]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass diese Organismen die Adhäsion zwischen *Candida* und Zellen der Darmschleimhaut unterbinden [102.]. Nimmt die Zahl der Erreger der Darmflora bedingt durch Antibiotikatherapie ab, wird das *Candida*-Wachstum und die ihre Adhäsion an Mukosazellen begünstigt [26.]. Beide Prozesse fördern die Translokation von *Candida* durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes [102.].

Bei der Betrachtung der Patientenklientel operativer Intensivstationen mit häufig gestörter mukosaler Barriere, u. a. bedingt durch intestinale Hypoperfusion, erscheint das Risiko einer Invasion durch *Candida* sehr hoch. Ist die mukosale Barriere nicht mehr intakt, so ist eine weitere kontinuierliche Exposition gegenüber Risikofaktoren für eine ausgedehnte Invasion mit sekundärer hämatologischer Disseminierung verantwortlich [14.], [33.], [125.].

Kritisch Kranken werden im Rahmen ihrer Behandlung auf der Intensivstation zahlreiche Katheter gelegt. Denkbare Eintrittspforten in den Organismus sind alle iatrogen geschaffenen Zugänge, die die schützende Barriere der Haut und Schleimhaut überwinden. Dabei werden *Candidämien* in 35% bis 80% mit katheterassoziierten Infektionen in Verbindung gebracht [61.]. Insbesondere bei nicht-neutropenischen Patienten stellen intravasale Katheter eine Ursache für *Candidämien* dar [82.]. Hefen zeigen ein unterschiedliches Verhalten gegenüber Fremdmaterialien. Ist die äußere Haut mit *Candida albicans* kolonisiert, wirkt der Katheter wie ein Docht, der ins Körperinnere führt [6.], [18.]. Demgegenüber besiedelt *Candida parapsilosis* primär den Katheter selbst [65.].

Die invasive Beatmung verschafft potenziellen Erregern Zugang [125.]. Im Rahmen der invasiven Beatmung über einen artifiziellen trachealen Zugang werden alle natürlichen Luftfilter umgangen. Der unnatürliche Luftweg stört den Hustenmechanismus und führt zur Hemmung und Unterbrechung des mukoziliären Transports. Ungünstige Auswirkungen hat des Weiteren eine fungale Kolonisation sämtlicher Bestandteile des künstlichen Atemweges.

---

Bei Patienten operativer Intensivstationen sind vorangegangene Operationen als unabhängiger Faktor für eine Candidämie anzusehen [14.]. Die Schaffung von teils großflächigen Wunden beeinträchtigt ebenfalls die Barrierefunktion der Haut. Außerdem erzeugen umfassende chirurgische Maßnahmen eine allgemeine Entzündungsreaktion des Körpers (SIRS), die das Immunsystem von der Reaktion gegen potenzielle Pathogene „ablenkt“.

Wird der Patient zudem komplett unter Umgehung des Gastrointestinaltraktes ernährt, kann das Risiko der Pilzinfektion steigen [14.], [26.]. Einerseits enthält die parenterale Ernährung ein hochkonzentriertes Glukosegemisch, welches per se Pathogene anlockt. Andererseits löst eine parenterale Ernährung eine Atrophie der Darmschleimhaut aus [5.].

Ein weiterer wichtiger Faktor, der opportunistische Infektionen jeglicher Art begünstigt, ist die immunologische Situation des Patienten. Die Applikation von Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden begünstigt die Invasion von Aspergillen oder Candida. Dabei sind Lungentransplantierte primär durch *Aspergillus* spp. gefährdet [67.], Lebertransplantierte jedoch setzen sich im Rahmen von Pilzinfektionen in 90% der Fälle mit *Candida* spp. auseinander [115.].

Tierexperimente zeigen, dass Kortikosteroide über eine Hemmung der Bildung von Phago lysosomen die Abtötung der Konidien durch Alveolarmakrophagen der Lunge verhindern [34.].

Granulozytopenische Patienten können aufgrund des geschwächten immunologischen Zustandes Pseudomyzel und Blastosporen nicht phagozytieren. Dieses Patientengut hat daher eine besondere Disposition für eine systemische Candidose [34.] oder Aspergillose.

Allerdings wird sowohl eine intakte T-Zell-Immunität (Kolonisationsvermeidung) als auch eine phagozytische Immunität (Prävention der hämatologischen Disseminierung) benötigt, um eine Pilzinfektion zu verhindern [26.].

Schließlich ist das Nierenversagen, die Applikation von Antazida, ein hoher Krankheitsschweregrad (z.B. SAPS II) oder ein langer Aufenthalt auf der Intensivstation mit der Häufigkeit einer schweren Candidainfektion assoziiert [52.]. Diese Faktoren werden jedoch nicht als unabhängige Risikofaktoren zur Prognose einer Candidämie aufgefasst [32.].

Die Arbeitsgruppe um LEON (2006) versuchte mittels eines „Candida Scores“ eine frühzeitige Entscheidung für eine antimykotische Therapie bei nicht neutropenisch

kritisch Kranken mit einer vermuteten Candidainfektion zu treffen. Demnach scheinen operative, parenteral ernährte Patienten, die an multiplen Stellen mit Candida kolonisiert sind und an einer schweren Sepsis erkranken, mit einem „Candida Score“ größer 2,5 von einer frühen antimykotischen Therapie zu profitieren.

Hingegen ist der letale Ausgang einer Candidainfektion mit dem Zeitpunkt des Beginns einer antimykotischen Therapie [70.] sowie dem Alter, Malnutrition oder dem Belassen zentraler Venenkatheter assoziiert [81.].

Folglich ist es sinnvoll, einen Überblick über das individuelle Risiko für eine systemische Pilzinfektion des Patienten zu gewinnen. Diese Einschätzung erweist sich bei der weiteren Vorgehensweise als hilfreich, da die alleinige klinische Bedeutung positiver Candidakulturen schwierig zu beurteilen ist [13.], [14.].

## 1.5 Amphotericin B

Das im Jahre 1953 entdeckte Amphotericin B, produziert durch *Streptomyces nodosus*, gehört zur Gruppe der Polyene. Es ist mit seinem breiten Wirkspektrum immer noch das zuverlässigste fungizide Mittel gegen nahezu alle Pilze.

Pilze zeichnet eine zytoplasmatische Membran aus, die anstelle des tierischen Cholesterins Ergosterin enthält.

Gegenwärtige Theorien (→ff. 92.) besagen, dass der Wirkmechanismus bei Anreicherung von Amphotericin B über eine Porenbildung in der Pilzmembran zu erklären ist. Die Porenbildung führt zu einer erhöhten Membranpermeabilität. Die Folge ist eine Störung des Protonengradienten gepaart mit oxydativen Prozessen. Daraus resultieren Störungen der lebenswichtigen Ergosterin-Funktion der Pilzmembran. Damit geht der Pilz zugrunde.

Amphotericin B wird nicht enteral resorbiert und muss im Rahmen einer Therapie parenteral appliziert werden. Dennoch ist die systemische Gabe von Amphotericin B mit vielen Nachteilen behaftet. Eine schwere unerwünschte Wirkung ist die Nephrotoxizität [71.]. Diese Tatsache hat vielfältige Bemühungen für eine lokale Applikation des Antimykotikums nach sich gezogen. Eine elegante, bei Knochenmark- und Organtransplantierten angewandte Methode ist die Verneblung von Amphotericin B.

---

## 1.6 Die Verneblung von Amphotericin B

Im Rahmen von Organtransplantationen hat sich die prophylaktische Verneblung von Amphotericin B insbesondere bei Lungentransplantierten bewährt. Eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Aspergillusinfektionen konnte damit bei lungentransplantierten Patienten erzielt werden [63.], [93.]. Gleichzeitig bleibt eine signifikante Absorption des Antimykotikums mit einer nephrotoxischen Wirkung aus [68.]. Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass das Vernebeln von Amphotericin B keine unerwünschten systemischen Wirkungen zur Folge hat [12.], [53.]. Bei Ratten ist Amphotericin B nach Verneblung weder im Serum, noch in der Milz, Leber, den Nieren oder im Gehirn nachzuweisen [77.].

Im Gegensatz dazu zeigen andere Arbeiten [3.], [11.], [103.] keine signifikante Veränderung in der Inzidenz bewiesener oder verdächtiger Aspergillusinfektionen bei neutropenischen Patienten.

Dabei spielt möglicherweise die mukoziliäre Clearance eine Rolle. Diese verhindert die Deposition von Amphotericin B in proximale Bereiche des Tracheobronchialbaums. Nach Ansicht einiger Autoren gelangt der größte Anteil an Inhalat in die distalen Bereiche und akkumuliert in den Alveolen [68.].

Ebenso ist die Größe der inhalierten Partikel entscheidend für eine wirksame Therapie bzw. Prophylaxe. Große Partikel ( $\rightarrow$ ff. 12.) mit einem Durchmesser von mehr als 5  $\mu\text{m}$  verbleiben in den oberen Atemwegen. In die kleinen Bronchien, Bronchiolen und Alveolarräume gelangen solche Partikel, deren Ablagerung hauptsächlich durch Sedimentation, Diffusion und Abfangen durch Makrophagen bestimmt wird. Daher wird eine Teilchengröße von 1-5 $\mu\text{m}$  als optimal für eine pulmonale Deposition betrachtet [27.].

Fraglich jedoch ist die Bioaktivität ( $\rightarrow$ ff. 51.) von Amphotericin B nach dem Vernebeln *in vivo*. Es bleibt ungewiss, inwieweit äußere Faktoren wie Temperatur, pH-Wert, Proteine und Wirtsfaktoren auf die Interaktion zwischen Erreger und antimykotischem Agens Einfluss nehmen. Obwohl der pulmonale Nachweis von Amphotericin B gesichert ist, bleibt somit die eigentliche Aktivität dort noch unklar.

Die täglichen Inhalationen von Amphotericin B werden allerdings unterschiedlich vertragen. Die Arbeitsgruppe um DUBOIS (1995) beschreibt bei neutropenischen Patienten sowohl nach Knochenmarkstransplantationen als auch im Rahmen der Chemotherapie bei Leukämien eine gute Toleranz. Gleichwohl werden ebenfalls bei

Patienten unter Chemotherapie bei Leukämie oder nach Knochenmarkstransplantation Nebenwirkungen beschrieben [42.]. Während der Verneblung von Amphotericin B sind dabei Husten, Übelkeit und Erbrechen zu beobachten. Insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit einer bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (→ff. 36.) sind tendenziell vermehrt Nebenwirkungen während der Verneblung zu beobachten. Die Inhalation von Amphotericin B wurde von hämatologisch therapierten Patienten kaum toleriert. Aus diesem Grund erscheint die Verneblung als Prävention invasiver pulmonaler Aspergillosen bei granulozytopenischen Patienten nicht sinnvoll.

Neben dem klassischen Amphotericin B Deoxycholat wird bei lungentransplantierten Patienten auch die kostspieligere lipidhaltige Variante prophylaktisch vernebelt [29.]. Das liposomale Amphotericin B ist systemisch nachweisbar [39.]. Das mag laut Cicogna et al. (1997) auf eine größere Resorption der lipidlöslichen Substanz durch Alveolarmakrophagen mit einem konsekutiv langsameren Abbau zurückzuführen sein. Allerdings führt die Verneblung des liposomalen Amphotericin B im Gegensatz zum klassischen Amphotericin B nicht zu einer Dysfunktion des Surfactant-Faktors der Lunge [98.].

Jedoch war die systemische Applikation von liposomalem Amphotericin B in einer täglichen Dosis von 3 mg/kg KG in bis zu 20% der Fälle ebenso mit dem Auftreten eines akuten Nierenversagens assoziiert [64.].

Nur vereinzelt werden Inhalationen des klassischen Amphotericin B bei allgemeinen, nicht immunsupprimierten Patienten einer Intensivstation angewandt. DE JONGE (2003) beschreibt das Vernebeln von Amphotericin B als Teil des Konzepts der Selektiven Darmdekontamination (SDD). Die Aerosoltherapie wird nach mehrfachem Nachweis von Hefen aus dem Sputum initiiert. Die Verneblung von Amphotericin B wird dabei erst bei einem negativen Folgebefund eingestellt.

## **1.7 Selektive Darmdekontamination (SDD)**

Das Konzept der selektiven Darmdekontamination wurde in den frühen 80er Jahren durch Stoutenbeek et al. (1984) entwickelt. Dabei wurden von 122 polytraumatisierten Individuen einer Intensivstation 63 Individuen nicht resorbierbare Antibiotika über die Magensonde und in die Mundhöhle verabreicht. Außerdem wurde den Patienten zur Vermeidung von frühen endogenen Infektionen systemisch Cefotaxim appliziert. Mit

---

diesem Regime konnte eine signifikante Reduktion der Kolonisation und Infektion mit pathogenen Mikroorganismen erzielt werden. Die Annahme war, dass insbesondere frühe beatmungsassoziierte Pneumonien ihren Ursprung in der patienteneigenen Mikroflora des Oropharynx haben [55.]. Zudem wurde die sekundäre Kolonisation des Gastrointestinaltraktes als eine sehr bedeutsame Etappe in der Pathogenese von Infektionen betrachtet [110.]. Eine weitere Überlegung war, dass insbesondere gramnegative Bakterien für die meisten Pneumonieepisoden verantwortlich sind. Diese Bakterienpopulation sollte gezielt reduziert werden. Gleichzeitig musste die schützende anaerobe Darmflora erhalten werden.

Das Konzept der SDD der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster zur Verhütung beatmungsassoziiierter Pneumonien basiert auf dem Hygienemanagement, dem mikrobiologischen Monitoring und der systemischen und lokalen Antibiotikatherapie. Diesem Konzept folgend werden Patienten der Intensivstationen nicht resorbierbare Antibiotika, (Polymyxin E, Tobramycin und Amphotericin B) oropharyngeal und gastral appliziert. Ergänzend ist mit der Applikation von systemischem Cefotaxim, ein Cephalosporin der dritten Generation, auch von der Arbeitsgruppe um LEDINGHAM (1988) und AERDTS (1990) beschrieben.

Seit der Einführung der selektiven Darmdekontamination bei Intensivpatienten hat es unterschiedliche Abwandlungen bzw. Ergänzungen des SDD-Konzeptes gegeben. So beschreiben Nardi et al. (2001) die zusätzliche nasale und orale Applikation von Mupirocin im Rahmen von SDD. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie konnten durch die zusätzliche lokale Gabe von Mupirocin die Pneumonierate und die Ausgaben für Antibiotika reduziert werden.

Die Arbeitsgruppe um PNEUMATIKOS (2002) hingegen überprüfte die Effizienz von lediglich lokal subglottisch applizierter SDD bei polytraumatisierten Patienten. Die Autoren rechtfertigen eine lokale Anwendung von SDD, da hierbei die körpereigene Darmflora unberührt bleibt.

Diese Argumentation hat seit der Etablierung von SDD zu Kontroversen geführt. Eine Zunahme der Kolonisation mit multiresistenten Erregern mit einer Selektion grampositiver Pathogene [55.] und eine konsekutiv erhöhte Applikation von Breitspektrumantibiotika wurden seither sehr kontrovers diskutiert [10.], [15.], [74.], [111.], [119.]. Tatsächlich wurde SDD in einer prospektiven Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2006 auf einer Intensivstation mit niedrigen Resistenzraten über einen

---

Zeitraum von fünf Jahren nicht mit einer Zunahme von resistenten Erregern assoziiert [44.]. In jener Arbeit um HEINIGER (2006) konnte kein Anstieg des Nachweises von aminoglykosid- und betalactamase-resistenten gramnegativen Pathogenen während SDD beobachtet werden. Dennoch erachten diese und andere Autoren [59.] eine gute Kontrolle resistenter Pathogene als obligaten Bestandteil des SDD-Programms. In Fällen hoher Kolonisations- und Infektionsraten bei Aufnahme auf die Intensivstation stellt sich ein geringer Nutzen von SDD dar [66.], [120.]. Eine Selektion der Intensivstationen bzw. der Patienten, die von SDD profitieren, ist daher angezeigt [55.]. Auch eine Kalkulation der Kosten, die mit und ohne SDD verursacht wurden, wurde evaluiert. In vier randomisierten Studien waren die Kosten für Patienten mit SDD niedriger als für Patienten ohne SDD. Patienten, die SDD erhielten, hatten einen geringeren Verbrauch an systemischen Antibiotika und an Blutprodukten. Insgesamt hatten diese Patienten eine günstigere Prognose mit einer reduzierten Morbidität und einen höheren Anteil Überlebender [54.], [96.], [112.], [118.].

Unter Beachtung der Resistenzmuster senkt die Durchführung der SDD demnach sowohl die Pneumonierate [113.] und die Mortalität als auch die Resistenzentwicklung in der Intensivmedizin [23.], [24.]. Dabei kann bei einem von 20 mit SDD behandelten Patienten eine gramnegative Infektion und bei einem von 22 Patienten der Tod vermieden werden [105.]. Die Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) (→ff. 57.) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) aus dem Jahre 2006 sprechen eine Grad A-Empfehlung für SDD bei Patienten mit einer voraussichtlichen Beatmungsdauer von länger als 48 Stunden aus. Einer Grad A-Empfehlung wird die systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien zugrunde gelegt. Der Verwendung von SDD wird dennoch das Führen von Resistenzstatistiken vorausgesetzt, sodass eine Häufung von mutiresistenten Pathogenen frühzeitig erkannt werden kann.

---

## 1.8 Fragestellung

Bei fehlender Evidenz ist die routinemäßige prophylaktische Verneblung von Amphotericin B im Rahmen der selektiven digestiven Dekontamination in der operativen Intensivmedizin kritisch zu hinterfragen. Die Subpopulation Organtransplantierte in diesem Bereich profitiert möglicherweise von der antimykotischen Prophylaxe. Die Mehrheit der Klientel jedoch ist weder durch beabsichtigte Immunsuppression in besonderer Weise noch durch Granulozytopenie abwehrgeschwächt. Gerade für diese Mehrheit intensivmedizinisch betreuter Patienten fehlt die Evidenz, die das Fortführen der prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B rechtfertigt.

Gegenstand dieser Arbeit ist die kritische Auseinandersetzung mit der Fragestellung, ob die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B bei einem nicht-selektionierten Patientenkollektiv einer operativen Intensivstation und der Subpopulation immunsupprimierter Patienten tatsächlich die Inzidenz auf der Intensivstation erworbener invasiver Pilzinfektionen oder die Inzidenz der tracheobronchialen bzw. pulmonalen Kolonisation mit Pilzen senkt.

Es wird angenommen, dass auf der einen Seite die Inzidenz der tracheobronchialen bzw. pulmonalen Kolonisation nach Unterlassen dieser Prophylaxe ansteigt, auf der anderen Seite jedoch sich die Inzidenz der Candidämien nicht signifikant verändert (Nullhypothese).

Amphotericin B vernebelnde Studienteilnehmer werden außerdem hinsichtlich ihrer Reaktion auf die Inhalation beobachtet, um mögliche Nebenwirkungen zeitnah erfassen zu können.

---

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Studie**

#### **2.1.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die monozentrisch durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer waren abhängig von ihrer Operationsindikation auf zwei räumlich voneinander getrennte Intensivtherapiestationen verteilt.

#### **2.1.2 Zeitplan**

Patienten, die die noch näher darzulegenden Einschlusskriterien erfüllen, wurden ab März 2004 bis August 2004 unter der Maßnahme der prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B beobachtet. Diese Kohorte findet Erwähnung als Ampho B-Gruppe. Ab August 2004 wurde diese Prophylaxe terminiert. Patienten, die ab diesem Zeitpunkt aufgenommen und intensivmedizinisch behandelt wurden, wurde kein Amphotericin B prophylaktisch vernebelt. Jedoch führten Patienten der Ampho B-Gruppe die Prophylaxe während des zweiten Intervalls bis zum Verlassen der Intensivtherapiestation fort.

#### **2.1.3 Behandlungsplan**

##### **2.1.3.1 Ausführen der Prophylaxe**

Amphotericin B wurde über einen am Y-Stück platzierten Druckvernebler via Respirator während der Inspirationsphase appliziert. Dazu wurden 50mg Amphotericin B-Pulver mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Anschließend wurden 10 mg, entsprechend 2 ml dieser Amphotericin B-Lösung in den Verneblertopf des Beatmungsgeräts gegeben. Das Aerosol gelangte somit über den trachealen Tubus in das Tracheobronchialsystem des Patienten. Die Verneblung erfolgte viermal täglich. Die Dauer einer Inhalation betrug ca. 30 Minuten.

---

### 2.1.3.2 Auslassen der Prophylaxe

Die Kontrollgruppe erhielt während des zweiten Intervalls, wie unter 2.1.2. erläutert, keine Aerosolprophylaxe

### 2.1.3.3 Standarddiagnostik

Die klinische Überwachung beider Patientengruppen war identisch. Im Rahmen der Patientenaufnahme innerhalb der ersten 24 Stunden sowie zusätzlich zweimal wöchentlich erfolgte ein routinemäßiges mikrobiologisches Monitoring. Dieses bestand aus der Abnahme von Rachenabstrichen und Trachealsekret. Bei Verdacht auf eine Infektion wurde die Frequenz der Kontrollen erhöht. Nach Entfernung intravasaler Katheter wurden die Katheterspitzen der mikrobiologischen Diagnostik zugeführt.

Je nach Indikation erfolgten Röntgen-Thorax-Aufnahmen, um zeitnah mögliche entzündliche Prozesse der Lunge zu diagnostizieren.

Neben der täglichen Blutentnahme wurden kontinuierlich Temperatur und respiratorische sowie hämodynamische Parameter der Patienten überwacht. Ferner wurde wenigstens dreimal täglich Trachealsekret mobilisiert. Der Parameter „purulentes Trachealsekret“ wurde erst dann dokumentiert, wenn dem Studienteilnehmer an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen reichlich purulentes Trachealsekret endotracheal abgesaugt werden konnte.

### 2.1.3.4 Spezielle Diagnostik

Bei massiver Produktion von purulentem Trachealsekret erfolgte in den meisten Fällen nach Ermessen des Therapeuten eine Bronchoskopie. Unter Umständen wurde hierbei mobilisiertes Trachealsekret separat zur mikrobiologischen Diagnostik entnommen.

Eine Erhöhung der Körpertemperatur auf über 38,5°C hatte konsekutiv die Entnahme von Blutkulturen zur Folge.

---

## 2.1.4 Patientenauswahl

### 2.1.4.1 SDD-Regime

Ein Einschlusskriterium in die Studie war die Behandlung der Patienten im Rahmen der SDD. Nur solche Patienten, bei denen bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Beatmungsdauer von wenigstens 24 Stunden erwartet werden konnte, wurden dem SDD-Regime zugeführt. Im Rahmen der SDD wurde den Patienten vier Mal täglich eine Paste bestehend aus 2% Polymyxin E, 2% Tobramycin und 2% Amphotericin B in die Wangentaschen appliziert. Die ebenfalls alle sechs Stunden gastral verabreichte Suspension enthielt 100 mg Polymyxin E, 80 mg Tobramycin und 500 mg Amphotericin B. Zusätzlich erhielten die Patienten in den ersten vier Tagen ihres Intensivaufenthaltes dreimal täglich 2 g Cefotaxim.

### 2.1.4.2 Einschlusskriterien

Studienteilnehmer aus der Ampho B vernebelnden Gruppe waren solche unter SDD-Regime, die mindestens während 72 Stunden Amphotericin B vernebelt hatten. Entsprechend wurden in der nicht vernebelnden Gruppe nur die Patienten berücksichtigt, die länger als 48 Stunden intubiert in der Intensivtherapie behandelt wurden. Ferner wurden nur die Resultate der Patienten bewertet, bei denen mindestens zwei Proben aus Trachealsekret mikrobiologisch befundet waren.

### 2.1.4.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden alle Patienten, bei denen keine SDD durchgeführt wurde. Studienteilnehmer mit einer Therapiedauer mit vernebeltem Amphotericin B von weniger als 72 Stunden wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Individuen mit weniger als zwei Befunden des Trachealsekrets wurden ebenfalls ausgeschlossen.

#### 2.1.4.4 Genehmigung der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe erteilte am 19. Dezember 2003 die Genehmigung für die Realisierung der Studie „Auswirkung der Verneblung von Amphotericin B auf die tracheobronchiopulmonale Kolonisation und Infektion mit Pilzen bei beatmeten Patienten der operativen Intensivstation.“

Alle Patientendaten unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht. Jeder Patient erhielt zur Anonymisierung eine Identifikationsnummer, unter der die Dokumentation und Auswertung der weiteren Daten erfolgte.

### 2.1.5 Beobachtungsgrößen

#### 2.1.5.1 Zielgrößen

Die dokumentierte Kolonisation des Tracheobronchialtraktes wurde als zu betrachtende Zielgröße vorgegeben. Insbesondere der Vergleich zwischen erster zu letzter Probe, und hierbei die Veränderung der fungalen Besiedlung in beiden Studiengruppen waren entscheidend.

Weitere Zielgrößen stellten die bewiesene Pilzinfektion oder eine Candidämie dar.

#### 2.1.5.2 Einflussgröße

Die als Prophylaxe durchgeführte routinemäßige Verneblung von Amphotericin B wurde als Einflussgröße definiert. Das Patientenkollektiv mit einer prophylaktischen Verneblung mit Amphotericin B wurde dem Patientenkollektiv ohne Verneblung bezüglich der Zielgrößen verglichen und gegenübergestellt.

#### 2.1.5.3 Applikation systemischer Antimykose

In beiden Studiengruppen lag es bei Nachweis von *Candida* oder *Aspergillus* spp. im Ermessen des verantwortlichen Therapeuten, systemische Antimykotika zu verabreichen. Ausschlaggebend für diese Entscheidung waren vornehmlich die Entnahmestellen der positiven Pilzproben, die Prädisposition des Studienteilnehmers zu einer Pilzinfektion und die klinische Situation des Patienten. Auch wenn dieses

---

Ergebnis nur Ausdruck einer Kolonisation mit Pilzen war, diente in diesen Fällen die Applikation der Antimykose der Prävention einer Pilzinfektion.

Während der Realisierung dieser Studie erfolgte ein Regime-Wechsel in der Applikation systemischer Antimykotika. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (→ff. 57.) wurden Antimykotika nicht routinemäßig als kalkulierte Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock eingesetzt. Bei Erhebung der Daten der Kontrollgruppe wurde insgesamt die Gabe von systemischen Antimykotika beschränkt auf solche Patienten, bei denen Pilze in sterilen Höhlen oder im Blut nachgewiesen wurden.

#### 2.1.5.4 Abbruchkriterien

Die vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung der prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B sollte nur bei Vorliegen unerwünschter Wirkungen erfolgen. Jede Unterbrechung und ihre Ursache wurde dokumentiert. Sobald unerwünschte Wirkungen weggefallen waren, starteten einige Patienten die Verneblung erneut.

Daten der Studienpatienten, die vor dem Abbruch mindestens 72 Stunden vernebelt hatten, wurden nur für den Zeitraum der Verneblung berücksichtigt.

## 2.2 Patienten

Beobachtet wurden Patienten der Intensivtherapiestationen I und II der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster. Beide Stationen sind räumlich voneinander getrennt und beherbergen unterschiedliche Klientel. Auf der Intensivtherapiestation I wurden Patienten nach herz-thorax-gefäßchirurgischen, neurochirurgischen sowie orthopädischen Eingriffen behandelt, während Schwerpunkte der Intensivtherapiestation II vornehmlich allgemein- und unfallchirurgische Patienten darstellten.

Bei Verlegungen zwischen diesen beiden Stationen ging die Dokumentation nahtlos weiter. Ebenso wurde eine Verlegung auf die Intensivobservationsstation bzw. periphere Station und Wiederaufnahme auf die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden nicht als Unterbrechung gewertet.

---

Die Registrierung eines Patienten endete mit dem Tag der Verlegung, des Todes oder bei Erfüllung der Abbruchkriterien.

### **2.3 Datenerhebung**

Die erforderlichen Befunde sowie sämtliche Daten der Studienteilnehmer wurden ausschließlich über das EDV gestützte Dokumentationssystem der Intensivtherapiestationen erfasst.

Dazu gehören allgemeine Daten wie Patientenfallnummer sowie das Alter des Patienten. Die Dauer des Aufenthaltes des einzelnen Patienten auf der Intensivstation wird sowohl in der Studiendauer als auch in der Summe der Beatmungstunden berücksichtigt. Als gängige intensivmedizinische Scores wurde der Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score zur Erhebung der Organdysfunktion und der Simplified Acute Physiology (SAPS)-Score II als Schweregradscore dokumentiert. Operative Prozeduren im Zusammenhang mit der Aufnahme auf die Intensivstation sowie abdominelle und thorakale Eingriffe im Verlauf kennzeichneten Patienten in beiden Kohorten. Dokumentiert wurden neben dem Aufnahmemodus der Patienten ebenso anamnestische Risikofaktoren bei Aufnahme wie die Niereninsuffizienz, die Leberinsuffizienz, der Diabetes mellitus, der Nikotin- und der Alkoholabusus. Berücksichtigung fand außerdem eine vorbestehende und für die fungale Kolonisation oder Infektion bedeutsame Immunsuppression des Studienteilnehmers. Dabei kam die systemische Applikation von Glukokortikoiden, Immunsuppressiva bzw. antineoplastische Therapie sowie Breitspektrumantibiotika bei Aufnahme und im Verlauf in Betracht. Eine im Laufe des Intensivaufenthaltes notwendige Nierenersatztherapie wurde ebenfalls dokumentiert. Bei der Betrachtung der fungalen Kolonisation des Trachealsekrets wurde das Augenmerk sowohl auf die Inzidenz von Pilzen bei Aufnahme und Entlassung als auch auf die Verteilung der Subspezies innerhalb beider Kohorten gerichtet. Ebenso wurde der positive Candida-Nachweis im Pharynx bei Aufnahme dokumentiert. Im Weiteren wurden die Inzidenz von purulentem Trachealsekret sowie die Qualität des Trachealsekrets bei positivem Pilzbefund gegenübergestellt. Die Isolierung von Candida an zentralvenösen Kathetern sowie das Auftreten von Candidämien wurden ebenso dokumentiert. Beachtung fand ebenfalls das Auftreten von unerwünschten Wirkungen der Verneblung von Amphotericin B. Im

---

Weiteren wurde die Applikation systemischer Antimykotika in beiden Gruppen gegenübergestellt. Abschließend wurde die Mortalität verglichen, und es wurden die Todesursachen dokumentiert.

## 2.4 Statistische Auswertung

Der empirische Median und der arithmetische Mittelwert wurden als Lagemaße erhoben. Zur Beschreibung der Abweichung der Messwerte vom Durchschnittswert diente die empirische Standardabweichung (SA). Die empirische Spannweite (Range) wurde zur Darstellung der Streuung herangezogen.

Die primäre Fragestellung lautete, ob die prophylaktische Verneblung von Amphotericin B die Inzidenz der Kolonisation mit Pilzen senkt. Somit wurde als Zielgröße der Nachweis von Pilzen sowohl im Trachealsekret als auch im Blut, im Sinne einer Candidämie, definiert.

Die vergleichende Analyse der Daten zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden beider Kohorten erfolgte mithilfe nicht-parametrischer Testverfahren. Bei der Darstellung von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen. Im Falle der Gegenüberstellung der Variablen, die eine zeitliche Dauer berücksichtigen, kam der Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert. In diesem Fall erfolgte die Angabe des Kontingenz-Koeffizienten. War der p-Wert größer oder gleich 0,05, bestand kein signifikanter Unterschied des gemessenen Parameters zwischen beiden Kohorten. Die Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit entfällt hierbei. Die Ermittlung augenscheinlich sehr großer oder sehr kleiner Abweichungen hatte keine statistische Testung zur Folge.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Daten**

#### **3.1.1 Kohortengröße**

Insgesamt wurden 304 Patienten primär in die Studie eingeschlossen. Dabei entfielen 150 Patienten auf die Amphotericin B vernebelnde Kohorte und 154 auf die Kontrollkohorte. Da bei einer Reihe von Patienten eine sehr kurze Studiendauer vorlag oder die ausreichende Anzahl tracheobronchialer Abstriche nicht erfüllt wurde, gingen schließlich 190 Patienten in die weitere Analyse ein. 87 Patienten (46%) gehörten der Ampho B-Gruppe, die übrigen 103 Patienten (54%) der Kontrollgruppe an.

#### **3.1.2 Demographie**

Die Ampho B-Gruppe bestand aus 28 weiblichen (32%) und 59 männlichen (68%) Studienteilnehmern. In der Kontrollgruppe befanden sich 32 (31%) weibliche und 71 (69%) männliche Studienteilnehmer. Die Verteilung der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer war somit in beiden Kohorten fast identisch.

#### **3.1.3 Alter**

Das durchschnittliche Alter in der Ampho B-Gruppe betrug 59,5 Jahre bei einer Range von 16 bis 85 Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer dieser Gruppe war 16, der älteste 85 Jahre alt (SA  $\pm$ 17,9).

In der Kontrollgruppe waren die Patienten durchschnittlich 60,6 Jahre alt. Die Range lag bei 14 bis 85 Jahren. In dieser Kohorte war der jüngste Patient 14, der älteste 85 Jahre alt (SA  $\pm$ 18,5).

Damit sind Patienten der Ampho B-Gruppe mit 1,2 Jahren unwesentlich jünger als die Patienten der Kontrollgruppe.

### 3.1.4 Studiendauer

Alle Studienpatienten wurden mindestens drei Tage intensivmedizinisch behandelt. Dies war eines der Einschlusskriterien. Die Gesamtstudiendauer in der Ampho B-Gruppe betrug 1049 Tage, entsprechend einem empirischen Median von 10. Das erste Quartil lag bei 6, während das dritte Quartil bei 17,5 Tagen lag. Patienten der Kontrollgruppe wurden insgesamt 1070 Tage beobachtet. Der empirische Median war bei 8 Tagen, während das erste Quartil bei 6, und das dritte bei 13,5 Tagen eingeordnet werden konnte. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

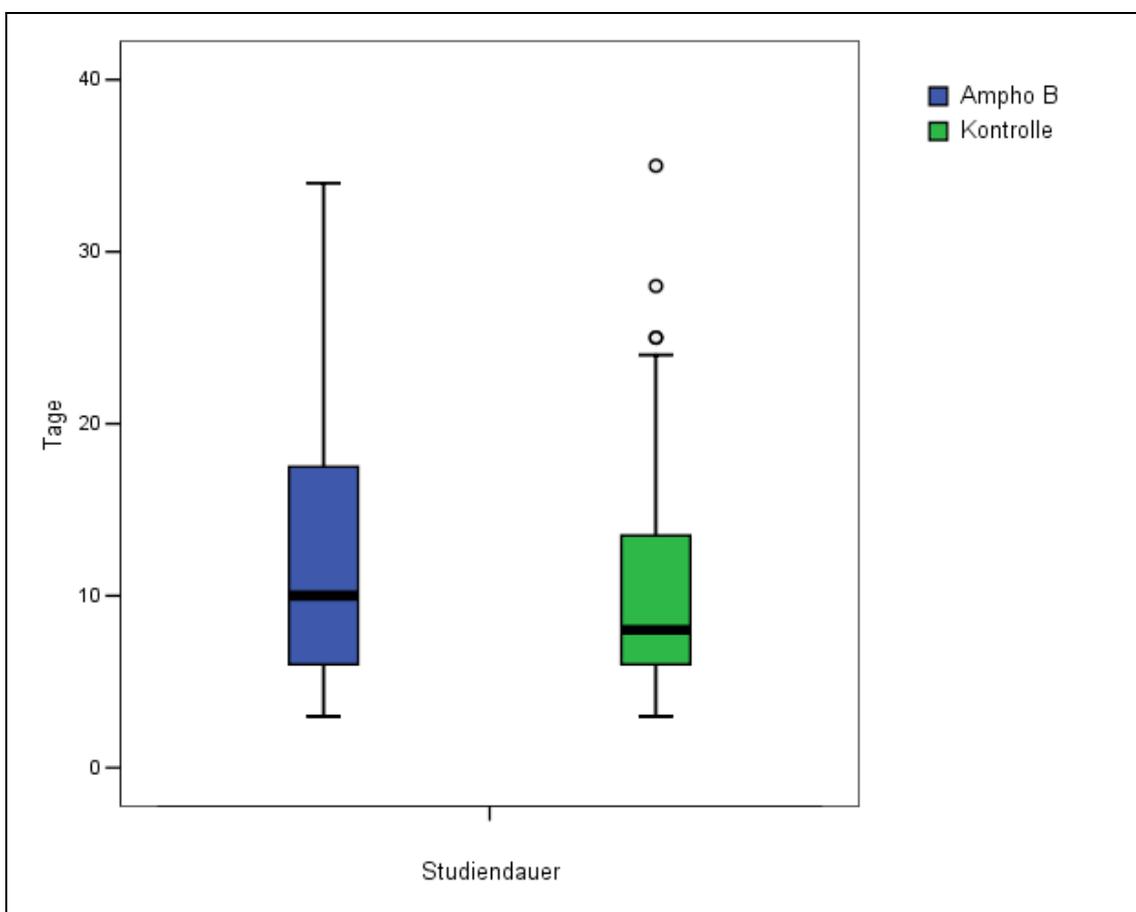


Abbildung 1: Studiendauer

Das Konfidenzintervall der Gesamtheit der Patienten der Ampho B-Gruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, erstreckte sich tendenziell über einen größeren Zeitraum. In der Kontrollgruppe waren lediglich einzelne Ausreißer zu verzeichnen.

### 3.1.5 Beatmungsdauer

Die Studienteilnehmer beider Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Beatmungsdauer verglichen. Die Anzahl der Beatmungsstunden der Patienten in der Ampho B-Gruppe betrug insgesamt 17.185 Stunden mit dem Median von 161, dem ersten Quartil von 89 und dem dritten Quartil von 257,5 Stunden.

Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine Gesamtbeatmungsstundenanzahl von 18.838 Stunden bei dem Median von 135, dem ersten Quartil von 84,5 und dem dritten Quartil von 257,5 Stunden. Der Unterschied beider Ergebnisse war nicht signifikant.

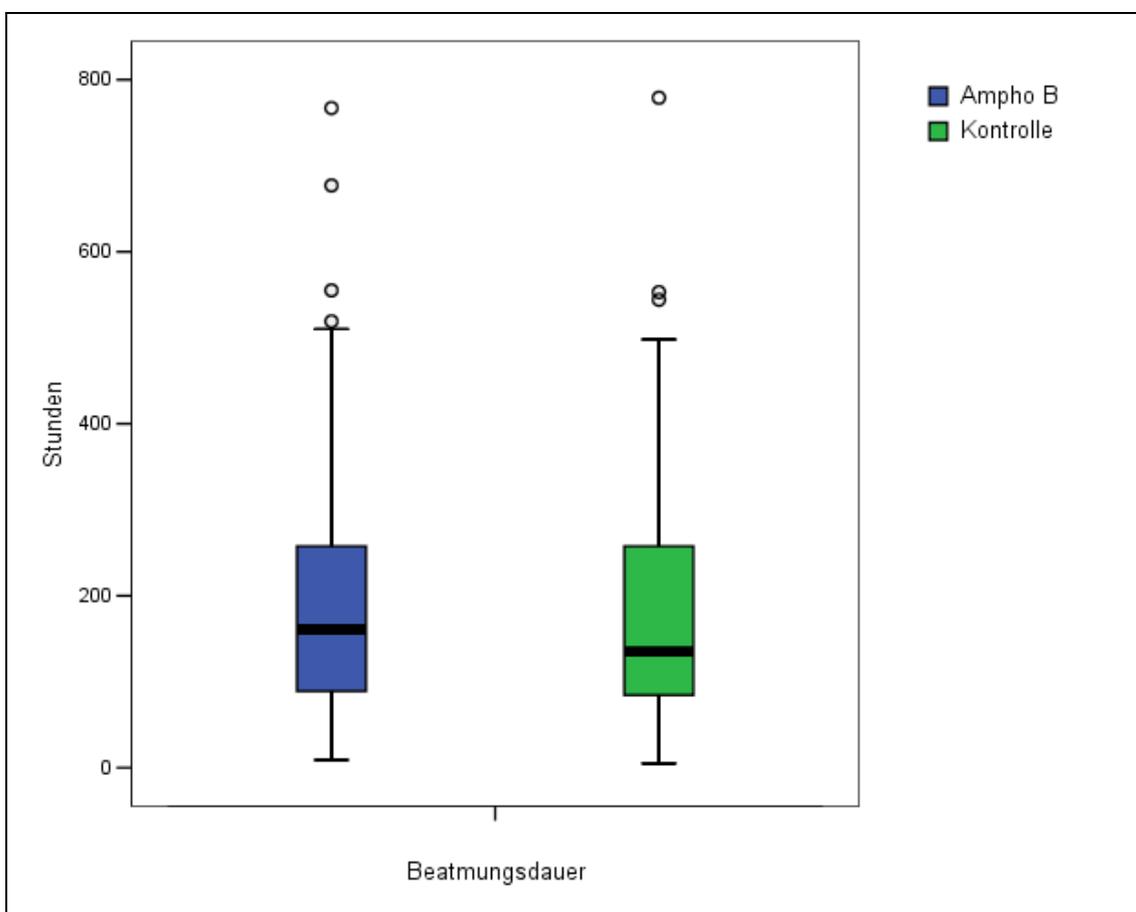


Abbildung 2: Beatmungsdauer

Das Konfidenzintervall beider Gruppen ist annähernd identisch. Dabei sind in beiden Kohorten einige Ausreißer zu verzeichnen.

### 3.1.6 SAPS II und SOFA Score

Patienten beider Studiengruppen wurden hinsichtlich der gängigen intensivmedizinischen Scores SAPS II und SOFA verglichen. Im SAPS II erlangte die Ampho B-Gruppe eine Gesamtpunktzahl von 56.017 Punkten bei durchschnittlichen 56,6 Punkten (SA  $\pm$ 18,6)/ Tag. Die Kontrollgruppe erzielte im SAPS II eine Gesamtpunktzahl von 64.722 bei einem Mittelwert von 53,8 Punkten (SA  $\pm$ 21,4)/ Tag. Im SOFA Score erzielte die Ampho B-Gruppe eine Gesamtpunktzahl von 9.540 Punkten bei einem Durchschnitt von 11,3 Punkten (SA  $\pm$ 4,1)/ Tag. Die Gesamtpunktzahl der Kontrollgruppe im SOFA lag bei 10.110 Punkten mit einem mittleren Score von 10,7 Punkten (SA  $\pm$ 4,4)/ Tag.

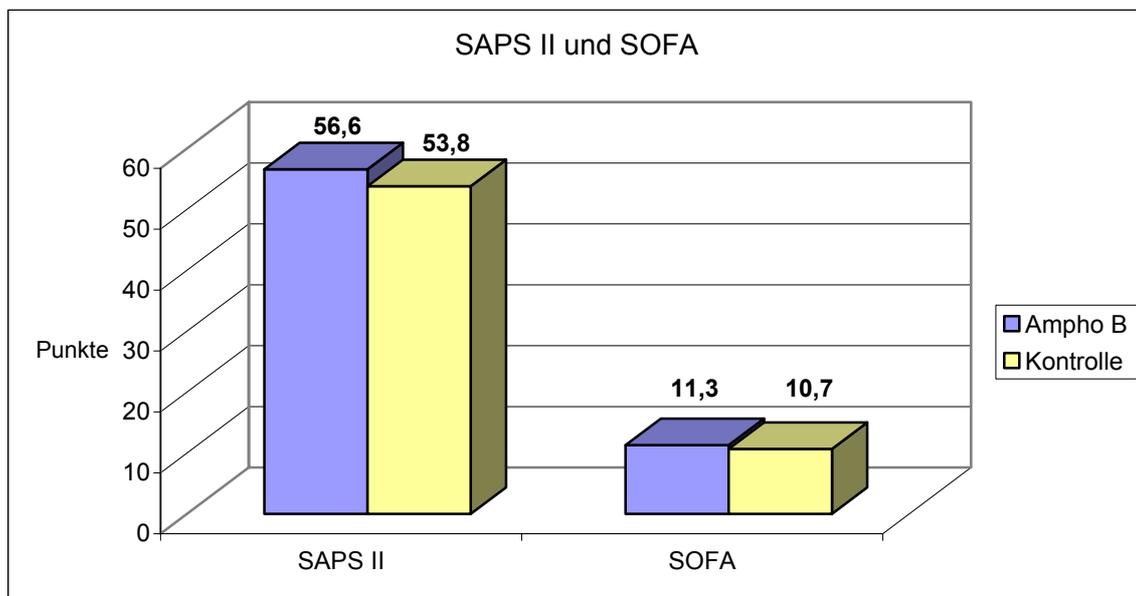


Abbildung 3: Durchschnittliche SAPS II und SOFA- Punkte während des Intensivaufenthaltes

Beide Kohorten erzielen im Vergleich ähnliche Punktzahlen in beiden aufgeführten Scores. Geringfügig niedrigere Werte sind in der Kontrollgruppe ersichtlich, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ist.

### 3.1.7 Diagnosen und Prozeduren bei Aufnahme

Die Diagnosen und Prozeduren bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation waren in einigen Fällen vielfältig. Gerade bei polytraumatisierten Patienten trafen gleichzeitig mehrere Aufnahmediagnosen bzw. operative Indikationen zu. Zudem schlossen Eingriffe am Gehirn, hier als Hirn-OP bezeichnet, sowohl dekompressive, operative Maßnahmen bei Schädel-Hirn-Traumatisierten, als auch die operative Versorgung von Hirntumoren ein. Gleichfalls fanden sich Eingriffe am Bewegungsapparat, als Knochen-OP, bei primär orthopädischen und auch bei polytraumatisierten Patienten. Thorax-Operationen schlossen sowohl primäre Eingriffe an der Lunge als auch Herz-Operationen ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ein. HLM-Operationen bedeuten alle Eingriffe unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Herz- und Lungentransplantationen sind aufgrund der immunsuppressiven Besonderheit gesondert aufgeführt, und werden daher nicht unter Thorax- oder HLM-Operationen berücksichtigt.

In der Ampho B-Gruppe sowie in der Kontrollgruppe waren jeweils 110 Eingriffe bei Aufnahme zu verzeichnen. Mit 29 Eingriffen (26%) in der Ampho B-Gruppe und 28 Eingriffen (25%) in der Kontrollgruppe waren die Interventionen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am häufigsten. Operationen am Gehirn waren in der Ampho B-Gruppe mit 24 (22%) die zweithäufigste Aufnahmediagnose. In der Kontrollgruppe machten diese Art der Eingriffe nur 18 (16%) aus. Operative Interventionen am Abdomen waren mit 24 Eingriffen (22%) die zweithäufigste Aufnahmediagnose in der Kontrollgruppe. In der Ampho B-Gruppe machten diese mit 14 Eingriffen nur 13% aus. Die Anzahl der Patienten mit Polytraumen in beiden Kohorten war ausgewogen. In der Ampho B-Gruppe lagen 16 Patienten (15%), in der Kontrollgruppe 18 Patienten (16%) mit einem Polytrauma vor. Bei der Anzahl der operativen Eingriffe am Bewegungsapparat führte die Amphotericin B - Gruppe mit 13 Interventionen (12%). Im Gegensatz dazu erfolgten in der Kontrollgruppe nur 6 Operationen (5%) am Bewegungsapparat. In der Kontrollgruppe wurden mehr als doppelt so viele Patienten wie in der Ampho B-Gruppe organtransplantiert. Es erfolgten insgesamt 5 Transplantationen (5%), darunter 3 Leber-, eine Herz- und eine Lungen-Transplantation. In der Ampho B-Gruppe erfolgten mit einer Herz- und einer Lungentransplantation nur 2 Transplantationen (2%). Ösophagus-, Thorax- und Zahn-Mund-Kieferchirurgische (ZMK) Eingriffe fielen in beiden Gruppen nicht stark ins

Gewicht. In der Ampho B-Gruppe erfolgten 5 ZMK – Eingriffe (5%) und 6 operative Eingriffe am Thorax (5%). In der Kontrollgruppe lagen jeweils 3 ZMK-Eingriffe (3%) und Thoraxeingriffe (3%) vor. In der Kontrollgruppe fanden 5 Ösophagusoperationen (5%), in der Ampho B-Gruppe nur eine (1%) statt. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl durchgeführter Eingriffe der jeweiligen Kohorte.

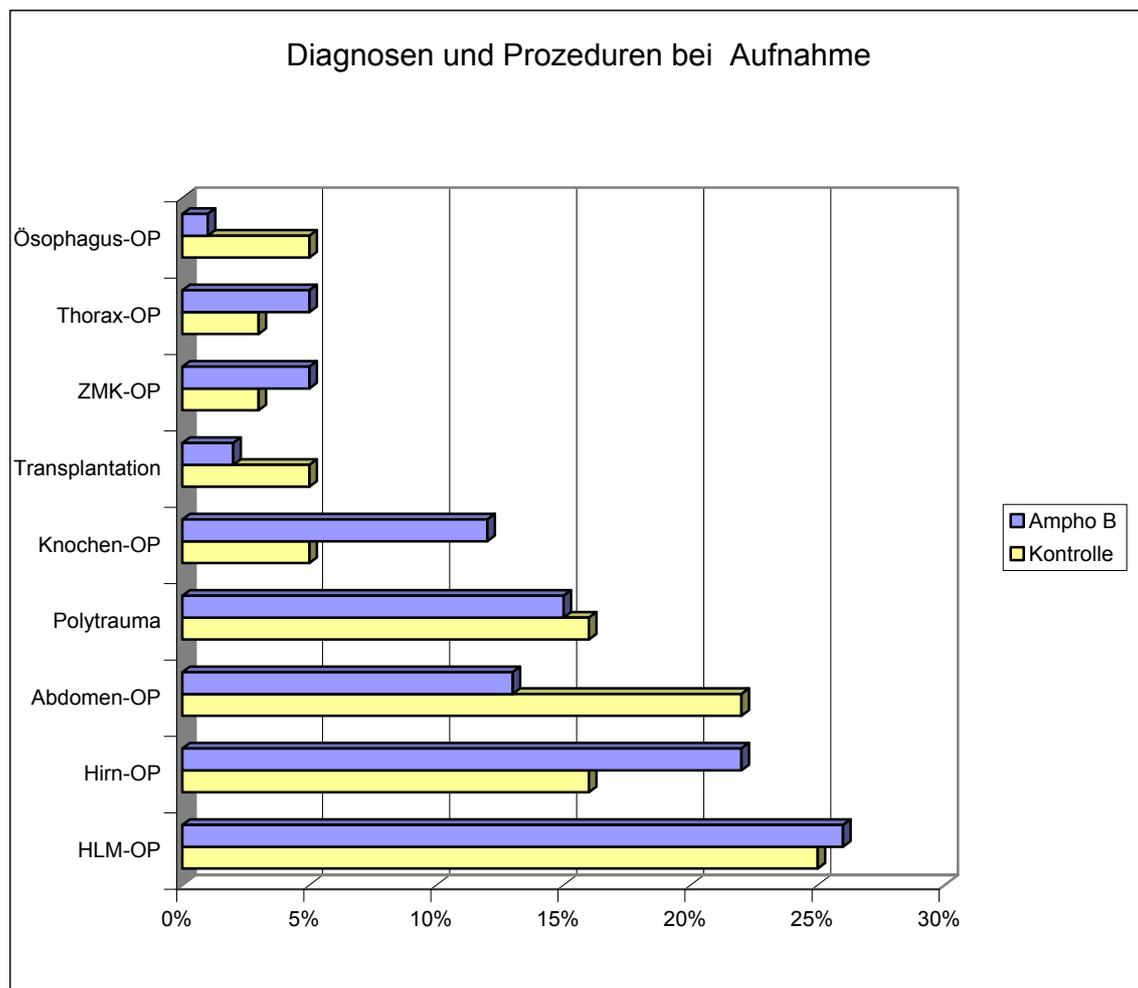


Abbildung 4: Diagnosen und operative Eingriffe bei Aufnahme auf die Intensivstation

Der häufigste Aufnahmegrund mit 26% in der Ampho B-Gruppe und 25% in der Kontrollgruppe ist die Operation unter Herz-Lungen-Maschine. An zweiter Position rangieren in der Ampho B-Gruppe die Eingriffe am Gehirn, während in der Kontrollgruppe die abdominalen Operationen die zweithäufigste Aufnahme-diagnose darstellen. An dritter Position stehen in der Ampho B-Gruppe Eingriffe am Abdomen, am Bewegungsapparat sowie Polytraumata. Die dritte Position in der Kontrollgruppe haben Interventionen am Gehirn und Polytraumata inne.

### 3.1.8 Abdominelle und thorakale Interventionen

Im Laufe des Intensivaufenthaltes wurden Patienten Wiederholungseingriffen am Thorax und / oder Abdomen unterzogen. Die alleinige Anlage von Drainagen oder Punktion von Sekret wurde jedoch nicht als operative Intervention erachtet. In der Ampho B-Gruppe unterzogen sich 16 Patienten (18%) abdominalen und 9 Patienten (10%) thorakalen Eingriffe, während in der Kontrollgruppe 18 Patienten (17%) relaparotomiert und 8 Patienten (8%) rethorakotomiert wurden.

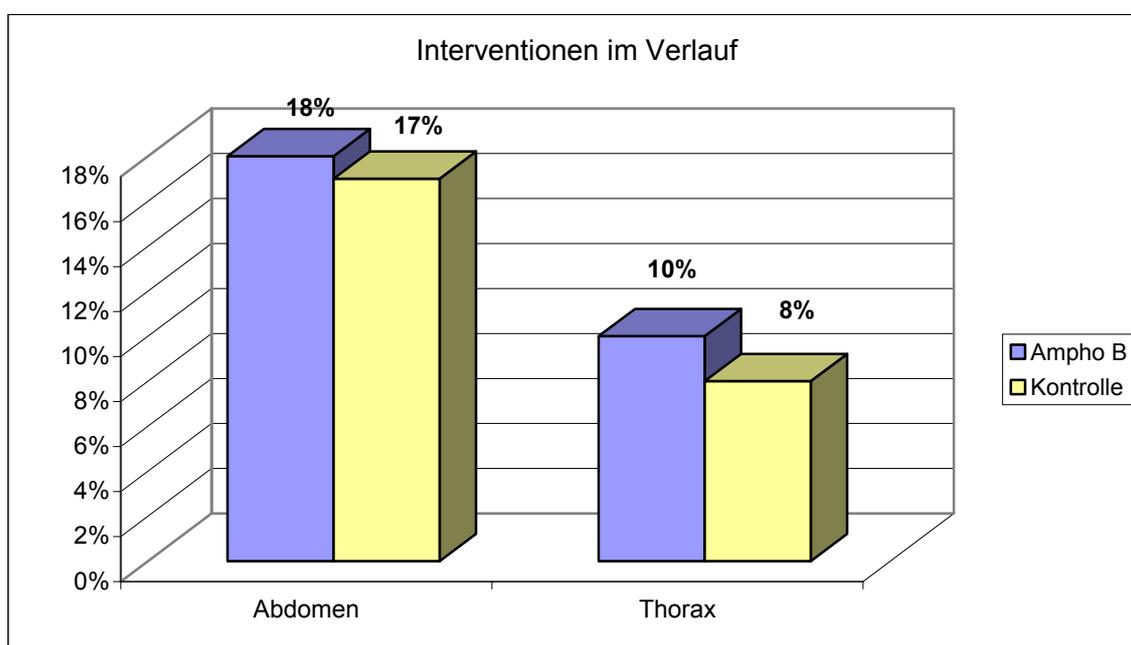


Abbildung 5: Abdominelle und thorakale Operationen während des Intensivaufenthaltes

In beiden Kohorten werden Patienten häufiger abdominalen als thorakalen Eingriffen unterzogen. Dabei ist die Anzahl der Interventionen annähernd identisch.

Einige Studienteilnehmer erhielten mehrfache abdominelle und thorakale Eingriffe. Beispielsweise wurde ein Studienteilnehmer sechsmal abdominal lavagiert. Insgesamt wurden maximal 2 thorakale Eingriffe bei einem Patienten durchgeführt. Die Studienteilnehmer der Ampho B-Gruppe erhielten 28 abdominelle und 10 thorakale Eingriffe. Studienteilnehmer der Kontrollgruppe wurden 32-mal relaparotomiert und 9-mal rethorakotomiert.

### 3.1.9 Aufnahmemodus

Patienten wurden auf unterschiedliche Weise auf die operative Intensivstation aufgenommen. Einige Patienten wurden bereits länger als 48 Stunden beatmet, bevor sie entweder auf die operative Intensivstation aufgenommen wurden oder die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. 27 Studienteilnehmer (31%) der Ampho B-Gruppe und 30 Studienteilnehmer (29%) wurden bei Beginn ihrer Studienzeit bereits über eine Dauer von mehr als 48 Stunden beatmet.

Im Folgenden fällt unter die Bezeichnung „postoperative Aufnahme“ die Übernahme eines Patienten aus dem Operationssaal bzw. Aufwachraum. Der Ausdruck „Notaufnahme“ bezieht sich auf die in der Regel ungeplante notfallmäßige Aufnahme eines Patienten bei eingeschränkter Organfunktion. Dabei wurden Patienten von der Intensivobservationsstation, der peripheren Station, der internistischen Intensivstation oder der Notaufnahme bzw. dem Schockraum übernommen. Der Ausdruck der „Sekundärverlegung“ bedeutet die Verlegung des Patienten aus einem auswärtigen Haus.

Tabelle 1: Definition des Aufnahmemodus bei Aufnahme auf die Intensivstation

Postoperative Aufnahme	Aufnahme nach der Operation
Notaufnahme	Aufnahme von der internistischen Intensivstation, der Intensivobservationsstation, der peripheren Station oder dem Schockraum
Sekundärverlegung	Aufnahme aus auswärtigem Krankenhaus

Insgesamt wurden 71% der Patienten postoperativ und 26% notfallmäßig aufgenommen. Der geringste Anteil mit 3% war eine Sekundärverlegung. Diesem Trend folgt auch die Gegenüberstellung der Ampho B- und der Kontrollgruppe. 67 Patienten (77%) der Ampho B-Gruppe und 67 Patienten (65%) der Kontrollgruppe wurden aus dem OP – Saal oder dem Aufwachraum übernommen. 18 Studienteilnehmer (21%) der Ampho B-Gruppe und 32 Studienteilnehmer (31%) der Kontrollgruppe wurden

notfallmäßig aufgenommen. 2 Patienten (2%) der Ampho B-Gruppe und 4 Patienten (4%) der Kontrollgruppe fielen in die Kategorie „Sekundärverlegung“.

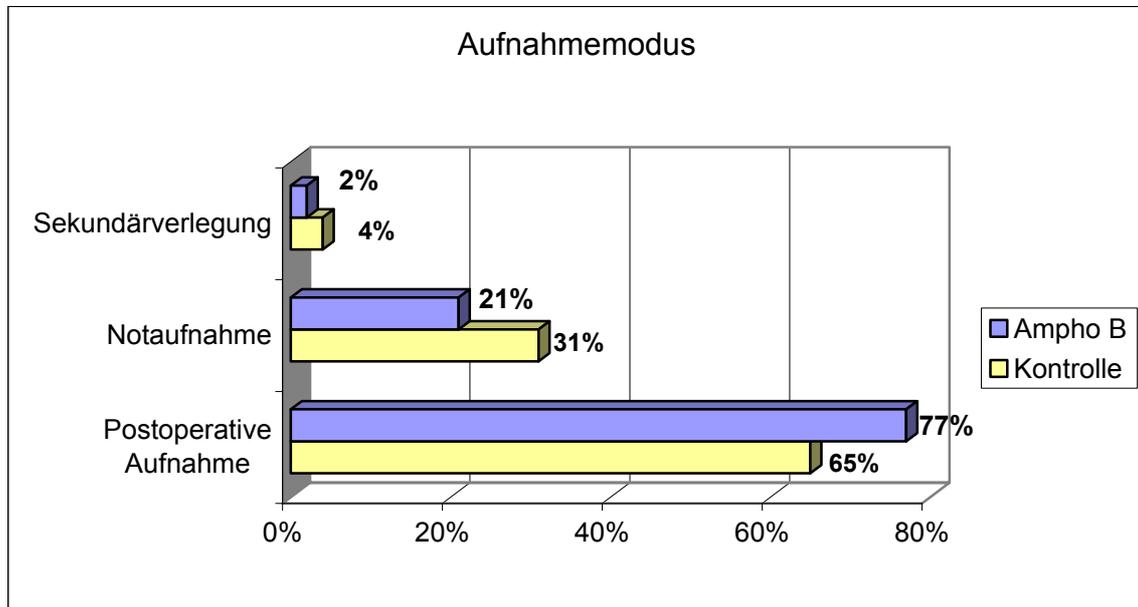


Abbildung 6: Aufnahmemodus der Patienten auf die Intensivstation

Mit 77% werden 12% mehr Patienten der Ampho B-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe aus dem Operationssaal oder dem Aufwachraum übernommen. Demgegenüber dominiert bei den Patienten der Kontrollgruppe die notfallmäßige Aufnahme auf die Intensivstation. Die Sekundärverlegung spielt in beiden Kollektiven eine untergeordnete Rolle.

### 3.1.10 Anamnese

Die Studienteilnehmer wurden in ihrer Anamnese hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für eine tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen untersucht.

Dabei erfüllte ein Serum-Kreatinin-Wert von  $\geq 2$  mg/dl bei Aufnahme das Kriterium der Niereninsuffizienz. Gleichmaßen galt ein Gesamt-Serum-Bilirubin-Wert von  $\geq 2$  mg/dl bei Aufnahme als Kriterium für eine Leberinsuffizienz.

Ein insulinpflichtiger (IDDM) ebenso wie ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) sowie der belegte Nikotin- und Alkoholabusus wurden ebenfalls dokumentiert.

25 Studienteilnehmer (28%) der Ampho B–Gruppe und 25 (24%) Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erfüllten bei Aufnahme das Kriterium der Niereninsuffizienz. In der Ampho B–Gruppe galten 14 Patienten (16%) bei Aufnahme als leberinsuffizient, während dies in der Kontrollgruppe bei 18 Patienten (17%) zutraf. Ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) lag in der Ampho B–Gruppe bei 8 Individuen (9%), in der Kontrollgruppe bei 10 Individuen (10%) vor. Die Diagnose des insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM) traf in der Ampho B–Gruppe in 8% der Fälle, bei 7 Patienten, und in der Kontrollgruppe in 3% der Fälle, bei 3 Patienten zu. Ein Nikotinabusus bestand bei 11 Patienten (13%) aus der Ampho B–Gruppe, während dies bei 9 Patienten (9%) in der Kontrollgruppe der Fall war. 6 Studienteilnehmer (7%) der Ampho B–Gruppe betrieben einen Alkoholabusus. In der Kontrollgruppe hatten 8 Studienteilnehmer (8%) einen übermäßigen Alkoholkonsum.

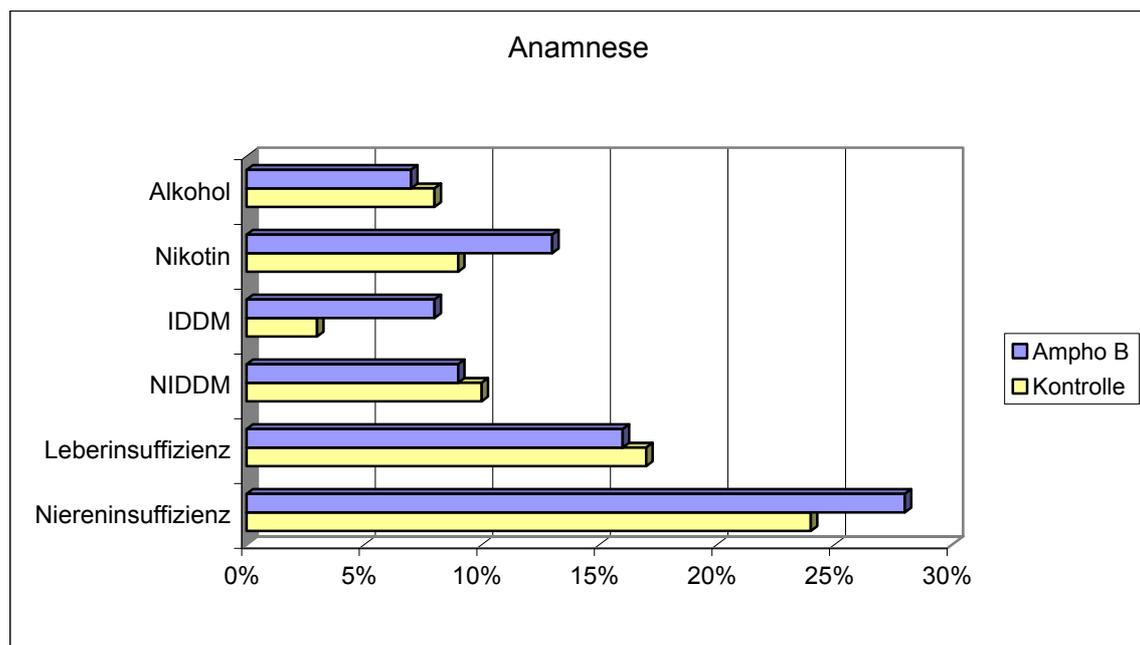


Abbildung 7: Anamnestische Risikofaktoren bei Aufnahme

Die Niereninsuffizienz gilt in beiden Kohorten als häufigster Risikofaktor, der ca.  $\frac{1}{4}$  der Patienten in beiden Gruppen betrifft. Während die Inzidenz der übrigen anamnestischen Risikofaktoren sich ähneln, betrifft der insulinpflichtige Diabetes mellitus mit 7 Patienten mehr als doppelt so viele Individuen in der Ampho B–Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

---

### **3.1.11 Immunsuppression**

#### 3.1.11.1 Immunsuppression bei Aufnahme

Patienten galten bei Aufnahme aufgrund prästationär antineoplastischer oder immunsuppressiver oder steroidaler Behandlung innerhalb der letzten drei Monate als immuninkompetent.

Insgesamt waren in der Ampho B-Gruppe 7 Patienten (8%) bei Beginn der intensivmedizinischen Behandlung immunsupprimiert. In der Kontrollgruppe handelte es sich bei 9 Patienten (8%) bei Aufnahme um immuninkompetente Studienteilnehmer.

4 Studienteilnehmer (4%) der Kontrollgruppe hatten sich einer Kortikoid- oder Chemotherapie unterzogen. In der Ampho B-Gruppe waren 3 Patienten (3%) mit Kortikoiden und ein Patient (1%) antineoplastisch behandelt worden. 3 Patienten (3%) der Ampho B-Gruppe waren zu Beginn der Intensivtherapie aufgrund Immunsuppressiva immuninkompetent, während dies bei einem Patienten (1%) der Kontrollgruppe zutraf.

Somit gilt nur ein geringer Teil der Patienten beider Kohorten zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung als immunsupprimiert.

#### 3.1.11.2 Immunsuppression im Verlauf

Im Verlauf des Intensivaufenthaltes galten bestimmte Individuen als immunsupprimiert. Darunter fielen zum einen diejenigen Studienteilnehmer, die organtransplantiert wurden, und zum anderen Patienten mit dauerhafter immunsuppressiver Medikation. Außerdem wurde die Klientel mit HLM-Operationen anlässlich einer kurzzeitigen Hochdosis Steroidtherapie als immunsupprimiert betrachtet.

Insgesamt waren 32 Patienten (37%) der Patienten in der Ampho B-Gruppe im Verlauf immunsupprimiert. In der Kontrollkohorte galten 33 Patienten (32%) als immunsupprimiert. Die Ursachen für die Immuninkompetenz ließen sich folgendermaßen aufgliedern. Wie bereits aufgezeigt, wurden in der Ampho B-Gruppe bei 29 Patienten (33%) Operationen unter Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, während in der Kontrollgruppe 28 Patienten (27%) mit der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. Außerdem erfolgten in der Ampho B-Gruppe 2 (2%) und in der

Kontrollgruppe 5 (5%) Organtransplantationen. Ein Patient (1%) der Ampho B–Gruppe erhielt dauerhaft Immunsuppressiva und galt daher als immunsupprimiert.

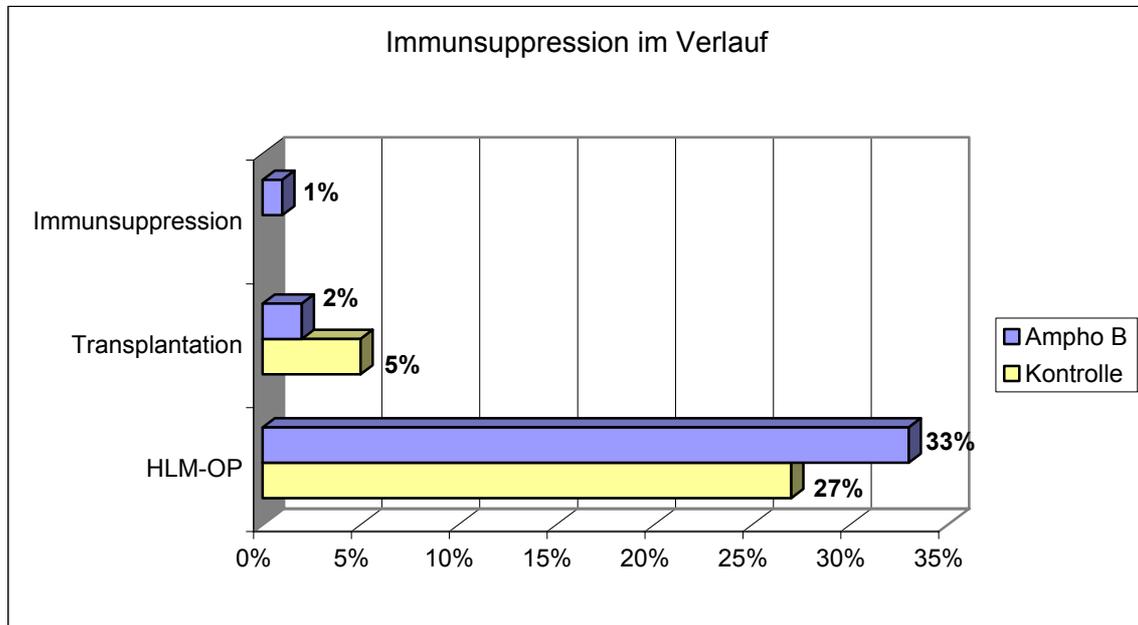


Abbildung 8: Immunsuppression und ihre Ursachen im Verlauf

Das häufigste Risiko für eine Immunsuppression während des Intensivaufenthalts in beiden Kohorten ist die kurzzeitige Hochdosis Steroidtherapie nach Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine.

### 3.1.12 Antibiotikatherapie

Eine präintensivstationäre Antibiotikatherapie von mindestens sieben Tagen wurde berücksichtigt. Dabei wurden nur Breitspektrumantibiotika wie Carbapeneme, Fluorochinolone, Kombinationspräparate aus Penicillinderivaten und Betalactamase-Hemmstoffen oder Antibiotikakombinationen einbezogen.

10 Patienten (11%) der Ampho B–Gruppe und 4 Patienten (4%) der Kontrollgruppe erfüllten diese Kriterien der prästationären Antibiotikatherapie ( $p = 0,045$ ).

Das Kriterium der intensivstationären Antibiotikatherapie mit oben genannten Substanzgruppen galt für den stationären Verlauf bereits bei einer Therapiedauer von mindestens drei Tagen als erfüllt. Demnach wurden 70 Patienten (80%) der Ampho B–Gruppe antimikrobiell behandelt. In der Kontrollgruppe erfolgte bei 67 Patienten (65%)

eine Antibiotikatherapie ( $p = 0,038$ ). Die antimikrobielle Behandlung in der Ampho B–Gruppe erstreckte sich über insgesamt 746 Tage. In der Kontrollgruppe betrug die Behandlungsdauer insgesamt 566 Tage.

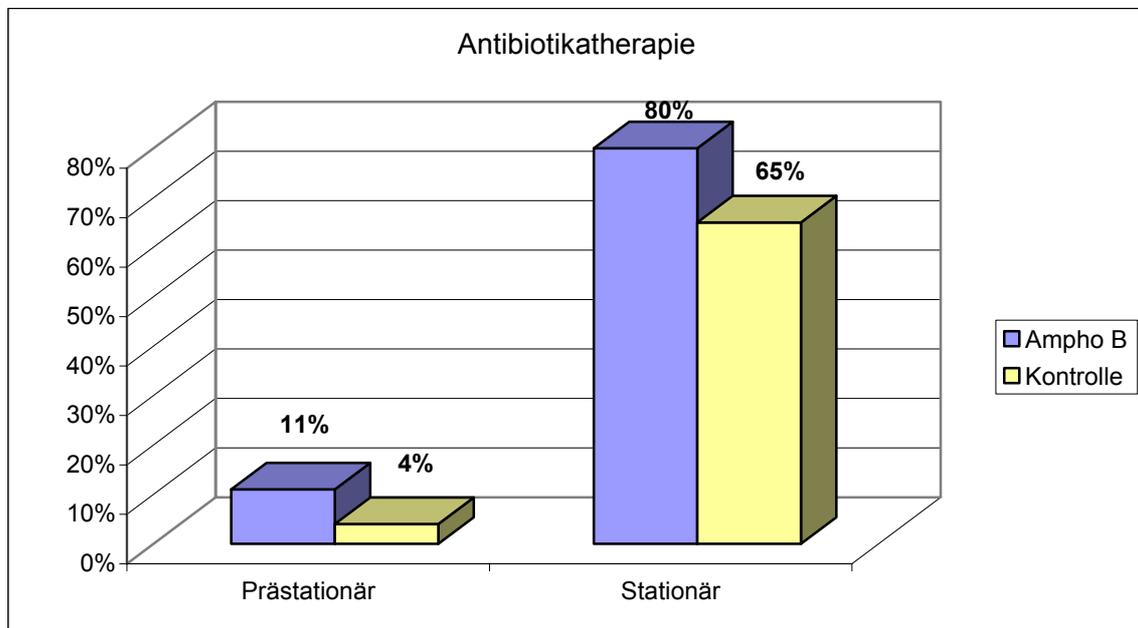


Abbildung 9: Präintensivstationäre und intensivstationäre Antibiotikatherapie

Signifikant mehr Studienteilnehmer der Ampho B–Gruppe als Patienten der Kontrollgruppe werden während des Intensivaufenthaltes antibakteriell behandelt. Ebenfalls signifikant mehr Patienten der Ampho B–Gruppe erhielten dabei bereits vor ihrer stationären Behandlung Antibiotika.

### 3.1.13 Nierenersatztherapie

Eine Nierenersatztherapie, die mindesten drei Tage andauerte, wurde dokumentiert. 36 Studienteilnehmer (41%) stammten aus der Ampho B–Gruppe und erhielten an insgesamt 320 Tagen Nierenersatztherapie. In der Kontrollgruppe erhielten 26 Patienten (25%) an insgesamt 225 Tagen Nierenersatztherapie.

Damit erlitten signifikant mehr Patienten der Ampho B–Gruppe ein akutes Nierenversagen ( $p = 0,018$ ).

## 3.2 Tracheobronchiale Kolonisation

### 3.2.1 Tracheobronchialer Pilznachweis

42 Patienten (48%) der Amphotericin B – vernebelnden Patienten hatten im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung einen positiven Nachweis von Pilzen im Trachealsekret. Bei Entlassung lag bei 32 Patienten (37%) unter Aerosoltherapie ein positiver Pilznachweis vor. Demgemäß zeigten in der Kontrollgruppe 56 Patienten (54%) im Aufnahmeabstrich einen positiven Pilznachweis. Dieser war im Entlassungsabstrich bei 57 Patienten (55%) positiv.

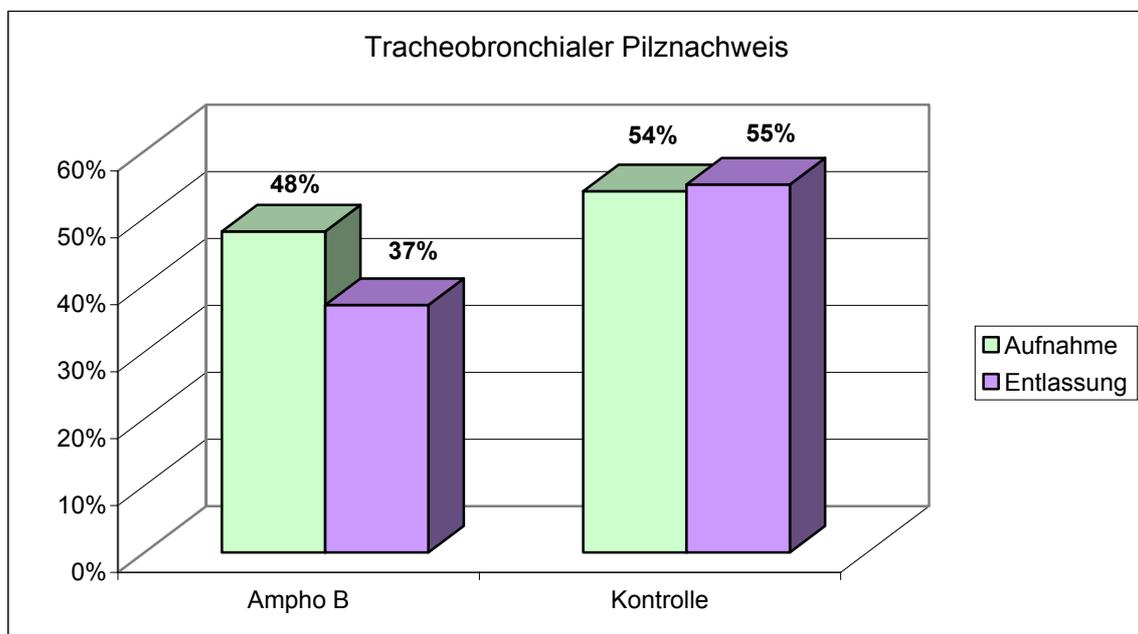


Abbildung 10: Tracheobronchialer Pilznachweis bei Aufnahme und Entlassung

Etwa jeder zweite Studienteilnehmer sowohl unter Amphotericin B als auch in der Kontrolle wies Pilze im Trachealsekret auf. Im Entlassungsabstrich war bei Patienten der Ampho B-Gruppe ein Rückgang der Nachweise um 9% zu verzeichnen, während Patienten der Kontrollgruppe einen Zuwachs an pilzpositivem Trachealsekret um 1% aufweisen. Die Veränderung der tracheobronchialen Pilznachweise, sowie der Kolonisationsstatus beider Kohorten zeigt keine Signifikanz.

### 3.2.2 Tracheobronchiale Erregerverteilung bei Aufnahme

Sowohl in der Ampho B- als auch in der Kontrollgruppe waren je 6 bzw. 5 unterschiedliche *Candida* spp. im Trachealsekret nachzuweisen. In 33 Fällen (38%) der Ampho B-Gruppe erfolgte im Trachealsekret der Nachweis von *C. albicans*. In der Kontrollgruppe konnte *C. albicans* bei Aufnahme bei 41 Patienten (40%) nachgewiesen werden. *C. glabrata* wurde in der Ampho B-Gruppe im Trachealsekret von 10 Patienten (11%) nachgewiesen, während der Nachweis in der Kontrollgruppe 19-mal (18%) erfolgte. *C. krusei* war je in 2 Abstrichen des Trachealsekrets der Ampho B-Gruppe (2%) und der Kontrollgruppe (2%) vorhanden. *C. krusei* war je in 2 Abstrichen des Trachealsekrets der Ampho B-Gruppe (2%) und der Kontrollgruppe (2%) vorhanden. *C. tropicalis* wurde in der Ampho B-Gruppe bei einem Patienten (1%) und in der Kontrollgruppe bei 5 Patienten (5%) nachgewiesen. *C. kefyr* ebenso wie *C. dubliensis* wurden bei Aufnahme nur in der Ampho B-Gruppe je einmal (1%) nachgewiesen. Demgegenüber erfolgte nur in der Kontrollgruppe bei Aufnahme der Nachweis von *C. parapsilosis* bei 5 (5%) und Schimmelpilzen der Gattung *Aspergillus* bei 2 Studienteilnehmern (2%).

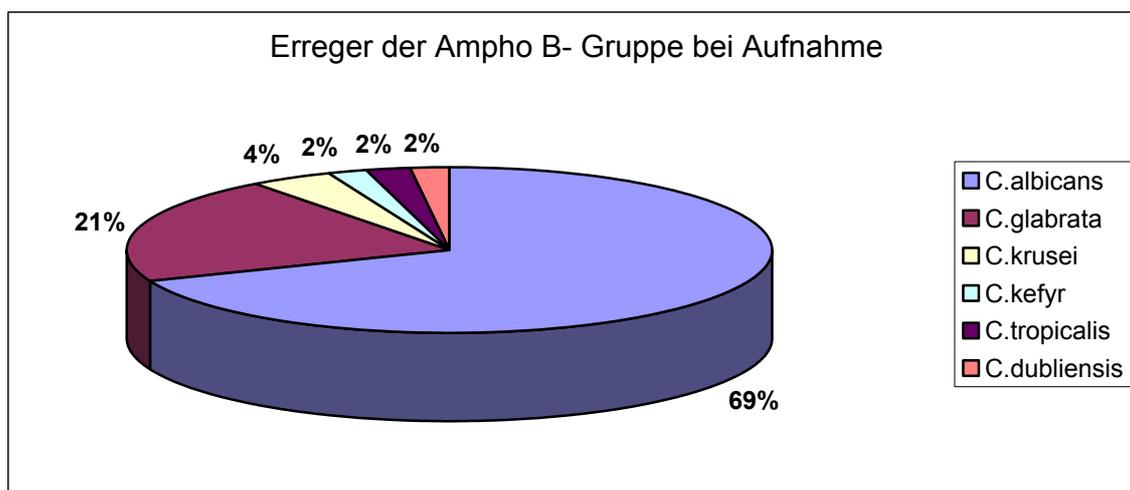


Abbildung 11: Fungale tracheobronchiale Erreger der Ampho B-Gruppe bei Aufnahme

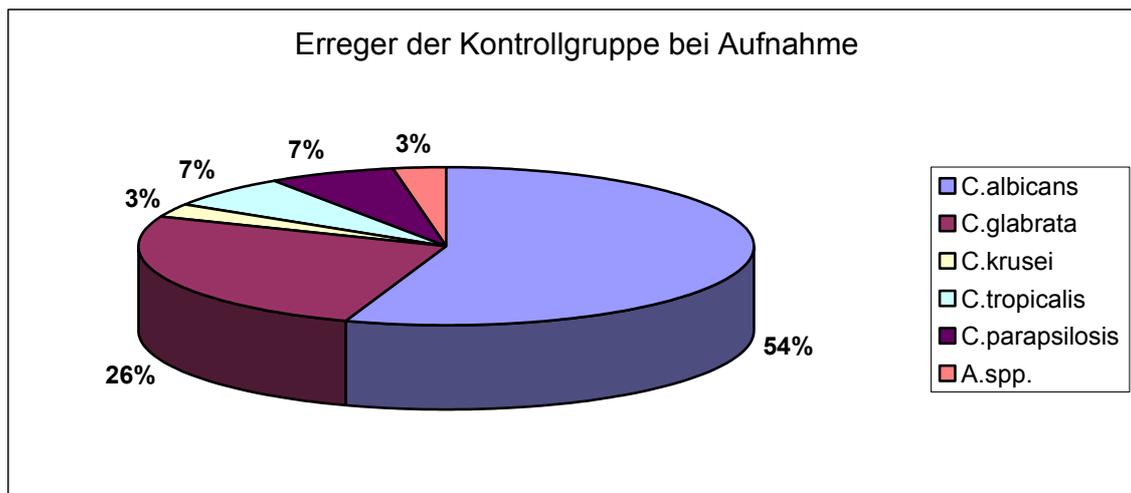


Abbildung 12: Fungale tracheobronchiale Erreger der Kontrollgruppe bei Aufnahme

Führend im Rahmen der tracheobronchialen Aufnahmeuntersuchung war in mehr als der Hälfte der pilzpositiven Patienten *C. albicans* war mit 69% in der Ampho B–Gruppe und 54% in der Kontrollgruppe, bezogen auf die Gesamtanzahl der Erreger, nachzuweisen. Am zweithäufigsten wurde in beiden Kohorten *C. glabrata* in 21% der pilzpositiven Studienteilnehmer der Ampho B–Gruppe und 26% der Studienteilnehmer der Kontrollgruppe nachgewiesen. Die übrige *Candida* spp. verteilten sich annähernd zu gleichen Teilen auf beide Kohorten.

### 3.2.3 Tracheobronchiale Erregerverteilung bei Entlassung

*C. albicans* war bei 22 Patienten (25%) der Ampho B–Gruppe und 43 Patienten (42%) im letzten Trachealsekret vor der Entlassung nachzuweisen. Der *C. glabrata* – Nachweis erfolgte in 11 Abstrichen (13%) der Ampho B–Gruppe und 10 Abstrichen (10%) der Kontrollgruppe. *C. krusei* konnte jeweils bei einem Studienteilnehmer (je 1%) beider Kohorten nachgewiesen werden. Ein Patient (1%) der Ampho B–Gruppe und 2 Patienten (2%) der Kontrollgruppe hatten *Aspergillus* spp. im Trachealsekret. Lediglich in der Kontrollgruppe konnten bei Entlassung *C. tropicalis* bei 4 Individuen (4%), *C. lusitaniae* bei 2 (2%), *C. kefyr* und *Geotrichum capitatum* bei jeweils einem Patienten (1%) nachgewiesen werden.

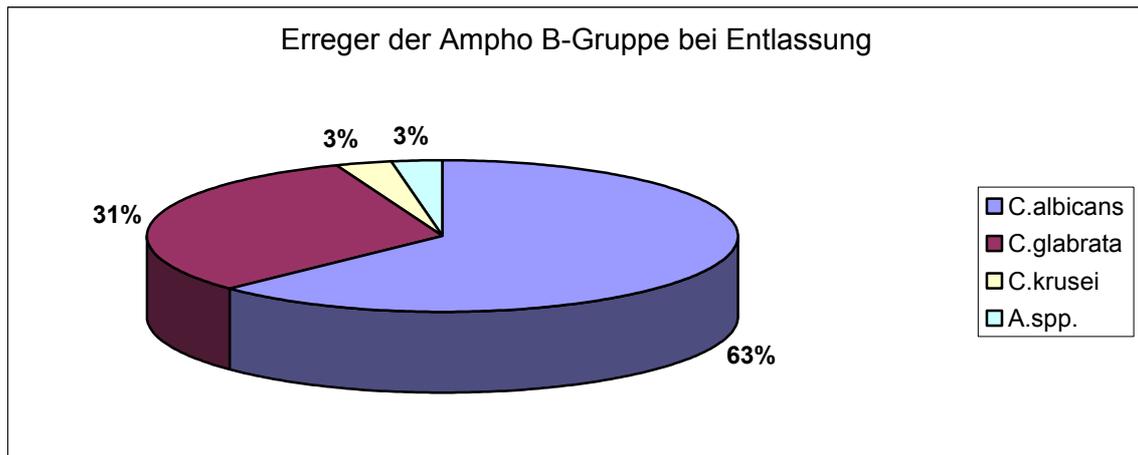


Abbildung 13: Tracheobronchiale Erreger der Ampho B-Gruppe bei Entlassung

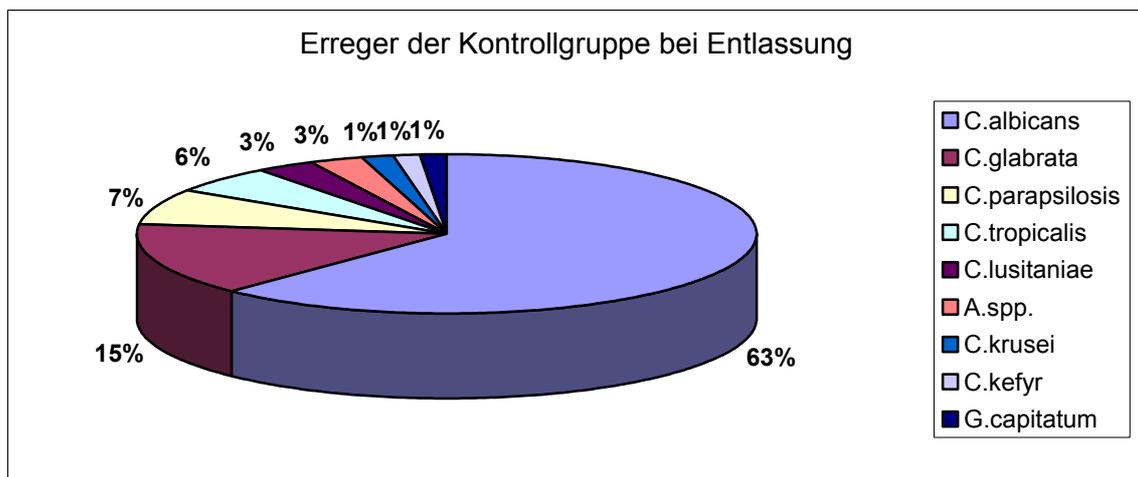


Abbildung 14: Tracheobronchiale Erreger der Kontrollgruppe bei Entlassung

Verglichen mit dem Aufnahmebefund blieb die Verteilung der unterschiedlichen Subspezies im Trachealsekret bei Entlassung gleich. *C. albicans* war bei Entlassung in knapp 2/3 der pilzpositiven Patienten im Trachealsekret vertreten. *C. glabrata* war wiederum die am zweithäufigsten nachgewiesene *Candida* spp. Die tracheobronchialen Abstriche bei Entlassung zeigten die Präsenz von 4 unterschiedlichen Erregern in der Ampho B-Gruppe und 9 unterschiedlichen Erregern in der Kontrollgruppe. Demnach nahmen in der Ampho B-Gruppe die Erregerarten um zwei ab. In der Kontrollgruppe liegt ein Zuwachs von drei Erregerarten im Vergleich von Aufnahme zu Entlassung vor.

### 3.2.4 Kolonisation des Pharynx bei Aufnahme

Es wurde im Weiteren die pharyngeale Besiedlung mit Pilzen bezogen auf die tracheobronchiale Kolonisation betrachtet. Dazu wurden sämtliche Studienteilnehmer in Kategorien aufgeteilt, die jeweils Informationen über die tracheobronchiale Besiedlung bei Aufnahme und Entlassung wiedergaben. Die Kombination aus positivem oder negativem tracheobronchialen Aufnahme- bzw. Entlassungsbefund ergab somit insgesamt 8 Subgruppen. In der Ampho B vernebelnden Kohorte, die bei Aufnahme einen negativen und bei Entlassung einen positiven Trachealbefund zeigte, befanden sich 13 Individuen (15%). Davon hatten 5 Individuen (39%) einen pilzpositiven Rachenbefund. In der Kontrollgruppe befanden sich in dieser Kategorie 19 Individuen (18%). Von diesen hatten 4 Individuen (21%) einen pilzpositiven Rachenbefund. Die darauf folgende Kategorie beschrieb einen negativen tracheobronchialen Aufnahme- und Entlassungsbefund. 32 Patienten (37%) der Ampho B-Gruppe befanden sich in dieser Subgruppe; bei 5 Patienten (16%) konnte im Pharynx ein Pilz nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe waren 28 Patienten (27%) bei Aufnahme und Entlassung tracheobronchial pilznegativ. Keiner dieser Patienten zeigte bei Aufnahme Pilze im Pharynx. In der Ampho B vernebelnden Kohorte, die sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung einen positiven Trachealbefund aufwies, befanden sich 19 Studienteilnehmer (22%). Davon hatten 7 Individuen (37%) einen pilzpositiven Rachenbefund. Die entsprechende Subkohorte der Kontrollgruppe beherbergte 38 Studienteilnehmer (37%). 10 dieser Patienten (26%) konnten Pilze im Pharynx nachgewiesen werden. Die letzte Kategorie sah schließlich den tracheobronchialen positiven Aufnahmebefund mit einem negativen Entlassungsbefund vor. In der Ampho B-Gruppe befanden sich 23 Patienten (26%) in dieser Subgruppe. 7 von ihnen (30%) wiesen Pilze im Rachen auf. Die entsprechende Subkohorte der Kontrollgruppe enthielt 18 Patienten (17%). 3 (17%) von ihnen hatten bei Aufnahme Pilze im Rachen.

Insgesamt hatten somit 24 Studienteilnehmer (28%) der Ampho B-Gruppe bei Aufnahme einen pilzpositiven Rachenabstrich. In der Kontrollgruppe waren 17 Patienten (17%) zu Beginn der Studie pharyngeal pilzpositiv.

Im Folgenden steht der Ausdruck „Pos“ für Positiv und „Neg“ für Negativ. Der jeweils erste Ausdruck beschreibt den Aufnahmebefund, der zweite Ausdruck steht für den Entlassungsbefund. Prozentangaben beziehen sich auf das Kollektiv der jeweiligen Subgruppe.

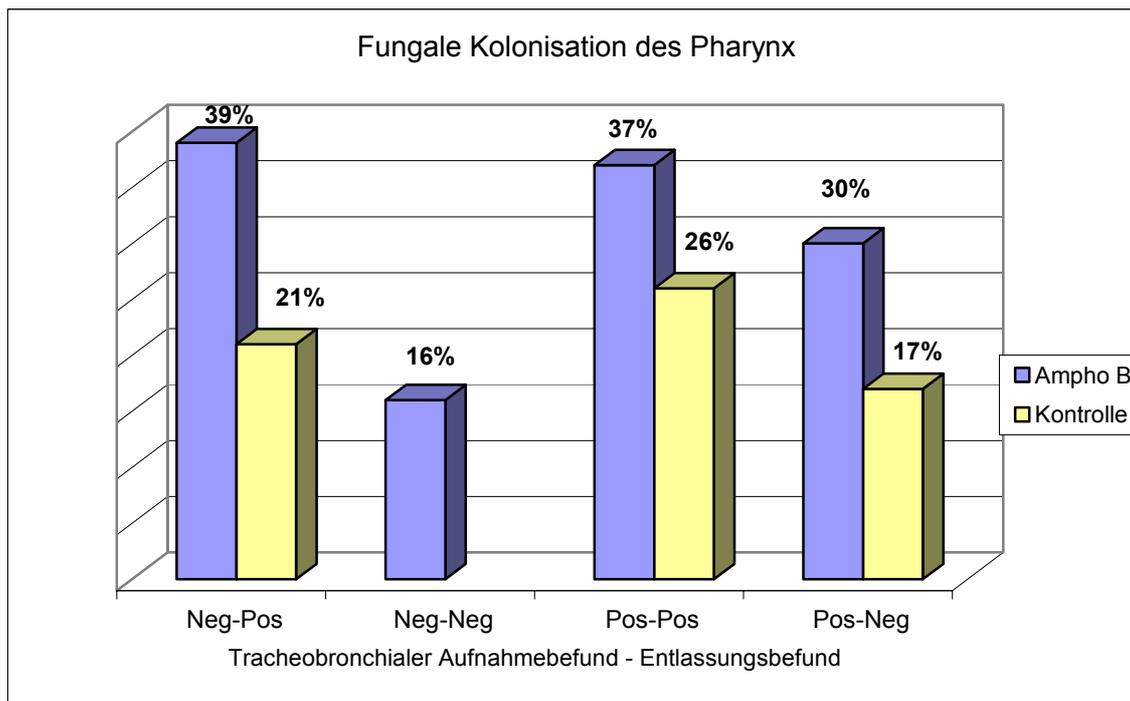


Abbildung 15: Kolonisation des Pharynx bei Aufnahme bezogen auf den tracheobronchialen Nachweis von *Candida* spp. bei Aufnahme und Entlassung

Die Patienten der Ampho B-Gruppe zeigen ausnahmslos höhere pharyngeale Besiedlung mit *Candida* spp. als die Kontrollgruppe. Besonders augenscheinlich ist dieser Aspekt in der Subgruppe mit pilznegativem Trachealsekret. Hier existiert in der Kontrollgruppe, im Gegensatz zur Ampho B-Gruppe, kein Patient mit einem pilzpositiven Rachenabstrich.

### 3.3 Purulentes Trachealsekret

Purulentes Trachealsekret wurde definiert als häufige Mobilisierung von eitrigem Trachealsekret an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen.

22 Patienten (25%) der Ampho B-Gruppe und 21 Patienten (20%) der Kontrollgruppe wiesen demnach purulentes Trachealsekret auf.

### 3.4 Qualität des Trachealsekrets bei positivem Pilzbefund

16 der 22 Studienteilnehmer (73%) mit purulentem Trachealsekret in der Ampho B–Gruppe hatten im Laufe ihres Intensivaufenthaltes einen positiven Pilznachweis. Bei ebenfalls 16 der 21 Patienten (76%) mit purulentem Trachealsekret der Kontrollgruppe konnte pilzpositives Trachealsekret nachgewiesen werden.

39 Patienten (60%) der Ampho B–Gruppe zeigten einen positiven Pilznachweis in klarem Trachealsekret. In der Kontrollgruppe handelte es sich bei 59 Patienten (72%) um Studienteilnehmer mit Pilzen in klarem Trachealsekret.

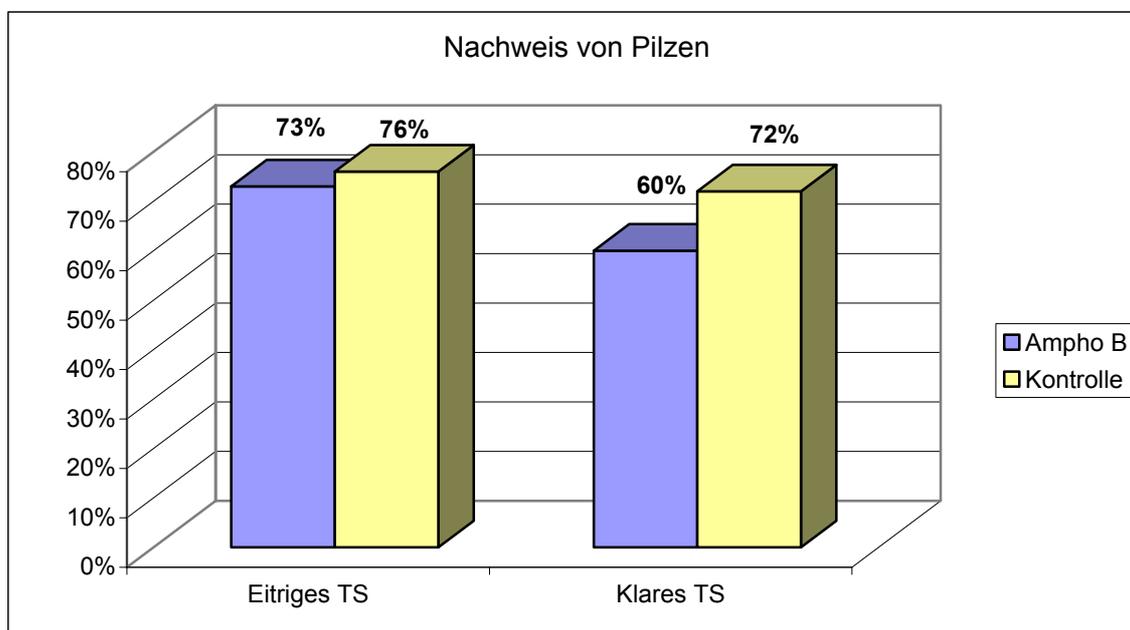


Abbildung 16: Qualität des Trachealsekrets (TS) bei positivem Pilzbefund

In Anwesenheit tracheobronchialer Pilze ist sowohl in der Ampho B– als auch in der Kontrollgruppe in ca.  $\frac{3}{4}$  der Fälle eitriges Trachealsekret zu mobilisieren. In klarem Sekret sind dagegen in der Ampho B–Gruppe in 60% tracheobronchial Pilze zu identifizieren, während dies in der Kontrollgruppe bei 72% der Fälle zutrifft.

---

### 3.5 Candidämie

Jeweils 2 Patienten (2%) der Ampho B- und der Kontrollgruppe lieferten Pilznachweise am intravasalen Katheter.

Der arterielle und der Dialysekatheter einer Patientin (1%) der Ampho B-Gruppe, die bei Aufnahme und bei Entlassung einen negativen Trachealabstrich aufwies, war mit *C. glabrata* besiedelt. Alle 9 abgenommenen Blutkulturen dieser Patientin erwiesen sich als negativ.

Eine Patientin (1%) der Kontrollgruppe, die zunächst einen positiven, später einen negativen tracheobronchialen Pilzbefund hatte, wies am zentralen Venenkatheter *C. albicans* auf. Insgesamt 4 abgenommene Blutkulturen stellten sich als negativ heraus.

Im Weiteren konnte bei einem Studienteilnehmer (1%) der Ampho B-Gruppe *C. albicans* am zentralen Venenkatheter nachgewiesen werden. Ebenso wies ein Individuum (1%) der Kontrollgruppe *C. glabrata* an der Spitze des zentralen Venenkatheters auf. Bei beiden Studienteilnehmern wurden keine Blutkulturen entnommen.

### 3.6 Mortalität

Im Untersuchungszeitraum sind von insgesamt 190 Studienteilnehmern 39 verstorben. Damit beträgt die Sterberate 20,5%. Von den verstorbenen Patienten gehörten 24 (28%) der Ampho B-Gruppe und 15 (15%) der Kontrollgruppe an ( $p = 0,031$ ).

Eine graphische Darstellung erfolgt unter Abbildung 18.

### 3.7 Unerwünschte Wirkungen der Ampho B-Verneblung

Die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B war mit unerwünschten Wirkungen behaftet. Diese wurden in erster Linie im Bereich des Respirationstraktes beobachtet. Von 99 Amphotericin B – vernebelnden Individuen brachen 31 (31%) die Aerosoltherapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Dies geschah bei 12 Patienten binnen 72 Stunden, so dass diese Patienten nicht erfasst wurden und aus der Studie ausschieden. Die Auswertung der Daten der verbleibenden 19 Ampho B- vernebelnden

Patienten erfolgte nur bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Aerosoltherapie. Sämtliche Individuen zeigten im Monitoring einen relevanten Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung, die in einigen Fällen mit Hustenreiz oder einer Hyperkapnie assoziiert war. Die Anzeichen ließen sich klinisch auf eine Bronchokonstriktion zurückführen.

### 3.8 Einflussfaktoren

#### 3.8.1 Systemische Antimykotika

Bei einer vorausgesetzten Mindesttherapiedauer von drei Tagen erhielten 18 Patienten (21%) der Ampho B-Gruppe und 14 Patienten (14%) der Kontrollgruppe systemische Antimykotika. Damit wurden geringfügig weniger Patienten der Kontrollgruppe mit Antimykotika behandelt. Insgesamt wurden Patienten der Ampho B-Gruppe an 158 Tagen antimykotisch behandelt. Demgegenüber erhielten Patienten der Kontrollgruppe 163 Tage systemische Antimykotika. Dies entspricht einer Therapiedauer von ca. 9 Tagen pro Patient in der Ampho B-Gruppe und ca. 12 Tagen je Patient in der Kontrollgruppe. Es wurden die gängigen Azole Fluconazol und Voriconazol, sowie Cancidas und Flucytosin in einfacher oder kombinierter Version appliziert.

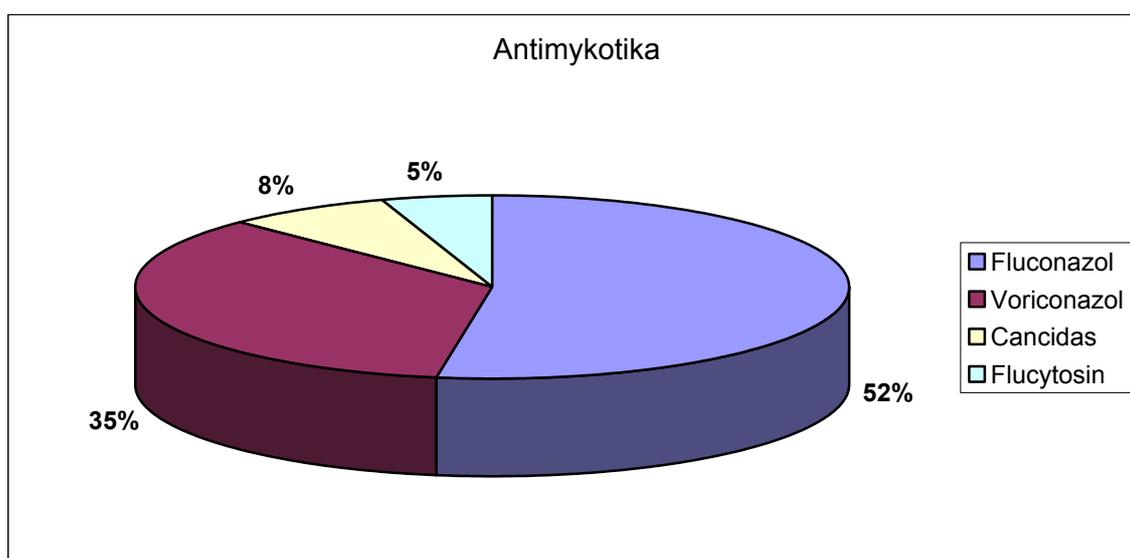


Abbildung 17: Applizierte antimykotische Substanzen

Mehr als die Hälfte der antimykotisch therapierten Patienten erhielten Fluconazol. Am zweithäufigsten wurde Voriconazol appliziert. Cancidas und Flucytosin wurden am geringsten verabreicht.

### 3.8.2 Tracheobronchiale Pilze vor und nach systemischen Antimykotika

Patienten, die während ihres Intensivaufenthaltes systemische Antimykotika erhielten, wurden auf ihre tracheobronchialen Pilzbefunde bei Aufnahme und Entlassung untersucht. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wiesen 14 Patienten der Ampho B vernebelnden Patienten Pilze im Trachealsekret auf. Dies entspricht einem Anteil von 78%. Im letzten Trachealsekret vor Entlassung konnten bei 7 Ampho B vernebelnden Individuen (39%) nach systemischer antimykotischer Therapie Pilze isoliert werden.

10 Patienten der Kontrollgruppe (71%), die im Verlauf antimykotisch therapiert wurden, hatten pilzpositives Trachealsekret. Bei Entlassung nach erhaltener antimykotischer Therapie hatten 4 Patienten der Kontrollgruppe (29%) tracheobronchiale Pilze.

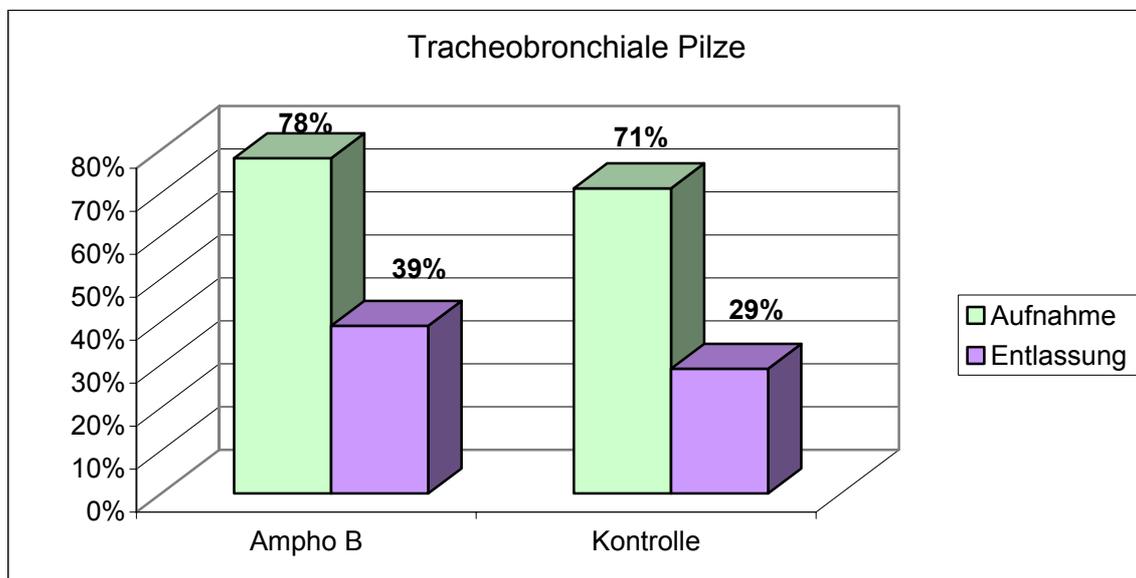


Abbildung 18: Nachweis tracheobronchialer Pilze vor und nach antimykotischer Therapie

Zu annähernd gleichen Teilen zeigen Patienten, die systemische Antimykotika erhielten, in beiden Kohorten bei Aufnahme und Entlassung tracheobronchiale Pilze. Nach

systemischer antimykotischer Therapie war in der Ampho B–Gruppe ein Rückgang der Nachweise um 39% zu verzeichnen, während Patienten der Kontrollgruppe eine Verminderung tracheobronchialer Pilze um 42% aufwiesen.

### 3.8.3 Systemische Antimykotika und Mortalität

Wie bereits unter 3.6 erwähnt sind 24 Patienten (28%) der Ampho B–Gruppe im Studienzeitraum verstorben. 9 dieser 24 Patienten (38%) wurden im Studienzeitraum antimykotisch behandelt.

In der Kontrollgruppe sind 15 Studienteilnehmer (15%) im Beobachtungszeitraum verstorben. 2 der 15 verstorbenen Studienteilnehmer (13%) der Kontrollgruppe wurden im Beobachtungszeitraum antimykotisch behandelt.

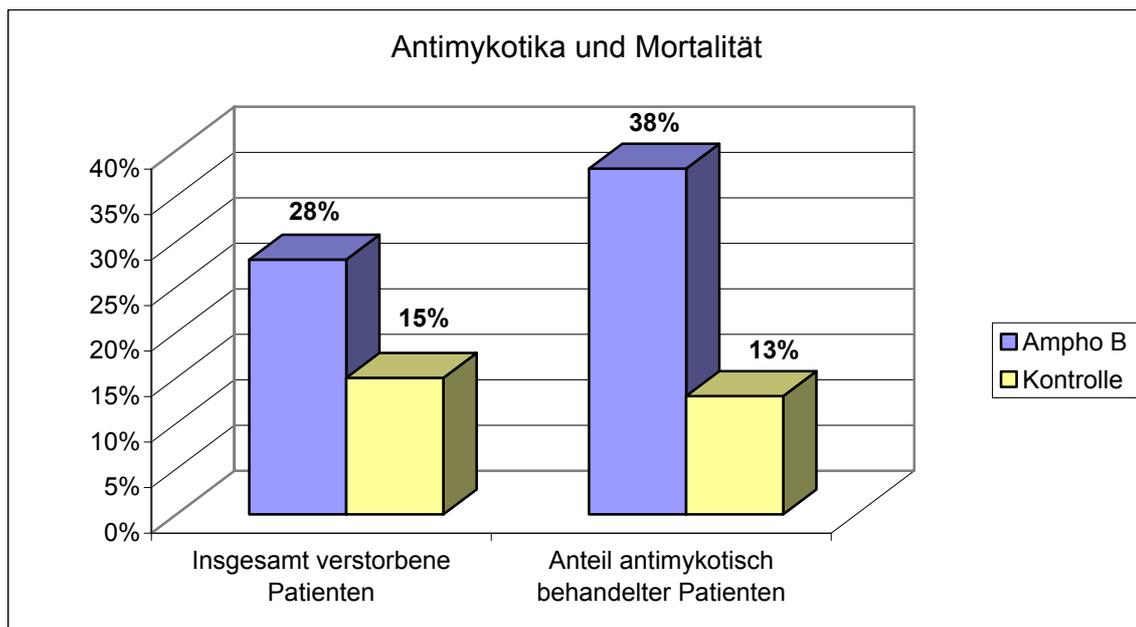


Abbildung 19: Mortalität gesamt und Anteil verstorbenen antimykotisch behandelter Patienten

Verstorbene Patienten der Ampho B–Gruppe haben in mehr als 1/3 der Fälle systemische Antimykotika erhalten, während dies in der Kontrollgruppe einen Anteil von knapp 1/8 ausmacht.

### 3.8.4 Todesursachen

Die untersuchten Patienten sind am Multiorganversagen, Hirntod und an Herzrhythmusstörungen verstorben.

Das Multiorganversagen (MOV) ist die gemeinsame Endstrecke von verschiedenen akuten Krankheitszuständen. Dabei sind zum einen das kardiovaskuläre Versagen oder die non-okklusive mesenteriale Ischämie nach hoher Katecholamintherapie und zum anderen die Anastomosensuffizienz mit Peritonitis und Sepsis zu nennen.

19 Individuen (22%) der Ampho B-Gruppe und 14 Patienten (14%) der Kontrollgruppe sind aufgrund eines Multiorganversagens gestorben. Bei 3 Patienten (3%) der Ampho B-Gruppe und einem Patient (1%) der Kontrollgruppe wurden die Kriterien des dissoziierten Hirntodes erfüllt. Ausschließlich in der Ampho B-Gruppe sind 2 Patienten (2%) an Herzrhythmusstörungen (HRST) gestorben.

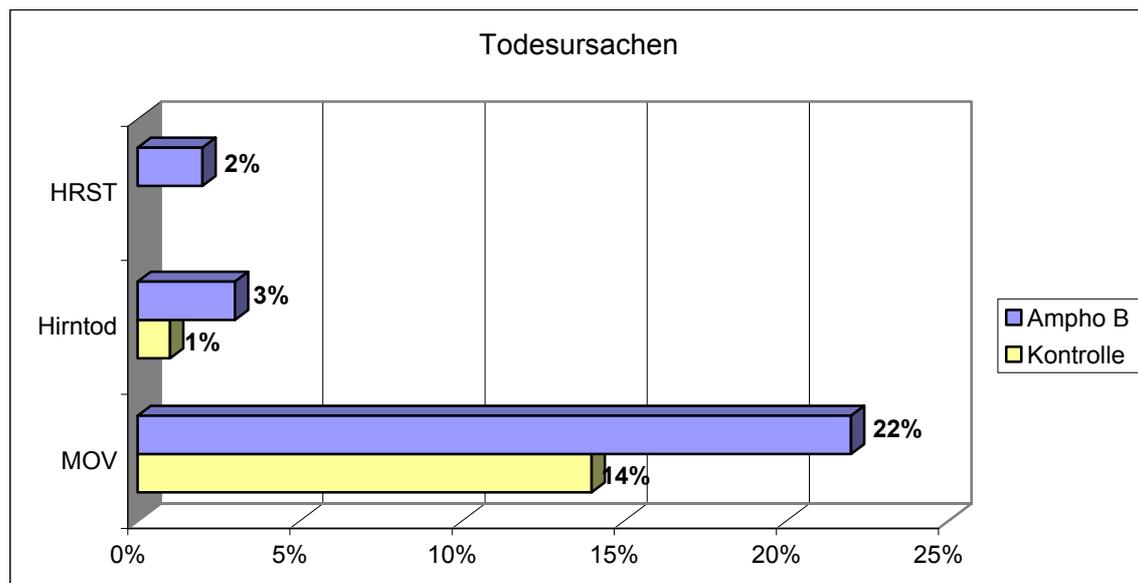


Abbildung 20: Zum Tode führende primäre Organdysfunktionen

Das Multiorganversagen stellte in beiden Kohorten die Haupttodesursache dar.

---

## 4 Diskussion

### 4.1 Hintergrund der Studie

Patienten der Intensivstationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster wurde seit 1984 im Rahmen des SDD-Konzeptes routinemäßig Amphotericin B vernebelt. Diese Prophylaxe zielte darauf ab, die Inzidenz der tracheobronchialen Kolonisation mit Pilzen zu reduzieren und einer Infektion mit Pilzen vorzubeugen. Bisher mangelte es jedoch an ausreichender wissenschaftlicher Evidenz, die klare Aussagen über den Nutzen dieser Maßnahme bei operativen Intensivpatienten zuließen.

DE Jonge et al. (2003) initiierte die Verneblung von Amphotericin B im Rahmen der SDD erst bei einem wiederholten Nachweis von Hefen im Sputum. Bevor eine Inhalationstherapie mit Amphotericin B gestartet wurde, forderte diese Arbeitsgruppe zunächst pilzpositive Befunde des Trachealsekrets. In diesem Zusammenhang ist der Begriff Prophylaxe streng genommen nicht zutreffend.

Andere Arbeiten untersuchten die Verneblung von Amphotericin B bei lungentransplantierten Patienten [63.], [93.]. Individuen nach Lungentransplantationen sind primär von Aspergillusinfektionen bedroht. Diese Komplikation war jedoch für das untersuchte Patientenkollektiv der vorliegenden Studie von geringer Bedeutung. Die erzielten Ergebnisse zeigten, dass lediglich vereinzelt Lungentransplantationen durchgeführt wurden. In dieser Hinsicht sind von vornherein kaum Aspergillusinfektionen in der vorliegenden Arbeit zu erwarten.

Ähnlich verhält es sich mit dem Vergleich des Patientenkollektivs, dem aufgrund einer antineoplastisch induzierten Neutropenie vorbeugend Amphotericin B vernebelt wurde [11.], [103.]. Solche Individuen haben erst angesichts der induzierten Granulozytopenie ein hohes, aber kalkulierbares Risiko für den Erwerb einer Pilzinfektion. Ein solches Risiko lässt sich für die Intensivklientel nicht erfassen und stellt somit eine grundsätzlich andere Voraussetzung dar. Im Allgemeinen erfolgt eine antimykotische Therapie bei jenen Individuen im Verbund mit einer Chemotherapie. Aus diesem Grund ist ein Vergleich dieser Arbeiten nicht sinnvoll.

Sowohl die Arbeitsgruppen um PELZ (2001) als auch SHORR (2005) untersuchten den Effekt einer antimykotischen Prophylaxe auf die Inzidenz von Pilzinfektionen der

---

operativen Intensivklientel. In beiden Studien erfolgte die Prophylaxe mit der Gabe von systemischem Fluconazol. Zweifelsohne lässt sich eine systemische Applikation von Antimykotika mit einer Verneblung, deren Wirkentfaltung allein für den Respirationstrakt vorgesehen ist, nicht vergleichen.

Es wird deutlich, dass die vorliegende Arbeit aufgrund des speziellen Patientenkollektivs und der besonderen Maßnahme der routinemäßigen Verneblungsprophylaxe lediglich eingeschränkt mit existierenden Studien zu vergleichen ist.

Akzentuiert wird jedoch aus diesem Grund das Besondere dieser Arbeit. Die vorliegende Studie ergänzt sinnvoll vorhandene wissenschaftliche Arbeiten. Der Blick ist auf die gängige Population einer operativen Intensivstation gerichtet. Die Maßnahme der prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B erfolgt kontinuierlich, ohne Berücksichtigung von Erst- oder Folgebefunden, und wird daraufhin evaluiert.

Diese wissenschaftliche Lücke und die Tatsache, dass kritisch Kranke potentiell unerwünschten Medikamentenwirkungen ausgesetzt werden, war Anlass zur Durchführung der vorliegenden prospektiven Beobachtungsstudie.

Jedoch hat diese Arbeit ebenfalls Limitationen. Die Studienteilnehmer wurden nicht blind randomisiert. Die Betrachtung der Patienten erfolgte nicht zeitlich parallel sondern in nacheinander folgenden Zeitintervallen.

Beide Kohorten unterschieden sich zudem in ihrer Größe. Ein wesentlicher Grund dafür lag allerdings im Auftreten von Nebenwirkungen bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten unter der Verneblung mit Amphotericin B. Diese unerwünschten Wirkungen zwangen zum nachträglichen Ausschluss von Patienten aus der Studie. Aus diesem Grund dezimierte sich die Anzahl der Studienteilnehmer in der Ampho B-Gruppe auf 87 Individuen. Dem standen 103 Individuen der Kontrollgruppe gegenüber. Die aufgeführten Einschränkungen der vorliegenden Studie erfordern den Beweis der Homogenität beider Patientenkollektive, der im Folgenden anhand der Gegenüberstellung der Risikoprofile beider Studiengruppen geliefert werden soll.

---

Folgende Erkenntnisse aus der Darstellung der Ergebnisse lassen sich bereits festhalten. Nach der Terminierung der routinemäßigen Verneblung von Amphotericin B war die tracheobronchiale Kolonisation in der Kontrollgruppe gleich geblieben. Bei tendenziell zurückgefahrterer Applikation systemischer Antimykotika zeigte sich eine gleich bleibend geringe Inzidenz an Candidämien. In der Erhebung der Mortalität beider Kohorten sind deutliche Differenzen auffallend. Dabei sind in der Kontrollgruppe signifikant weniger Patienten verstorben.

Ohne nähere Betrachtung der Risikoprofile beider Patientenkollektive lässt sich zunächst anhand dieser wichtigen Aussagen kein Vorteil des routinemäßigen Vernebelns von Amphotericin B ausmachen. Eine gleich bleibende tracheobronchiale Kolonisation, trotz Verneblung eines antimykotischen Agens, lässt Zweifel an der routinemäßig prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B als Teil des SDD-Konzeptes aufkommen. Im Folgenden wird ausreichend Platz für die Beleuchtung dieses Sachverhaltes eingeräumt.

Im Gegensatz zum Tracheobronchialsystem ist das Blut nicht Ziel der inhalativen Amphotericin B-Therapie. Demzufolge konnte in der Nullhypothese zu Recht von einer konstanten Inzidenz an Candidämien ausgegangen werden.

Allerdings lässt sich an dieser Stelle die signifikant niedrigere Zahl an verstorbenen Patienten in der Kontrollgruppe nicht erläutern. Dies soll im Folgenden weiter ausgeführt werden.

Um genauere Ursachen und Interpretationsmöglichkeiten für die getroffenen Aussagen zu identifizieren, ist nachstehend eine Gegenüberstellung der Studienteilnehmer der Ampho B-Gruppe mit den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe erforderlich. Diese soll dezidierten Aufschluss hinsichtlich der Verteilung von Risikofaktoren in beiden Gruppen geben, sodass die routinemäßige prophylaktische Verneblung von Amphotericin B als Teil des SDD-Konzeptes beurteilt werden kann. Zeigt sich ein vergleichbares Risikoprofil in beiden Kohorten, so lässt sich bereits an dieser Stelle kein positiver Effekt der routinemäßigen Verneblung von Amphotericin B erkennen.

Trifft jedoch eine Homogenität beider Patientenkohorten nicht zu, so dürfen nur einschränkende Aussagen zur Inhalationsprophylaxe mit Amphotericin B bei Patienten der operativen Intensivstation getroffen werden.

---

## 4.2 Charakterisierung der Kohorten

Die unter 3.1 erhobenen Allgemeinen Daten stellen die Studienteilnehmer beider Kohorten mit Hilfe unterschiedlicher Parameter gegenüber.

Die demographischen Daten zeigen ein übereinstimmend verteiltes Geschlechterverhältnis in beiden Gruppen. Die weiblichen Studienteilnehmer machen nur ein Drittel der Population beider Kohorten aus. Dies lässt sich mit dem Trend der überwiegend männlichen Patientenklienteln in der operativen Intensivmedizin vereinbaren. Ebenso gleichen sich die Studienteilnehmer hinsichtlich des durchschnittlichen und des medianen Alters.

Zur weiteren Beschreibung der Patienten wurden die Studiendauer, die Beatmungsdauer und die erzielten Scores in den jeweiligen Kohorten herangezogen. Sowohl die Liege- bzw. Studiendauer als auch die Beatmungsdauer zeigt eine geringe Tendenz der Ampho B vernebelnden Patienten hin zu einem geringfügig längeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Die Signifikanztestung erbringt für die genannten Variablen zwar keinen Hinweis. Jedoch deutet die graphische Darstellung und der empirische Median unter Berücksichtigung der einigermaßen großen Patientengruppen auf einen geringfügig längeren Aufenthalt mit einer längeren Beatmungsdauer der Ampho B vernebelnden Patienten. Auch bei der Betrachtung des Schweregradscores SAPS II und des Organdysfunktionsscores SOFA fällt eine minimale Tendenz der Ampho B-Gruppe zu höheren Punktzahlen auf. Im Einzelnen zeigen beide Risikoscores der Ampho B-Gruppe sowohl höhere durchschnittliche Mittelwerte als auch tendenziell niedrigere Schwankungen als die Kontrollgruppe. Das bedeutet, dass die Grundgesamtheit Amphotericin B vernebelnder Patienten tendenziell höhere Punktzahlen erzielte, so dass hierbei die Standardabweichung geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe. Grundsätzlich handelt es sich bei beiden Kohorten um kritisch kranke Patienten. Aber auch geringfügige Größenunterschiede in den durchschnittlichen Punktzahlen sind Hinweise darauf, dass unter Individuen der Ampho B-Gruppe tendenziell schwerere Organdysfunktionen vereint waren. Aufgrund fehlender Signifikanz dürfen diese Unterschiede jedoch nur als Tendenz Erwähnung finden, die möglicherweise auch Ausdruck eines Zufalls sind. Interessanterweise zeigen Studienteilnehmer beider Gruppen übereinstimmenden SAPS II Score am ersten Tag ihrer Aufnahme. Die Ampho B-Gruppe erlangte hierbei durchschnittlich 55,6 Punkte, während die Kontrollgruppe am ersten Tag der Intensivtherapie eine durchschnittliche Punktzahl von

---

55,5 Punkten erzielte. Damit steht fest, dass Patienten beider Gruppen zu Beginn der Studie in vitalen Organfunktionen gleich stark eingeschränkt waren. Hinlänglich bekannt ist, dass der SAPS II bei chirurgischen Intensivpatienten gerne herangezogen wird, um Patienten untereinander zu vergleichen und ihr exaktes Mortalitätsrisiko abzuschätzen [2.]. Möglicherweise unterscheiden sich die Summenwerte beider Scores im Laufe der Studienzeit, weil eine Gruppe auf der Intensivstation anderen Einflussfaktoren ausgesetzt war als die andere. Hier kommt unter anderem die Verneblung von Amphotericin B in Betracht.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen werden beide Patientenkollektive nun auf weitere auffällige Parameter untersucht.

Die meisten Individuen unterzogen sich primär Interventionen unter Herz-Lungen-Maschine. Im Rahmen der Aufnahmediagnosen haben die Eingriffe unter Umgehung des Herzens als die häufigste Intervention schlechthin eine große Bedeutung in beiden Patientenkollektiven. Eingriffe unter Herz-Lungen-Maschine erfordern angesichts der nachfolgenden allgemeinen Entzündungsreaktion des Organismus (SIRS) eine kurzzeitige Hochdosis Steroidtherapie. Aus diesem Grunde sind diese Arten von operativen Interventionen grundsätzlich mit einem hohen Verbrauch an Antibiotika verbunden [127.]. In beiden Kollektiven wurden in etwa die gleiche Anzahl solcher Eingriffe durchgeführt. Damit ist in beiden Kohorten hinsichtlich der eingeschränkten Immunfunktion von einer ähnlichen hohen Prädisposition für eine Kolonisation oder Infektion auszugehen.

Auf dem zweiten Rang sind in der Kontrollgruppe operative Eingriffe am Abdomen zu verzeichnen. Der zahlenmäßige Unterschied zu entsprechenden Interventionen in der Ampho B-Gruppe ist nicht signifikant. Jedoch lässt sich eine Tendenz erkennen, die für das Risiko einer Infektion mit Pilzen Bedeutung haben könnte. Jede chirurgische Manipulation im Abdomen kann potenziell zu einer Störung der intestinalen Perfusion mit der Aufhebung einer intakten Mukosabarriere führen. In diesem Fall ist für *Candida* spp. als Teil der endogenen Mikroflora des Gastrointestinaltraktes die Möglichkeit einer Translokation gegeben. Damit ist eine begünstigte Pilzinvasion für diese Subpopulation denkbar. Hierbei sind nicht einmal Komplikationen, wie beispielsweise die Diskontinuität aufgrund von Anastomoseninsuffizienz bei direkten Interventionen am Darm, einkalkuliert. Selbstverständlich müsste das Risiko einer Pilzinfektion in diesem Fall als besonders hoch erachtet werden. Ähnliche Überlegungen treffen für diejenigen Patienten zu, die im Laufe ihrer Intensivzeit mehrmaligen abdominalen – zumeist

---

Lavagen – und thorakalen Eingriffen unterzogen wurden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass lediglich ein schweres, möglicherweise septisches Krankheitsbild und unvorhergesehene Komplikationen mehrmalige Interventionen am Abdomen bzw. Thorax erfordern. Per se sind diese Patienten für Infektionen prädisponiert. Zudem gilt insbesondere für wiederholte Manipulationen am Darm ein erhöhtes Infektionsrisiko mit Candida. Diesem Risiko sind Individuen in beiden Kohorten zu gleichen Teilen ausgesetzt gewesen. Übereinstimmend in beiden Gruppen war die Frequenz und Dominanz von abdominellen Operationen im Verlauf des Intensivaufenthaltes.

Somit ist aufgrund einer tendenziellen Häufung abdomineller Operationen im Rahmen der Aufnahmediagnosen bei Individuen der Kontrollgruppe ein Auftreten abdominell erworbener Candidainfektionen möglich. Auch bei fehlender Signifikanz sollte dieser Aspekt weiterhin Beachtung finden.

Zu den übrigen Diagnosen und primären Aufnahmeursachen muss bemerkt werden, dass die Anzahl der entsprechenden durchgeführten Interventionen nicht groß genug ist, um weitergehende statistische Beurteilungen anstellen zu können. Dies betrifft insbesondere die Subpopulation transplantierter Individuen. Einen Unterschied bilden hierbei die wenigen Lebertransplantationen, die ausschließlich bei Individuen der Kontrollgruppe stattgefunden haben. Bekanntermaßen sind Lebertransplantierte als Hochrisikopatienten für Candidainfektionen anzusehen. Überlegungen, diese Patienten bei Vorliegen bestimmter zusätzlicher Risikofaktoren prophylaktisch antimykotisch zu therapieren, werden diskutiert [126.]. Diese lebertransplantierten Patienten sind sicherlich durch Candidainfektionen bedroht. Jedoch wird sich aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Subpopulation kaum ein generelles Risiko für die Individuen der Kontrollkohorte herleiten lassen.

Die Übersicht über den Aufnahmemodus der Studienteilnehmer zeigt, dass fast doppelt so viele Patienten der Kontrollgruppe im Vergleich zur Ampho B–Gruppe ungeplant, das bedeutet notfallmäßig, der Intensivtherapie zugeführt wurden. Im Gegensatz zu einer geplanten üblicherweise postoperativen Aufnahme fielen unter die ungeplante Aufnahme in der Regel Patienten mit einer akuten Verschlechterung vitaler, meist respiratorischer oder kardialer, Organfunktion. Selbsterklärend bei diesen Individuen ist ein gewisses Risiko für eine stattgehabte Aspiration. Zudem wurde ein Gros dieser Patienten in der Regel von der Intensivobservationsstation übernommen. Patienten dieser Stationen haben aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustands, ihrer

---

Organdysfunktionen und des reduzierten Personalschlüssels ein erhebliches Risiko, sich bereits bei Aufnahme mit diversen Pathogenen, darunter auch den Pilzen, auseinanderzusetzen. Somit ist zahlenmäßig eine gewisse Tendenz der Individuen der Kontrollgruppe zu einem gewissen Risiko für die Kolonisation mit *Candida* spp. durch den Aufnahmemodus auf die Intensivstation zu berücksichtigen.

Die Risikofaktoren der Anamnese sind annähernd gleichmäßig für Individuen beider Patientenkollektive verteilt. Somit unterschieden sich die Individuen in beiden Gruppen hinsichtlich ihres Risikofaktorprofils bei Beginn der Intensivtherapie nicht wesentlich voneinander. Aufgrund kleiner Fallzahlen eignet sich ebenfalls hierbei keine statistische Testung.

In beiden Kohorten war die Niereninsuffizienz bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation der dominierende Faktor. Ein Viertel aller Patienten war demnach schon bei Beginn der Intensivtherapie in einer schlechten Ausgangslage. Dieser nachteilige Umstand galt aber sowohl für Individuen der Ampho B-Gruppe als auch für die Kontrollgruppe.

Ein in beiden Kollektiven übereinstimmend geringer Prozentsatz der Studienteilnehmer war zu Beginn der Studiendokumentation medikamentös immunsupprimiert. Im Verlauf galten jedoch übereinstimmend ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen durch eine kurzzeitige Hochdosissteroidtherapie als Folge der Eingriffe unter Herz-Lungen-Maschine als immunsupprimiert. Wie bereits erwähnt fällt auch die Anzahl der Transplantationen nicht stark ins Gewicht. Es wird deutlich, dass der Risikofaktor Immunsuppression, der bei transplantierten Patienten ausgeprägter im Vergleich zu Patienten nach Herz-Lungen-Maschinen Eingriffen ist, in beiden Kollektiven in etwa gleich verteilt ist. In dieser Hinsicht ist von einem annähernd gleich verteilten Risiko für eine Candidainfektion auszugehen. Anders formuliert bedeutet dies, dass ein möglicher Unterschied im fungalen Kolonisations – bzw. Infektionsspektrum beider Kohorten zumindest nicht auf den immunologischen Status zurückzuführen ist.

Eine antibakterielle Chemotherapie mit Breitbandantibiotika und Antibiotikakombinationen nimmt in der intensivmedizinischen Therapie eine immer größere Rolle ein. In der vorliegenden Studie wurden mehr als zwei Drittel der beobachteten Individuen während der Beobachtungszeit mit Antibiotika behandelt. Einige von ihnen erhielten dabei präintensivstationär antimikrobielle Therapien.

Nachzuvollziehen ist, dass Patienten während ihres Behandlungszeitraums um ein vielfaches mehr Antibiotika als noch vor ihrer Aufnahme auf die Intensivtherapiestation erhielten. Jedoch wurden dabei signifikant mehr Patienten der Ampho B–Gruppe bereits vor ihrer Aufnahme auf die Intensivstation antimikrobiell behandelt. Diese Tendenz setzt sich während des Intensivaufenthaltes fort. Einerseits ist diese Tatsache leicht erklärbar. Ein Individuum, welches sich bereits vor dem Intensivaufenthalt mit einer Infektion auseinandersetzt, wird dies gerade während der Therapie auf der Intensivstation verstärkt betreiben, und muss daher adäquat antibakteriell behandelt werden. Dies würde bedeuten, dass ein bestimmter Teil der Patienten der Ampho B–Gruppe bereits zu Beginn der Intensivtherapie „kränker“ im Vergleich zur Kontrollgruppe war und entsprechend behandelt werden musste. Diese Tatsache wird jedoch durch die anfänglich für beide Gruppen übereinstimmende Punktzahl des Risikoparameter SAPS II in gewisser Weise widerlegt. Andererseits kann gemutmaßt werden, ob ein großer Teil der Ampho B vernebelnden Patienten erst im Laufe der Intensivtherapie sich mit bakteriellen Infektionen auseinandersetzte und entsprechender Therapie bedurfte.

Es ist hinlänglich bekannt, dass eine Therapie mit Breitbandantibiotika einen Selektionsvorteil für Pilze bietet. Das bedeutet für den Großteil der Individuen aus der Ampho B–Gruppe ein im Vergleich zur Kontrollgruppe höheres Risiko für die fungale Kolonisation und das Erwerben einer Pilzinfektion.

Bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation erfüllten 28% der Ampho B vernebelnden Patienten und mit 24% geringfügig weniger Patienten der Kontrollgruppe das Kriterium der Niereninsuffizienz. Ähnliche Angaben finden sich auch bei kritisch Kranken anderer Intensivstationen [117.].

Mit 41% der Ampho B vernebelnden Patienten und 25% der Individuen der Kontrollgruppe hat ein erheblicher Anteil der Studien Klientel ein akutes Nierenversagen erlitten, welches der Nierenersatztherapie bedurfte. Unter Berücksichtigung des untersuchten hochselektiven Kollektivs mit erweiterter Beatmungsdauer von mehr als 48 Stunden lässt sich die Inzidenz an akuten Nierenversagen mit der Arbeit von De Mendonca et al. (2000) vergleichen. In jener Studie wurden die Risikofaktoren und die Prognose von Patienten mit akutem Nierenversagen auf 16 Intensivstationen untersucht. Gleichsam wie in unserer Arbeit schloss man Patienten mit einer Liegedauer weniger

als 48 Stunden nach unkomplizierter Chirurgie aus. Dabei belief sich die Rate an akuten Nierenversagen auf knapp 25%.

Allerdings ist ersichtlich, dass signifikant mehr Individuen der Ampho B-Gruppe am akuten Nierenversagen erkrankten, so dass fast jeder zweite Patient dieser Kohorte eine Nierenersatztherapie erhielt. Die bekannt hohe Letalität des isolierten akuten Nierenversagens auf Intensivstationen [8.], [45.] mit Raten von 64% [62.] bzw. 72% [107.], hat aufgrund seines deutlich höheren Vorkommens bei Ampho B vernebelnden Patienten eine erhebliche Bedeutung für die Prognose dieses Kollektivs. In Relationen ausgedrückt kündigt das akute Nierenversagen eine dreifach höhere Mortalität als bei anderen Patienten der Intensivstation an [25.]. Demnach ließe sich an dieser Stelle die bereits vorgestellte signifikant höhere Abweichung der Mortalität in der Kohorte Ampho B vernebelnder Patienten aufgrund der höheren Inzidenz akuter Nierenversagen nachvollziehen.

Neben der ungünstigen Prognose müssen jedoch auch die Ursachen, die zu einem akuten Nierenversagen führen, beleuchtet werden. Die Hypotension, die Sepsis und die Applikation potentiell nephrotoxischer Medikamente auf der Intensivstation wurden in einer Arbeit von Mahajan et al. (2006) als beschleunigende Faktoren für ein akutes Nierenversagen ausgemacht. Da jedoch in jener Studie die Mehrzahl der Patienten diese Kriterien erfüllte, wurde erkannt, dass knapp 82% der Patienten vor dem Entwickeln des akuten Nierenversagens das Versagen von mindestens einem Organ aufwiesen. Bekanntermaßen wurden in unserer Studie signifikant mehr Patienten der Amphotericin B – Gruppe antibakteriell behandelt. Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesem Fall antibiotische Substanzen mit potentiell nephrotoxischen Nebenwirkungen verabreicht wurden, ist dabei grundsätzlich höher als in der Kontrollgruppe mit niedriger Rate an antibakterieller Behandlung.

Andererseits werden Antibiotika bei der Therapie der Sepsis, die als häufige Entität bei kritisch Kranken der Intensivstation anzusehen ist, verabreicht. Septische Erkrankungen stellen mit hochgerechneten 60.000 Todesfällen die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar [57.]. 11% aller auf eine Intensivstation aufgenommenen Individuen weisen eine Sepsis mit assoziierter Organdysfunktion (schwere Sepsis) auf, während die Prävalenz der Sepsis ohne Organdysfunktion 12% aller gescreenten Patienten betrug [17.]. In einer multizentrischen australischen Studie wurde der septische Schock wiederum als häufigster zum akuten Nierenversagen beitragender Faktor ausgemacht [117.].

In der Sepsis zeigen Individuen zur Therapie der Infektion des Organismus einen hohen Antibiotikabedarf. Es ist also möglich, dass Patienten der Ampho B-Gruppe bei erhöhter Inzidenz der schweren Sepsis sowohl einen hohen Antibiotikaverbrauch als auch eine erhöhte Inzidenz an dialysepflichtigen Nierenversagen entwickelten. Andererseits ist eine zufällige Häufung der akuten Nierenversagen in der Population Ampho B vernebelnder Patienten möglich. Die Entität des akuten Nierenversagens zieht eine Intensivierung der Therapie einschließlich der Platzierung diverser zentralvenöser Katheter nach sich. Die Anlage von multiplen Kathetern bei kritisch Kranken wiederum stellt eine mögliche Eintrittspforte für Pathogene dar, die antibakteriell eliminiert werden müssen.

Letztlich ist diese Studie darauf ausgerichtet, Amphotericin B vernebelnden Patienten Kontrollpatienten ohne Verneblung gegenüberzustellen. Auftretende *lokale* Nebenwirkungen der Verneblung von Amphotericin B werden im Folgenden aufgeführt. Jedoch wurde bislang kein Augenmerk auf mögliche unerwünschte *systemische* Wirkungen der Inhalation gelegt. Die bekannte Nephrotoxizität als Folge einer systemischen Applikation von Amphotericin B war bisher in der Literatur Anlass genug, Möglichkeiten für eine lokale Anwendung zu suchen. Angaben über eine geringe nicht signifikante Aufnahme von Amphotericin B während der Inhalation finden sich in Arbeiten aus den 90er Jahren [28.], [72.]. In einer Arbeit von Beyer et al. (1994) zeigten sich beispielsweise bei 17% der Knochenmarkstransplantierten mit einer WHO Grad IV Stomatitis messbare Werte von Amphotericin B im Serum. In jener Studie wurde demonstriert, dass während der ersten 10 Tage nach einer Knochenmarkstransplantation bei maximaler Mukositis häufiger Amphotericin B im Serum nachgewiesen wurde als vor der Transplantation, oder im Zeitintervall nach dem zehnten Tag. Unerwünschte systemische Wirkungen blieben hierbei unerwähnt. Dies widerlegt jedoch nicht die Möglichkeit, dass pulmonal kumuliertes, im Blutserum nachweisbares Amphotericin B potentiell nephrotoxisch ist. Bedenkt man die Situation kritisch Kranker mit Organdysfunktionen, Entzündungsprozessen und multipel applizierten Medikamenten, so lässt sich die Möglichkeit einer kumulativen, systemischen Wirkung von vernebeltem Amphotericin B nicht ausschließen. Diese Überlegung ist angesichts der Tatsache einer erhöhten Inzidenz an akuten Nierenversagen in der Ampho B-Gruppe umso bedeutender.

---

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die bisherigen Ausführungen den Eindruck einer ähnlichen Ausgangssituation beider Studiengruppen entstehen lassen. Im weiteren Studienverlauf jedoch ist die Situation Ampho B vernebelnder Patienten kritischer einzuordnen. Die Erkenntnis, dass Individuen der Ampho B-Gruppe insgesamt kränker zu sein scheinen, schlägt sich zunächst nur in einer Tendenz der Parameter der Studien-, Beatmungsdauer und Scores nieder. Der im Gegensatz zur Kontrollgruppe stark beeinträchtigte Gesundheitszustand der Individuen des Ampho B-Kollektivs wird letztlich durch die hohe Anzahl an antibakteriell therapierten und am akuten Nierenversagen erkrankten Patienten deutlich. Die Tatsache, dass bei Intensivpatienten die wichtigsten Risikofaktoren für das akute Nierenversagen oder dessen Letalität oft bereits bei Aufnahme gegenwärtig sind, wie De Mendonca et al. (2000) formulieren, scheint auch hier zu gelten. Denn auch Ampho B vernebelnde Patienten wiesen bei Aufnahme neben den bereits erwähnten Charakteristika tendenziell eine höhere Rate an Niereninsuffizienzen auf. Die Rolle des isolierten Nierenversagens einerseits und seine Einordnung in das ursächliche Krankheitsbild andererseits sollen bei der Betrachtung der Todesursachen noch weitergehend beleuchtet werden.

Die Vermutung der häufigeren Inzidenz der Sepsis vor dem Hintergrund der signifikant höheren Mortalität bei Ampho B vernebelnden Patienten ist an dieser Stelle nicht von der Hand zu weisen. Diese Annahme lässt unabhängig von der noch folgenden Betrachtung der infektiologischen Daten die Kohorte Ampho B vernebelnder Patienten im Vergleich zu Individuen der Kontrollgruppe bezüglich ihrer Prognose kritischer betrachten. In wieweit diese Ungleichheiten jedoch auch einen Einfluss auf die Zielvariable haben, kann nicht bestimmt werden.

Im Gegensatz dazu weisen Patienten der Kontrollgruppe Besonderheiten bezüglich einer potentiellen Kolonisation und Infektion mit Pilzen auf. Bei der Aufnahme auf die Intensivstation stehen in diesem Kollektiv die abdominalen Operationen im Vordergrund. Zusätzlich sind ausschließlich in der Kontrollgruppe Lebertransplantationen durchgeführt worden. Im Aufnahmestatus fand sich unter der Sparte Notaufnahme eine Diskrepanz mit einer höheren Anzahl an Patienten der Kontrollgruppe, welche ungeplant und möglicherweise mit Organdysfunktionen auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Diese Charakteristika können für die Gesamtheit der Individuen der Kontrollkohorte eine vermehrte Auseinandersetzung mit *Candida* spp. im Vergleich zu Ampho B vernebelnden Patienten bedeuten. Bekanntermaßen prädisponieren abdominale Eingriffe zur Kolonisation mit *Candida* spp.

---

Unter Berücksichtigung der Ausgangslage beider Kollektive mit der Betonung einer in Organfunktion und Schweregrad beeinträchtigten Ampho B–Gruppe und einer für die fungale Kolonisation prädisponierenden Kontrollgruppe soll die weitere Evaluierung stattfinden.

### **4.3 Tracheobronchiale Kolonisation**

#### **4.3.1 Inzidenz**

Beide Patientenkollektive waren zu Beginn der Beobachtungszeiträume annähernd zur Hälfte tracheobronchial mit Pilzen, darunter zumeist *Candida* spp., kolonisiert. Damit liegen diese Patienten bereits zu Beginn ihres Intensivaufenthaltes im Durchschnitt dessen, was die Literatur als Kolonisationsangabe bei kritisch kranken Patienten macht [13.], [16.], [21.], [85.], [100.].

Wie erwartet, veränderte sich die tracheobronchiale Kolonisation in der Kontrollgruppe nicht. Trotz tendenziell sinkender Inzidenz des tracheobronchialen Pilznachweises in der Ampho B–Kohorte, liegt jedoch wider Erwarten keine signifikante Reduktion der Pilze im Trachealsekret vor. Damit muss bereits ein Teil der Nullhypothese verworfen werden. Prophylaktisch vernebeltes Amphotericin B senkt somit nicht die Inzidenz der tracheobronchialen Kolonisation mit *Candida*. Ursachen für eine fehlende Wirksamkeit von vernebeltem Amphotericin B wurden in der Literatur in der mukoziliären Clearance gesehen, welche die Deposition von Amphotericin B in proximale Bereiche des Tracheobronchialbaums verhindern [68.]. Trotz eines lokalen Nachweises ist letztendlich die eigentliche pulmonale Aktivität von Amphotericin B nach Verneblung nie bewiesen worden [51.].

Inwieweit nun die oben erwähnte Differenz der Antibiotikaapplikation und Nierenersatztherapie einen Einfluss auf die tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen hatte, ist ungewiss. Das akute Nierenversagen wirkt sich, wie erwähnt, primär nachteilig auf eine Pilzinfektion aus. Damit ist jedoch nicht zwangsläufig eine erhöhte tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen zu folgern.

Die häufige Antibiotikatherapie macht jedoch aufgrund des stattfindenden Selektionsvorteils für Pilze eine erhöhte Kolonisation mit Pilzen auch im Trachealsekret nachvollziehbar. Bei einer bereits präintensivstationär bestehenden signifikant höheren

---

Antibiotikaapplikation bei Ampho B vernebelnden Patienten ist dann allerdings, trotz der kleinen Fallzahlen dieser Subpopulationen, eine höhere Inzidenz an tracheobronchialer *Candida* zu Beginn der Intensivtherapie gefordert. Eine erhöhte bzw. im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere tracheobronchiale Kolonisation bei Aufnahme ist allerdings in der Population Ampho B vernebelnder Patienten nicht nachzuweisen. Daher ist davon auszugehen, dass unter diesen Gesichtspunkten kein erheblicher Einfluss von der Nierenersatz – und der Antibiotikatherapie auf die tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen ausgeht.

#### 4.3.2 Erreger subspezies

Die Betrachtung der *Candida* spp. und der wenigen übrigen Pilze in beiden Kohorten offenbart interessante Gesichtspunkte.

Unabhängig von der Verneblung mit Amphotericin B bleibt die tracheobronchiale *C. albicans* nach wie vor sowohl bei Beginn als auch zum Ende des Beobachtungsintervalls führend unter den *Candida* spp. In dieser Hinsicht zeigt sich zwischen beiden Patientenkollektiven kein Unterschied. Sowohl in der Ampho B vernebelnden Gruppe als auch in der Kontrollgruppe liegt bei einem positiven tracheobronchialen Pilznachweis am häufigsten *C. albicans* vor. Während jedoch bei Ampho B vernebelnden Patienten bei Entlassung eine Reduktion der *Candida* spp. von 6 auf 4 Arten zu verzeichnen ist, nimmt die Anzahl der Subspezies der Gattung *Candida* bei Patienten der Kontrollgruppe von 6 auf 9 Arten stark zu. Es lässt sich mit *Geotrichum* sogar noch eine zusätzliche Gattung neben *Candida* nachweisen. Folglich scheint vernebeltes Amphotericin B einer möglichen Selektion von Non-*albicans* Stämmen, die möglicherweise resistenter sind, vorzubeugen. Bei Individuen der Kontrollkohorte geht eine Abnahme der Inzidenz tracheobronchialer *C. glabrata* mit einer Zunahme an Non-*albicans* Stämmen einher. Gleichmaßen ist aber eine Zunahme tracheobronchialer *C. albicans* in dieser Kohorte zu verzeichnen. Umgekehrt ist im Vergleich zum Aufnahmebefund in der Ampho B-Gruppe eine Zunahme der Inzidenz von *C. glabrata* und eine Abnahme von *C. albicans* festzuhalten. Jedoch bleibt die tracheobronchiale *C. glabrata* in beiden Kohorten noch auf dem zweiten Rang vertreten. Ausgehend von diesen Befunden kann der Ansicht von Autoren, die das Verdrängen von *C. albicans* zugunsten von Non-*albicans* spp. befürchten [35.], nicht vollkommen zugestimmt werden. Schließlich war in beiden Patientenkollektiven der

---

tracheobronchiale Nachweis von *C. albicans* und *C. glabrata* immer noch führend. Wie beschrieben, erfolgte im Trachealsekret der Kontrollpatienten eine Zunahme an Non-*albicans* spp. Dieser Vorgang ist u. a. Folge von unkritischem Einsatz systemischer Antimykotika. Die vorliegenden Befunde jedoch zeigen, dass bei Unterlassen einer lokalen tracheobronchialen Prophylaxe die Tendenz zu einer erheblichen Häufung von Non-*albicans* Stämmen zu verzeichnen ist. Dabei muss allerdings vorgegriffen werden, dass ebenfalls die Gabe systemischer Antimykotika bei Patienten der Kontrollgruppe tendenziell zurückgefahren wurde. Es ist also durchaus möglich, dass die Zunahme der Inzidenz tracheobronchialer Non-*albicans* Stämme durch den additiven Effekt einer fehlenden lokalen Prophylaxe und einer tendenziell verminderten systemischen antimykotischen Therapie in der Kontrollgruppe verursacht wurde.

Inwieweit diese Häufung an Non-*albicans* Stämmen Auswirkungen auf die Prognose der Betroffenen zeigt, wird im Weiteren dargelegt.

Ferner demonstrieren die tracheobronchialen Befunde, dass für die untersuchte Patientenklientel *Aspergillus* spp. nicht bedeutsam ist. Der geringe Nachweis von *Aspergillus* spp. liegt möglicherweise an der geringen Anzahl (Lungen-) transplantierte Patienten, bei denen *Aspergillen* eine große Rolle spielen [67.]. Interessanterweise konnte jedoch auch unter Amphotericin B Verneblung eine tracheobronchiale Kolonisation mit *Aspergillus* spp. bei zuvor schimmelpilzfreiem Trachealsekret nicht verhindert werden.

#### **4.4 Pharyngeale Kolonisation**

In der Intensivmedizin ist bekannt, dass bakterielle beatmungsassoziierte Pneumonien ihren Ursprung häufig in der oropharyngealen Mikroflora haben [55.]. Aufgrund von Regurgitation und stiller Aspiration von oropharyngealem Sekret lässt sich dieser Mechanismus theoretisch ebenso auf die tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen übertragen. Um nach Hinweisen für diese Annahme zu suchen, wurden Abstriche des Pharynx auf *Candida* untersucht.

Beide Patientenklientelen, die bei Aufnahme Pilze im Trachealsekret aufwiesen, waren pharyngeal häufiger mit *Candida* kolonisiert, als solche Individuen, die einen pilznegativen Trachealbefund hatten.

Unklar bleibt jedoch die durchgehende Häufung pilzpositiver Rachenbefunde bei Ampho B vernebelnden Patienten. Besonders deutlich zeigt sich dieser Sachverhalt in der Subgruppe der Patienten, die durchweg pilznegatives Trachealsekret aufwiesen. In dieser Subgruppe ließ sich bei keinem Patienten der Kontrollgruppe - im Gegensatz zur Ampho B-Gruppe – pharyngeal Candida nachweisen. Da jedoch bei Aufnahme die tracheobronchiale Kolonisation mit Pilzen in beiden Kohorten in etwa übereinstimmte, kann der Mechanismus der stillen Aspiration von oropharyngealem Sekret diese Gegebenheit nicht hinreichend erklären. Demzufolge wäre eine übereinstimmende oropharyngeale Kolonisation in beiden Gruppen zu erwarten gewesen.

Eine Erklärung für diesen Sachverhalt liefert möglicherweise die gehäufte Antibiotikaapplikation an Ampho B vernebelnde Patienten während des Intensivaufenthaltes. Systemisch verabreichte Antibiotika beeinflussen selbstverständlich auch den Bereich des Pharynx und schaffen einen Selektionsvorteil für Candida.

Die Tatsache, dass die Ampho B vernebelnden Individuen trotz vergleichsweise hoher pharyngealer Kolonisation keine Häufung von tracheobronchialer Candida aufwiesen, könnte als Hinweis auf die Effektivität der Inhalation von Amphotericin B gewertet werden. Verständlicherweise erreicht über den Endotrachealtubus vernebeltes Amphotericin B nicht den Oropharynx. Jedoch wäre vermutlich bei erhöhter pharyngealer Kolonisation ohne Amphotericin B aufgrund einer deszendierenden Keimbesiedlung mit einem gehäuften tracheobronchialen Nachweis von Candida zu rechnen gewesen.

#### **4.5 Trachealsekret**

Es bestand die Annahme, dass das Auftreten von purulentem Trachealsekret mit dem Nachweis tracheobronchialer Candida assoziiert ist.

In beiden Kohorten war eine ähnliche Inzidenz an zeitweise purulentem Trachealsekret zu beobachten. Zu einem hohen Prozentsatz sind zwar in beiden Patientenklientelen konform in purulentem Trachealsekret Pilze nachzuweisen. Jedoch befinden sich auch zu nahezu gleichgroßen Anteilen Pilze in klarem Trachealsekret. Dieser Befund widerspricht der oben geäußerten Annahme. Aus diesem Grund kann zumindest nicht bei der vorliegenden Patientenklientel von purulentem Trachealsekret auf die

---

Anwesenheit von *Candida* geschlossen werden. Zu beachten ist jedoch, dass das Kriterium der Purulenz sowohl früh als auch erst zu einem späteren Zeitpunkt der Intensivtherapie erfüllt werden konnte. Erfasst wurden dabei all diejenigen Studienteilnehmer, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation massiv purulentes Trachealsekret länger als drei Tage mobilisiert werden konnte. Darunter fielen zwangsläufig auch Individuen, die aufgrund einer primär bakteriellen Pneumonie purulentes Trachealsekret aufwiesen, jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt tracheobronchial mit *Candida* kolonisiert waren. Dabei fand der Nachweis von tracheobronchialen bakteriellen Pathogenen für die Erfassung der Daten keine Beachtung. Es gilt also nicht als gesichert, dass im Falle einer Abwesenheit von Pilzen in eitrigem Trachealsekret zwangsläufig bakterielle Erreger für die Purulenz verantwortlich sind. Zum anderen geht aus obigen Ausführungen hervor, dass der Zeitpunkt der Dokumentation eines purulenten Trachealsekrets nicht zwangsläufig mit dem Nachweis von *Candida* im Trachealsekret korrelierte. Aus dem Grund der nicht erfassten zeitlichen Korrelation scheint es in dieser Studie sehr gewagt, die Qualität des Trachealsekrets von der Gegenwart tracheobronchialer *Candida* abhängig zu machen. Andererseits wurde das Nichtvorhandensein von purulentem Trachealsekret während des gesamten Intensivaufenthaltes als klares Trachealsekret dokumentiert. Somit erscheint die Dokumentation der Qualität des klaren Trachealsekrets auch bei Gegenwart von tracheobronchialer *Candida* valider als der Zusammenhang von eitrigem Trachealsekret und dem tracheobronchialen Nachweis von *Candida*. Ebenso erfolgte für diese Studie jedoch keine Dokumentation vorhandener bakterieller tracheobronchialer Pathogene. Somit ist die Möglichkeit fehlender bakterieller Erreger mit konsekutiver Produktion von klarem Trachealsekret prinzipiell nicht auszuschließen.

Nichtsdestotrotz nimmt mit der Dauer der Intensivtherapie auch das Risiko einer möglichen Kolonisation mit *Candida* zu [32.]. Damit kann jedoch auf Grundlage dieser Daten die Qualität des Trachealsekrets nicht mit dem Nachweis von *Candida* assoziiert werden. Entscheidend ist in jedem Fall, dass die Verneblung von Amphotericin B keinen nachweislichen Effekt auf die Qualität des Trachealsekrets hatte.

---

## 4.6 Candidämie

Es konnte bei jeweils zwei Studienteilnehmern aus jeder Kohorte *Candida* spp. an der Katheterspitze isoliert werden, was sowohl mit einer Kolonisation als auch Infektion vereinbar wäre. Dabei wurde unter Berücksichtigung klinischer und laborchemischer Parameter bei je einem Studienteilnehmer aus beiden Kohorten eine Candidasepsis diagnostiziert. Mit dem Tragen eines Multilumenkatheters nach vorangegangener Operation erfüllen diese Individuen nach Blumberg et al. (2001) einen unabhängigen Faktor für das Erwerben einer Candidämie. Betrachtet man allerdings sämtliche übrigen Individuen, die dieses Kriterium erfüllen, so handelt es sich um eine sehr niedrige Anzahl von Pilzinfektionen. Bei jenen Patienten, bei denen die Candidasepsis diagnostiziert wurde, konnte in den Blutkulturen kein Pathogen isoliert werden.

Bei den beiden übrigen Individuen muss von einer Kontamination des zentralen Venenkatheters ausgegangen werden. Diese Patienten waren klinisch und laborchemisch unauffällig, so dass bei beiden Studienteilnehmern auf die Entnahme von Blutkulturen verzichtet wurde. Trotzdem ist auch bei diesen Patienten eine Unterscheidung zwischen Kontamination und Infektion bei einer eingeschränkten Verlässlichkeit auf Blutkulturen diffizil.

Interessanterweise präsentierte die Patientin mit einer *C. glabrata* Sepsis zu keinem Zeitpunkt ihres Intensivaufenthaltes einen tracheobronchialen Nachweis von *Candida*. Dies ist vereinbar mit der Annahme, dass Candidainfektionen in der Regel nicht primär von der Lunge ausgehen. Andererseits ist nicht auszuschließen, dass gerade in diesem Fall aufgrund einer Verneblung von Amphotericin B die Lunge candidafrei blieb. Wie Genotypisierungen von *Candida* spp. gezeigt haben, ist eine endogene Kolonisation von *Candida* spp. für die meisten schweren Formen der Candidämie verantwortlich [78.], [87.], [90.], [94.], [95.], [124.].

Es muss jedoch auch in Erwägung gezogen werden, dass sich *Candida* auch bei dieser Patientin im Trachealsekret befand, jedoch unter systemischer Antimykotikatherapie in der Petrischale nicht mehr anzuzüchten war.

Entscheidend ist, dass die Beendigung der Verneblungsprophylaxe mit Amphotericin B die Inzidenz an Candidämien nicht erhöhte. Diese Vermutung wurde anfangs in der Nullhypothese geäußert. Nachstehende Folgerungen lassen sich aus dem Ausbleiben einer Zunahme der Candidämien nach Terminierung der Verneblung von Amphotericin B aufstellen. Die grundsätzliche Annahme einer signifikanten systemischen Aufnahme

---

von inhaliertem Amphotericin B ist daher eher unwahrscheinlich. Insbesondere unter Berücksichtigung der endogenen Ursache von Candidainfektionen wäre eine Häufung der Candidainfektionen bei angenommener systemischer Wirkungsentfaltung und ausreichender Wirkspiegel von inhaliertem Amphotericin B in der Kontrollgruppe zu erwarten gewesen.

Die bereits festgestellte potentielle Gefährdung der Patienten der Kontrollgruppe für eine vermehrte Auseinandersetzung mit Pilzinfektionen bestätigt sich damit nicht. Die Besonderheiten der Kontrollpatienten durch tendenziell vermehrte abdominelle Operationen bei Aufnahme, durchgeführte Lebertransplantationen sowie eine vermehrte notfallmäßige Aufnahme auf die Intensivstation schlägt sich nicht in der Anzahl der Candidämien nieder. Dieser Aspekt ist allerdings losgelöst von der Inhalationsprophylaxe mit Amphotericin B zu betrachten. Vielmehr ist dabei zu beachten, dass den Patienten der Kontrollgruppe auch tendenziell seltener systemische Antimykotika appliziert wurden. Unter dem Regime der reduzierten Antimykotikagabe ist kein Anstieg der Rate an Candidämien zu verzeichnen.

Weiterhin wurde bereits angeführt, dass Patienten der Kontrollgruppe tracheobronchial signifikant mehr Non-albicans Subspezies bei Entlassung aufwiesen als die Klientel Ampho B vernebelnder Patienten. Trotz des angesprochenen Trends der "shiftig epidemiology" mit konsekutiven Einschränkungen auf die therapeutischen Optionen bei kritisch Kranken, zeigte sich bei den Kontrollpatienten keine Zunahme der Inzidenz der Candidämien.

Festzuhalten bleibt, dass Patienten der operativen Intensivstationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster niedrige Raten an Candidämien oder Candidainfektionen aufwiesen. Lediglich bei 2% (4 von 190 Patienten) der untersuchten Patienten konnte Candida an der Katheterspitze isoliert werden, wovon selbst bei der Hälfte dieser Fälle von einer Kontamination ausgegangen werden muss. Diese niedrige Rate entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die die Inzidenz der Candida-Infektionen bei Intensivpatienten mit 1-2% angeben [14.], [87.].

Dieses Ergebnis weicht stark von der Inzidenzrate an Candida-Infektionen der europäischen Prävalenzstudie (EPIC), worin die invasive Candidiasis mit 17% beziffert wurde, ab. Diese Diskrepanz unterstreicht die klinische Schwierigkeit, Kolonisation von Infektion zu unterscheiden. Die Folge ist eine Überdiagnostik an Infektionen mit Candida.

#### 4.7 Unerwünschte Wirkungen der Ampho B–Verneblung

Ein relevanter Anteil der Ampho B vernebelnden Individuen (31%) zeigte lokale unerwünschte Wirkungen der Verneblung. Ein früher Abbruch der Prophylaxe führte bei einer nicht unerheblichen Anzahl an Patienten zur Dezimierung der Kohortengröße. Besonders die Bronchokonstriktion wurde bei den Ampho B vernebelnden Individuen zum Anlass genommen, die Inhalationsprophylaxe zu beenden.

Die Nebenwirkungen der Inhalation mit Amphotericin B lassen sich mit Angaben aus der Literatur gut vereinbaren. Ebenso präsentieren hämatologisch erkrankte Patienten (→ff. 36.) in einer dreimal täglichen Dosierung von 10mg in 52% Nebenwirkungen wie Husten und Dyspnoe, so dass bei 12% der Individuen die Therapie aufgegeben wurde. In dieser Arbeit von Erjavez et al. (1997) wurde ein hohes Alter der Patienten und eine positive Anamnese für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen mit dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen während der Verneblung von Amphotericin B assoziiert. Es konnte somit keine Empfehlung für eine Inhalation von Amphotericin B bei granulozytopenischen Patienten gegeben werden. Ferner traten bei Individuen mit bekanntem Asthma oder hyperreaktiven Atemwegen Nebenwirkungen wie Husten und Giemen auf [79.]. Andere Arbeiten machen die Verneblung von Amphotericin B bei immunsupprimierten Patienten verantwortlich für Übelkeit und Erbrechen [30.], [42.]. O’Riordan et al. (2000) charakterisierten die Rolle von inhalierter antimykotischer Therapie mit Amphotericin B vor 18 Jahren als ungewiss. Nach Evaluation des Effektes von vernebeltem Amphotericin B auf die Inzidenz tracheobronchialer Candida kann das Resultat der Inhalation nunmehr nicht als effektive Inhalationsprophylaxe bezeichnet werden.

Im Gegensatz dazu bezeichneten Montforte et al. (2001) die Verneblung mit Amphotericin B bei Lungentransplantierten trotz milder kontrollierbarer Nebenwirkungen als sinnvolle Prophylaxe einer Aspergillusinfektion. Diese Entscheidung erscheint aus mehreren Gründen nachvollziehbar. Zum einen haben Transplantierte per se ein hohes Risiko, sich mit jeglichen opportunistischen Pathogenen auseinanderzusetzen. Insbesondere sind Lungentransplantierte durch *Aspergillus* spp., die via Inhalation aufgenommen werden, in besonderem Maße bedroht. Daher ist die Inhalation eines Antimykotikums zur Vermeidung einer durch Inhalation erworbenen Infektion eine folgerichtige Entscheidung. Die gängige Klientel

der Intensivstation hat allerdings, wie die erhobenen Ergebnisse zeigen, kein grundsätzlich hohes Risiko für das Erwerben einer pulmonalen Aspergillus-Infektion.

Zusätzlich konnte durch das Unterlassen der Verneblung mit Amphotericin B knapp 60.000 Euro innerhalb eines Jahres eingespart werden.

Ein relevanter Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung verbunden mit subjektivem Unwohlsein bei etwa einem Drittel der Individuen ist dessen ungeachtet bei kritisch kranken Patienten der Intensivstation nicht erwünscht. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen kann eine routinemäßige Verneblung von Amphotericin B in der operativen Intensivmedizin nicht empfohlen werden.

#### **4.8 Antimykotische Therapie**

Studienteilnehmer beider Kohorten erhielten systemische Antimykotika. Die Anzahl der Patienten, die antimykotisch therapiert wurden, war in der Kontrollgruppe geringer als in der Ampho B Gruppe. Dieser Zustand ist mit einem Regime-Wechsel bezüglich der Applikation von Antimykotika zu erklären. Dieser sah während der Datenerhebung der Kontrollkohorte die Applikation systemischer Antimykotika nur bei nachgewiesener Infektion vor. Jedoch nahm dieser Regime-Wechsel keinen Einfluss auf die Dauer der antimykotischen Therapie. Trotz der Einschränkung der antimykotischen Therapie ist jedoch keine signifikante Zunahme der Inzidenz tracheobronchialer *Candida* spp. in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Obwohl ferner in diesem Intervall die Verneblung von Amphotericin B eingestellt wurde, zeigen die Kontrollpatienten keine signifikanten Unterschiede in der Häufung tracheobronchialer *Candida*. Tendenziell war die Inzidenz des pilzpositiven Trachealsekrets bei Patienten der Ampho B-Gruppe, die im Verlauf antimykotisch therapiert werden sollten, etwas höher als in der Kontrollgruppe. Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls im Entlassabstrich nach erhaltener Antimykose. Bei antimykotisch behandelten Patienten ist in beiden Gruppen ein erheblicher Rückgang tracheobronchialer Pilze zu verzeichnen. Die systemische antimykotische Therapie zeigt somit also auch pulmonale Wirkung. Obwohl das Tracheobronchialsystem als primärer Wirkort der Verneblung vorgesehen ist, konnte - wie bereits festgestellt- bei alleiniger Ampho B Verneblung hingegen keine signifikante Senkung tracheobronchialer *Candida* erzielt werden. Einschränkend muss jedoch die kleine Zahl der Subkohorte antimykotisch therapierter Patienten erwähnt werden. Unter den Ampho B vernebelnden

Patienten wurden lediglich 14 Patienten systemisch antimykotisch therapiert. Zudem wurden im Gegensatz zur Gesamtheit der Ampho B-Kohorte nur bei Nachweis einer Infektion Patienten systemisch antimykotisch therapiert.

Unter diesem Aspekt verwundert es nicht, dass bei einer speziellen Auswahl an Patienten der therapeutische Effekt offenkundiger ist, zumal eine systemische Therapie Erfolg versprechender als eine lokale Therapie ist.

Außerdem ist die drastische Verringerung tracheobronchialer Candida nach systemischer antimykotischer Therapie ein wichtiger Erfolg, der demonstriert, dass effektive antimykotische Substanzen gewählt wurden.

Die Inzidenz der Candidämien in der Kontrollgruppe ist bei reduzierter Applikation systemischer Antimykotika gleich geblieben. Dieser Sachverhalt ist umso bezeichnender, da bei Patienten der Kontrollgruppe Lebertransplantationen, vermehrte abdominelle Operationen und zahlreichere notfallmäßige Aufnahmen auf die Intensivstation durchgeführt wurden. Diese Faktoren bei Aufnahme stellen potenzielle Risikofaktoren für das Erwerben von Candidämien bzw. Candidainfektionen dar, welche allerdings trotz zurückgefahrener Gabe von systemischen Antimykotika nicht aufgetreten sind.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patienten der Kontrollgruppe insgesamt über eine längere Dauer antimykotisch behandelt wurden. Folglich wurden weniger Individuen der Kontrollkohorte tendenziell über einen längeren Zeitraum als die Vergleichsklientel der Ampho B-Gruppe antimykotisch therapiert. Möglicherweise liegt eine Korrelation zwischen der antimykotischen Therapiedauer und dem erhöhten Nachweis an tracheobronchialer *Non-albicans* spp. vor. Dies kann an dieser Stelle aufgrund der niedrigen Fallzahl antimykotisch therapierter Kontrollpatienten jedoch nur Spekulation bleiben.

Aus den insgesamt verabreichten systemischen Antimykotika geht hervor, dass Fluconazol in der antimykotischen Therapie der vorliegenden Studie einen hohen Stellenwert hat. 50% aller antimykotisch behandelten Individuen erhielten Fluconazol. Dessen Wirkspektrum deckt fungistatisch vornehmlich *C. albicans* und *C. glabrata* dosisabhängig ab. Damit finden im Rahmen einer erregorientierten Therapie 80% der tracheobronchial nachgewiesenen Hefen Berücksichtigung. Eine Ergänzung mit Voriconazol, ein Azol der zweiten Generation mit der zweithäufigsten Verwendung nach Fluconazol, erscheint bei erwähnter Resistenz von *C. albicans* gegen Fluconazol in 10% der Fälle [88.] sinnvoll. Die Applikation von Caspofungin, einem Echinocandin

mit breitem Wirkspektrum bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil, erfolgte in ausgewählten Fällen. Dabei handelte es sich hauptsächlich um kritisch kranke Individuen mit diversen Leberdysfunktionen. Sehr selten wurde Flucytosin, bei alleiniger Applikation wegen einer Resistenzentwicklung ungeeignet, mit anderen Therapeutika kombiniert.

Zusammenfassend lässt sich eine erregerorientierte Wahl der Antimykotika feststellen.

#### **4.9 Mortalität und Todesursachen**

Laut Ferreira et al. (2001) korreliert die Mortalität von kritisch Kranken mit ihrem SOFA – Score. Dabei wird zur Prognose von Patienten bei einem initialen SOFA – Score von mehr als 11 Punkten eine Mortalität höher als 90% vorausgesagt. Diese Aussage trifft jedoch für die vorliegende Studie weder für die Amphotericin B vernebelnde Gruppe noch für die Kontrollkohorte zu. Bei einem erreichten durchschnittlichen SOFA Score von aufgerundeten 11,3 Punkten in der Ampho B–Gruppe und 10,7 Punkten in der Kontrollgruppe ist die Mortalität mit je 28% und 15% in der vorliegenden Arbeit als verhältnismäßig niedrig einzustufen.

Eine Abweichung liegt allerdings in der signifikant unterschiedlichen Rate an verstorbenen Patienten beider Kohorten vor. Im Studienzeitraum sind annähernd doppelt so viele Individuen aus der Ampho B vernebelnden Gruppe wie aus der Kontrollgruppe verstorben. Dieses Ergebnis ist Anlass genug, um mögliche Ursachen zu diskutieren.

Die Charakterisierung beider Kohorten ergab anfänglich die Annahme, dass Individuen der Ampho B-Gruppe aufgrund der Gesamtkonstellation ihrer Risikofaktoren im Laufe der Intensivtherapie prognostisch kritischer einzustufen sind als die Vergleichsklientel der Kontrollgruppe. Der tendenziell längere Aufenthalt auf der Intensivstation, die längere Beatmungsdauer, erzielte höhere Risikoscorepunkte und die signifikant höhere Inzidenz an akuten Nierenversagen verbunden mit einer gesteigerten antibakteriellen Therapie in der Ampho B–Kohorte scheinen sich nun in der hohen Mortalität dieser Patienten niederzuschlagen. Die Bedeutung des gehäuften Vorkommens an akuten Nierenversagen in der Ampho B–Gruppe wurde bereits ausführlich erläutert, so dass nach aktueller Literatur bereits das isolierte Nierenversagen die hohe Ziffer der Mortalität erklären würde [8.], [45.].

---

Eine andere Herangehensweise an die Auseinandersetzung über die abweichende Mortalität schafft möglicherweise die Beleuchtung der Todesursachen.

Die Inzidenz des dissoziierten Hirntodes ebenso wie das Versterben an den Folgen von Herzrhythmusstörungen ist in dieser Studie trotz untersuchter kleiner Fallzahlen niedrig. Das Multiorganversagen ist in beiden Studiengruppen übereinstimmend als die bedeutendste Todesursache zu nennen. Somit wird dieser Todesursache die größere Aufmerksamkeit zu widmen sein. Als gesichert gilt, dass Patienten mit akutem Nierenversagen früher ein Multiorganversagen entwickeln als Patienten ohne Nierenversagen [25.]. Dabei stellt das Nierenversagen eine schwere Organdysfunktion dar, die andere Organe beeinträchtigen kann.

Für das Multiorganversagen als Endstrecke kommen unterschiedliche auslösende Krankheitsbilder infrage. Bei einem Großteil der Klientel erfolgten operative Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Diese Individuen zeigen per se ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Daneben ist auch das postoperative Risiko nach Eingriffen am Herzen, die diese Operationen grundsätzlich mit sich bringen, nicht zu unterschätzen. Oftmals sind herzthoraxchirurgisch behandelte Patienten postoperativ auf eine Katecholamintherapie angewiesen. Eine daraus resultierende nicht seltene mesenteriale Ischämie oder allgemeines kardiovaskuläres Versagen stellen dann die Weichen für das Multiorganversagen. Auch in diesem Zusammenhang muss die Sepsis als Entität, die ein Multiorganversagen verursachen kann, Erwähnung finden. Die aktuellen Ergebnisse der SOAP – Studie (2006) demonstrieren, dass gerade septische Patienten schwerere Organdysfunktionen mit einer höheren Mortalität aufweisen als Patienten ohne Sepsis. Die schwere Sepsis mit Multiorganversagen ist heutzutage die führende Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen und zeigt eine Letalität von 28% – 50% [99.].

Um die offenkundige Differenz in der Inzidenz der Mortalität zu beleuchten, ist eine Betrachtung der sichtbaren Unterschiede beider Kohorten unumgänglich. Augenscheinlich unterschieden sich beide Kohorten neben der Inzidenz an akuten Nierenversagen in der Verneblung von Amphotericin B, der Applikation antibakterieller Substanzen und der Gabe systemischer Antimykotika. Auf mögliche unerwünschte Wirkungen der Verneblung von Amphotericin B bezüglich einer Nephrotoxizität wurde bereits eingegangen.

Bei einem geringfügig höheren Verbrauch an Antimykotika in der Ampho B–Gruppe ist die Anzahl der Ampho B vernebelnden Patienten, die sowohl Antimykotika erhalten haben als auch verstorben sind, dreifach höher als in der Kontrollgruppe.

Bei einer dermaßen hohen Korrelation zwischen Antibiotika- und Antimykotikaapplikation und Mortalität in der Ampho B–Gruppe drängt sich allerdings auch der Gedanke an mögliche Mortalität begünstigende Medikamenteninteraktionen auf [9.]. Allerdings lässt sich eine Vermutung über lebensverkürzende Folgen von antibiotischen und antimykotischen Substanzen durch die vorliegenden Fakten nicht untermauern.

Festzuhalten bleibt, dass das Multiorganversagen in beiden Kohorten übereinstimmend die Haupttodesursache darstellt. Die Amphotericin B – Gruppe weist eine signifikant höhere Mortalität auf, für die unterschiedlichste Gründe von einer hohen Inzidenz an akuten Nierenversagen über häufigere septische Krankheitsbilder bis hin zu Medikamenteninteraktionen infrage kommen.

#### **4.10 Antimykotische Therapie in der Zukunft**

Die routinemäßige prophylaktische Verneblung von Amphotericin B erbrachte in dieser Studie keine signifikante Senkung tracheobronchialer Candida subspezies. Dennoch bleibt die bestehende antimykotische Therapie unbefriedigend. Ein Regime-Wechsel hin zu einer eingeschränkten Applikation an ausgewählte Patienten hat zwar stattgefunden, gleichwohl fehlt es an standardisierten Leitlinien, die die Entscheidung für einen gezielten Einsatz von Antimykotika erleichtern. Dies findet darin Betonung, dass eine empirische antifungale Therapie keine Bedeutung in der initialen Sepsistherapie bei nicht-neutropenen Individuen hat [106.]. Es gilt daher Hochrisikopatienten zu identifizieren. Dabei sollte immer die Risiko-Nutzen-Relation beachtet werden.

Im Bereich der operativen Intensivmedizin empfiehlt die Arbeitsgruppe um WINSTON (1999) eine antimykotische Prophylaxe bei Lebertransplantierten bei Vorliegen zusätzlicher spezieller Risikofaktoren.

---

## 4.11 Schlussfolgerungen

Abschließend können Aussagen über die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B als Prophylaxe für die operative Intensivklientel getroffen werden.

Die anfangs aufgestellte Nullhypothese, dass vernebeltes Amphotericin B die Inzidenz tracheobronchialer Pilze senkt, die Inzidenz der Candidämien nach Beendigung der Prophylaxe jedoch gleich bleiben, muss zum Teil verworfen werden. Ein erwarteter signifikanter Anstieg der Inzidenz tracheobronchialer oder pulmonaler Kolonisation mit Pilzen nach Abschaffung der prophylaktischen Verneblung von Amphotericin B hat nicht stattgefunden. Anders formuliert, wurde die Inzidenz der tracheobronchialen Kolonisation mit Pilzen bei Ampho B vernebelnden Patienten nicht gesenkt. Zur Tendenz der tracheobronchialen Kolonisation in der Subpopulation chronisch immunsupprimierter Individuen kann aufgrund von niedrigen Fallzahlen keine Aussage getroffen werden.

Dessen ungeachtet führte die prophylaktische Verneblung in einem knappen Drittel aller Fälle zu unerwünschten Wirkungen. Die Bronchokonstriktion nötigte unter Umständen zur Unterbrechung der Prophylaxe. Grundsätzlich dürfen von einer prophylaktischen Maßnahme jedoch keine zusätzlichen Nebenwirkungen verursacht werden.

Jedoch nahm wie bereits angenommen die Inzidenz der Candidämien nach Terminierung der Verneblungsprophylaxe mit Amphotericin B nicht zu. Hier könnte spekuliert werden, dass das vernebelte klassische Amphotericin B Deoxycholat in der Tat nur tracheobronchial lokalisiert ist und nicht systemisch wirkt, so dass eine ausbleibende Inhalationsprophylaxe keine Zunahme der Candidämien nach sich zieht.

Die gleich bleibende Kolonisation und Infektion mit Pilzen in der Kontrollgruppe ist mit Berücksichtigung der tendenziell reduzierten Applikation von Antimykotika umso erstaunlicher. Trotz der aufgegebenen Ampho B-Prophylaxe und der verringerten Anzahl an Individuen in der Kontrollgruppe, die letztlich Antimykotika erhielten, ist die Kolonisation mit Pilzen gleich geblieben. Gleichwohl hat sich das Spektrum von *Candida* spp. in der Kontrollgruppe verändert. Es ist ein signifikanter Zuwachs an *Non-albicans* Stämmen zu verzeichnen. Ob dies eine Folge der aufgegebenen Verneblungsprophylaxe mit Amphotericin B oder die tendenziell zurückgefahrenen Gabe systemischer Antimykotika ist, bleibt an dieser Stelle ungeklärt. Dennoch hatte die Zunahme der *Non-albicans* Stämme keine ersichtlichen Nachteile für Individuen der

Kontrollgruppe. Es erfolgte, wie bereits angeführt, keine Zunahme der Pilzinfektionen. Ebenso wenig nahm die Mortalität zu.

Trotzdem lassen sich die Folgen der Zunahme von Non-albicans Stämmen im Rahmen dieser Studie nicht ermessen. Für die untersuchte Klientel ist das Spektrum an Candida subspezies hinsichtlich der Prognose der Patienten unerheblich gewesen. Jedoch wird in der Literatur über eine Zunahme an Antimykotika resistenten Non-albicans spp. heftig diskutiert [40.], [86.].

Sowohl bei Ampho B vernebelnden Patienten als auch bei Individuen der Kontrollkohorte war eine nahezu gleiche Inzidenz an purulentem Trachealsekret nachzuweisen. Purulentes Trachealsekret wies in beiden Klienteln ähnlich häufig Candida spp. auf wie klares Trachealsekret. Dadurch ist ersichtlich, dass die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B keinen nachweislichen Effekt auf die Qualität des Trachealsekrets hat, und Candida spp. keine Bedeutung für das purulente Trachealsekret hat.

Außerdem kann festgehalten werden, dass die Pilzpneumonie in der Tat eine seltene, überdiagnostizierte Entität ist. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich, war ca. jeder zweite Patient sowohl in der Ampho B- als auch in der Kontrollgruppe bei Aufnahme tracheobronchial mit Candida kolonisiert. Dennoch ereignete sich keine Pilzpneumonie und es kam lediglich zu zwei Candidämien. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind diese Candidämien extrapulmonal ausgelöst worden. Dessen ungeachtet zeigt die untersuchte Klientel eine niedrige Inzidenz an Candidämien und Candidainfektionen, dessen Inzidenz sich mit Literaturangaben deckt [14.], [85.].

Ampho B vernebelnde Patienten wiesen eine signifikante Häufung antibakterieller Therapien sowie eine hohe Inzidenz der akuten Nierenversagen gepaart mit einer hohen Mortalität auf. Diese Fakten der insgesamt als kritischer zu charakterisierenden Kohorte Ampho B vernebelnder Patienten sowie die Gruppen überschreitende Haupttodesursache des Multiorganversagens legte die Assoziation an eine gehäufte Inzidenz der schweren Sepsis nahe.

Die fehlende signifikante Reduktion von tracheobronchialer Candida spp. unter zusätzlicher Produktion von unerwünschten Wirkungen, ferner die Berücksichtigung jährlicher Kosten von ca. 60.000 Euro sprechen gegen die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B. Infolgedessen ist diese jahrelang durchgeführte Prophylaxe auf den operativen Intensivstationen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster aufgegeben worden.

## 5 Zusammenfassung

Kritisch Kranke der operativen Intensivstation sind zunehmend durch schwere, prognostisch ungünstige Pilzinfektionen gefährdet.

Eine Maßnahme, dieser vitalen Bedrohung zu begegnen, ist im Rahmen des SDD – Konzepts die routinemäßige prophylaktische Verneblung von Amphotericin B in der hiesigen Klinik gewesen. Aus Mangel an Evidenz wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission am 18. Dezember 2003 der Einfluss der inhalativen Applikation von Amphotericin B auf die fungale Kolonisation und Infektion kritisch kranker Patienten untersucht.

Kritisch kranke Patienten, die länger als 24 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden, wurden dem SDD–Regime zugeführt. Alle Patienten unter SDD, die mindestens während 72 Stunden Amphotericin B inhaliert hatten, wurden als Ampho B–Gruppe definiert. Nach einem halben Jahr wurde die prophylaktische Verneblung eingestellt. Alle Patienten unter SDD, die dann länger als 48 Stunden intubiert in der Intensivtherapie behandelt wurden, stellten die Kontrollgruppe dar.

Bei beiden Studiengruppen zeigte sich eine annähernd gleiche Inzidenz der tracheobronchialen Besiedlung mit *Candida* spp. nach Verlassen der Verneblungsprophylaxe mit Amphotericin B. Gleichzeitig führte die Einschränkung der systemisch antimykotischen Therapie nicht zu einer Zunahme von Candidämien. Gleichwohl stellte sich nach Aufgabe der Verneblung von Amphotericin B eine tracheobronchial bedeutende Zunahme von *Non-albicans* Stämmen ein. In beiden Gruppen war zudem die annähernd gleiche Inzidenz an purulentem und klarem Trachealsekret mit ähnlich häufigen Anteilen an *Candida* spp. nachzuweisen. Zudem war die Verneblung von Amphotericin B bei einem Drittel der Patienten mit Nebenwirkungen verbunden.

Bei signifikant erhöhter Inzidenz an akuten Nierenversagen und gehäufter Applikation von Breitbandantibiotika in der Ampho B vernebelnden Gruppe, war eine signifikante Häufung der Mortalität zu verzeichnen. Das Multiorganversagen bildete als Endstrecke verschiedenster Krankheitsbilder die Haupttodesursache.

Die routinemäßige Verneblung von Amphotericin B in der operativen Intensivmedizin ist unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse eingestellt worden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aerdt SJ, Clasener HA, van Dalen R, Van Lier HJ, Vollaard EJ, Festen J (1990) Prevention of bacterial colonization of the respiratory tract and stomach of mechanically ventilated patients by a novel regimen of selective decontamination in combination with initial systemic cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 26 Suppl A: 59 – 76
2. Agha A, Bein T, Fröhlich D, Höfler S, Krenz D, Jauch KW (2002) Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients. *Chirurg* 73: 439 – 442
3. Akiyama H, Mori S, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y (1994) Prevention of invasive fungal infection during chemotherapy-induced neutropenia in patients with acute leukemia. *Kansenshogaku Zasshi* 68: 327 – 331
4. Alexander B, Pfaller MA (2006) Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. *Clin Infect Dis* 43: 15 – 23
5. Alverdy J, Aoye E, Weiss-Carrington P, Burk DA (1992) The effect of glutamine-enriched TPN on gut immune cellularity. *J Surg Res* 52: 34 – 38
6. Anaissie EJ, Karyotakis NC, Hachem R, Dignani MC, Rex JH, Paetznick V (1994) Correlation between in vitro and in vivo activity of antifungal agents against *Candida* species. *J Infect Dis* 170: 384 – 389
7. Armstrong D (1995) Overview of invasive fungal infections and clinical presentation. *Baillière's Clin Infect Dis* 2: 17 – 24
8. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB (2006) One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 48: 402 – 409

9. Bates DW, Yu DT (2003) Clinical impact of drug-interactions with systemic azole antifungals. *Drugs Today (Barc.)* 39: 801 – 813
10. Baxbay D, van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Zandstra DF (1996) Selective decontamination of the digestive tract: 13 years on, what it is and what it is not. *Intensive Care Med* 22: 699 – 706
11. Behre GF, Schwartz S, Lenz K, Ludwig WD, Wandt H, Schilling E, Heinemann V, Link H, Trittin A, Boenisch O, et al. (1995) Aerosol amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 71: 287 – 291
12. Beyer J, Schwartz S, Barzen G, Risse G, Dullenkopf K, Weyer C, Siegert W (1994) Use of amphotericin B aerosols for the prevention of pulmonary aspergillosis. *Infection* 22: 143 – 148
13. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA (2002) Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 113: 480 – 485
14. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al.(2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycoses Survey. *Clin Infect Dis* 33: 177 – 186
15. Bonten MJ, Krueger WA (2006) Selective decontamination of the digestive tract: cumulating evidence, at last? *Semin Respir Crit Care Med* 27: 18 – 22
16. Borzotta AP, Beardsley K (1999) Candida infections in critically ill trauma patients: a retrospective case-control study. *Arch Surg* 134: 657 – 664
17. Brunkhorst FM (2006) Epidemiologie, Ökonomie und Praxis – Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41: 43– 44
18. Burchard KW, Minor LB, Slotman GJ, Gann DS (1983) Fungal sepsis in surgical patients. *Arch Surg* 118: 217 – 221

- 
19. Burchard KW (1992) Fungal sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 6: 677 – 692
  20. Bustamante CI (2005) Treatment of *Candida* infection: a view from the trenches. *Curr Opin Infect Dis* 18: 490 – 495
  21. Calandra T, Bille J, Schneider R, Moismann F, Francioli P (1989) Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 2: 1437 – 1440
  22. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B (2005) *Candida* spp. Colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 31: 393 – 400
  23. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J (2003) Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 362: 1011 – 1016
  24. De Jonge E (2005) Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and antibiotic resistance in the intensive-care unit. *Curr Opin Crit Care* 11: 144 – 149
  25. De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F (2000) Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915 – 921
  26. Dean DA, Burchard KW (1998) Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J Surg* 22: 127 – 134
  27. Dennis JH, Hendrick DJ (1992) Design characteristics for drug nebulizers. *J Med End Technol* 16: 63 – 68
  28. Diot P, Rivoire B, Le Pape A, et al. (1995) Deposition of amphotericin B aerosols in pulmonary aspergilloma. *Eur Respir J* 8: 1263 – 1268

- 
29. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR (2004) Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 77: 232 – 237
  30. Dubois J, Bartter T, Gryn J, Pratter MR (1995) The physiologic effects of inhaled Amphotericin B. *Chest* 108: 750 – 753
  31. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP (1999) Nosocomial bloodstream infections United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 29: 239 – 244
  32. Eggimann P, Garbino J, Pittet D (2003) Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 3: 685 – 702
  33. Ekenna O, Sherertz RJ, Bingham H (1993) Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia. *Am J Infect Control* 21: 189 – 195
  34. Engelmann E (2001) Spezielle Mykologie. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg.) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 4.Aufl., Springer Verlag: 701 – 715
  35. Ergon MC, Yucesoy M (2005) Evaluation of species distribution of yeasts isolated from intensive care units during the four years period. *Mikrobiyol Bul.* 39: 309 – 318
  36. Erjavez Z, Woolthuis GM, de Vries-Hospers HG, Sluiter WJ, Daenen SM, de Pauw B, Halie MR (1997) Tolerance and efficacy of Amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*: 364 – 368
  37. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286: 1754 – 1758

38. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel, JD (1999) *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical diseases with comparison to *C. Albicans*. *Clin Microbiol Rev* 12: 80 – 96
39. Gilbert BE (1996) Liposomal aerosols in the management of pulmonary infections. *Journal of aerosol medicine* 9: 111 – 122
40. Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S (2005) Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 143: 857 – 869
41. Gray LD, Roberts GD (1988) Laboratory diagnosis of systemic fungal diseases. *Infect Dis North Am* 2: 779 – 803
42. Gryn J, Goldberg J, Johnson E, Siegel J, Inzerillo J (1993) The toxicity of daily inhaled amphotericin B. *Am J Clin Oncol.* 16: 43 – 46
43. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP (1993) Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of literature. *Medicine* 72: 137 – 142
44. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA (2006) Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med* 32: 1569 – 1576
45. Herrera-Gutierrez ME, Sellar-Perez G, Maynar-Moliner J, Sanchez-Isquierdo-Riera JA (2006) Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva* 30: 260 – 267
46. Holzheimer RG, Dralle H (2002) Management of mycoses in surgical patients-review of the literature. *Eur J Med Res.* 31: 200 – 226
47. Hube B (2004) From commensal to pathogen: stage and tissue specific gene expression of *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol* 7: 1 – 6
48. Jarvis WR (1995) Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 20: 1526 – 1530

- 
49. Kappstein I, Cremer J, Bodey G, Bravery I (2001) Candida-Infektionen, Aspergillose. In: Kappstein I (Hrsg.) Opportunistische Pilzinfektionen. München: 6 – 32
  50. Kennedy MJ, Volz PA (1985) Ecology of *Candida albicans* gut colonization: inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by antagonism. *Infect Immun* 49: 654
  51. Klepser ME (2002) Amphotericin B in lung transplant recipients. *Ann Pharmacother* 36: 167 – 169
  52. Koch S, Haefner H, Huenger F, Haase G, Wildberger J, Lemmen SW (2005) Diagnostic and therapy for invasive fungal infections in an intensive care unit. *Anaesthesist* 54: 1047 – 1064
  53. Koizumi T, Kubo K, Kaneki T, Hanaoka M, Hayano T, Miyahara T, Okada K, Fujimoto K, Yamamoto H, Kobayashi T, Sekiguchi M (1998) Pharmacokinetic evaluation of amphotericin B in lung tissue: lung lymph distribution after intravenous injection and airspace distribution after aerosolization and inhalation of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1597 – 1600
  54. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ (1993) Selective decontamination of the digestive tract in neuro-surgical intensive care unit patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 21: 1468 – 1473
  55. Krueger WA, Heininger A, Unertl KE (2003) Selective digestive tract decontamination in intensive care medicine. Fundamentals and current evaluation. *Anaesthesist* 52: 142 – 152
  56. Ledingham IM, Alcock SR, Eastaway AT, McDonald JC, McKay IC, Ramsay G (1988) Triple regime of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbial surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1: 785 – 790

- 
57. Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) (2006). Diagnose und Therapie der Sepsis. *Anästh Intensivmed* 47: 157 – 179
  58. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, Leon MA; EPCAN Study group (2006) A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 34: 730 – 737
  59. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C (2003) Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 31: 2090– 2095
  60. Louria DB (1965) Pathogenesis of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 5: 417 – 426
  61. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E (2000) Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 602 – 607
  62. Mahajan S, Tiwari S, Bharani R, Bhowmik D, Ravi S, Agarwal SK, Tiwari SC (2006) Spectrum of acute renal failure and factors predicting its outcome in an intensive care unit in India. *Ren Fail* 28: 119 – 124
  63. Marra F, Partovi N, Wasan KM, Kwong EH, Ensom MH, Cassidy SM, Fradet G, Levy RD (2002) Amphotericin B disposition after aerosol inhalation in lung transplant recipients. *Ann Pharmacother* 36: 46 – 51
  64. Maschmeyer G, Ruhnke M (2004) Update on antifungal treatment of invasive Candida and Aspergillus infections. *Mycoses* 47: 263 – 276

- 
65. McGinnis MR, Ajello L, Beneke ES, Drouhet E, Godman NL, Halde CJ, Haley LD, Kane J, Land GA, Padhye AA (1984) Taxonomic and nomenclature evaluation of the genera *Candida* and *Torulopsis*. *J Clin Microbiol* 20: 813
  66. Misset B, Kitzis MD, Conscience G, Goldstein F, Fourrier A, Carlet J (1994) Mechanism of failure to decontaminate the gut with polymixin E, gentamicin and amphotericin B in patients in intensive care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 165 – 170
  67. Montforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, Maestre J, Morell F (2001) Nebulized amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 20: 1274 – 1281
  68. Montforte V, Roman A, Gavalda J, Lopez R, Pou L, Simo M, Aguade S, Soriano B, Bravo C, Morell F (2003) Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung transplanted patients. *Transplantation* 75: 1571 – 1574
  69. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. (2002) Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347: 2020 – 2029
  70. Morell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained. A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 3640 – 3645
  71. Mota Hernandez F, Gastelbondo R, Saracho PN (1981) Nephrotoxicity caused by amphotericin B. *Bol Med Hosp Infant Mex* 38: 941 – 946
  72. Myers S, Devine SM, Topper RL, et al. (1992) A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia: *Leuk Lymphoma* 8: 229
  73. Naglik J, Albrecht A, Bader O, Hube B (2004) *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cellular Microbiology* 6: 915– 926

- 
74. Nardi G, Valentinis U, Proietti A, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, Peressutti R, Troncon RG, Giordano F (1993) Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheobronchial tree and antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 34: 5 – 9
  75. Nardi G, Di Silvestre AD, De Monte A, Massaritti D, Proietti A, Grazia Troncon M, Lesa L, Zussino M (2001) Reduction in gram-positive pneumonia and antibiotic consumption following the use of a SDD protocol including nasal and oral mupirocin. *Eur J Emerg Med*: 8: 203 – 214
  76. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report. Data summary from January 1992 – June 2001 (2002) *Am J Infect Control* 29: 404– 421
  77. Niki Y, Bernard EM, Schmitt HJ, Tong WP, Edwards FF, Armstrong D (1990) Pharmacokinetics of aerosol amphotericin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 29 – 32
  78. Nucci M, Anaissie E (2001) Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 33: 1959 – 1967
  79. O’Riordan TG (2000) Inhaled antimicrobial therapy: from cystic fibrosis to the flu. *Respir Care* 45: 836 – 845
  80. Ostrosky-Zeichner L (2003) New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 16: 533– 537
  81. Ostrosky-Zeichner L, Pappas P (2006) Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34: 857 – 863
  82. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. (2004) Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38: 161 – 189
  83. Paya CV (2002) Prevention of fungal infection in transplantation. *Transpl Infect Dis* 4 Suppl 3: 46 – 51

- 
84. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA (2001) Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 233: 542 – 548
  85. Petri MG, König J, Moecke HP, et al. (1997) Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 23: 317 – 325
  86. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A (2004) Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 32: 2443 – 2449
  87. Pittet D, Monod M, Filtuth, Frenk E, Suter PM, Auckenthaler R (1991) Contour-clamped homogenous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med* 91: 256 – 263
  88. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R (1994) *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220: 751 – 758
  89. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. (1998) International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 36: 1886 – 1889
  90. Pfaller MA, Messer SA, Houston A et al. (1998) National epidemiology of mycoses survey: a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31: 289 – 296
  91. Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G (2002) Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med* 28: 432 – 437

- 
92. Polak A (2001) Die antimykotische Therapie zum Beginn des dritten Jahrtausends. Wissenschaftlicher Dienst, Editiones ICN Pharmaceuticals Frankfurt, Herbert Utz Verlag: 33
  93. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, Valantine H, Hunt S, Oyer PE, Reitz BA (1997) Significant reduction in the number of fungal infections after lung, heart-lung and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc* 29: 627 – 628
  94. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP (1990) Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 28: 2733 – 2738
  95. Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP (1995) Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in neonatal intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 21: 191 – 194
  96. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, Villaneuva R, Duran MT (1992) Prevention of nosocomial infections in critically ill children by selective decontamination of the digestive tract. A randomized double blind placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 18: 398 – 404
  97. Ruhnke M (2002) Skin and mucuous membrane infections. In: *Candida and Candidiasis*. Calderone RA (Hrsg.) Washington, DC: American Society for Microbiology Press: 307 – 325
  98. Ruijgrok EJ, Vulto AG, van Etten EW (2000) Aerosol delivery of amphotericin B desoxycholate (Fungizone) and liposomal amphotericin B (AmBisome): aerosol characteristics and invivo amphotericin B deposition in rats. *J Pharm Pharmacol* 52: 619 – 627
  99. Sablotzki A, Mühling J, Czeslick E (2005) Sepsis and Multiple Organ Failure – Update of Current Therapeutic Concepts. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40: 511 – 520
  100. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. (2000) Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis* 19: 319 – 324

- 
101. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al. (1993) Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 975 – 980
  102. Samonis G, Gikas A, Toludis P, Maraki S, Vrentzos G, Tselentis Y, Tsaparas N, Bodey G (1994) Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 665 – 667
  103. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J (1999) Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 93: 3654 – 3661
  104. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH (2005) Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 33: 1928 – 1935
  105. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A (2007) Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 65:187 – 203
  106. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. (2003) Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 37: 997 – 1005
  107. Soubrier S, Leroy O, Devos P, Nseir S, Georges H, d'Escrivan T, Guery B (2006) Epidemiology and prognostic factors of critically ill patients treated with hemodiafiltration. *J Crit Care* 21: 66 – 72
  108. Spencer RC (1996) Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 281 – 285

- 
109. Stone HH, Kolb LD, Currie CA, Geheber CE, Cuzzell JZ (1974) *Candida* sepsis: pathogenesis and principles of treatment. *Ann Surg* 179: 697
  110. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Miranda DR, Zanstra DF (1984) The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10: 185 – 192
  111. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Zanstra DF (1987) Effects of oral non-absorbable antibiotics on the emergence of resistance in ICU patients. *J Antimicrob Chemother* 19: 513 – 520
  112. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Zanstra DF (1996) Prevention of multiple organ system failure by selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. In: Faist E, Baue AE, Schildberg FW (Hrsg.) *The immune consequence of trauma, shock and sepsis – mechanisms and therapeutic approaches*. Pabst, Lengerich: 1055 – 1066
  113. Stoutenbeek CP, Van Saene HKF, Little RA, Whitehead A (2007) The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 33: 261 – 270
  114. Sweet SP (1997) Selection and pathogenicity of *Candida albicans* in HIV infection. *Oral Dis* 3: 88 – 95
  115. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O (1995) Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized placebo-controlled study. *Transplantation* 59: 45 – 50
  116. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA (2004) Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 57: 8 – 13

- 
117. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813 – 818
  118. Van Saene HKF, Fox MA, Stoutenbeek CP (1995) Treating selective decontamination of the digestive tract versus cost-effectiveness analysis. *Chest* 108: 288
  119. Van Saene HKF, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D (2003) All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 29: 677 – 690
  120. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, Lauwers P (1997) Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 25: 63 – 71
  121. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 274: 639 – 644
  122. Vincent JL, Anaissie E, Bruning H et al. (1998) Epidemiology, diagnosis, and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 24: 206 – 216
  123. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34: 344 – 353
  124. Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN (1994) Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 32: 975 – 980
  125. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP (1989) Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case – control study. *Arch Intern Med* 149: 2349 – 2353

- 
126. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW (1999) Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131: 729 – 737
  127. Yazdanparast K, Auger P, Marchand R, Carrier M, Cartier R (2001) Predictive value of *Candida* colonization index in 131 patients undergoing two different cardiovascular surgical procedures. *J Cardiovasc Surg* 42: 339 – 343
  128. Ziegenfuss T (2001) Antibiotikatherapie und – prophylaxe. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg.) *Intensivmedizin*. 8. Aufl., Springer Verlag: 984

## 7 Danksagung

Ich danke Herrn Universitäts-Professor Dr. med. H. Van Aken für die Umsetzung dieser Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Natürlich danke ich Herrn Professor Dr. med. F. Hinder für die Überlassung des Themas. Die fortwährende Diskussionsbereitschaft und Begeisterungsfähigkeit haben mich bei der Gestaltung dieser Arbeit immer wieder motiviert.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Th. Volkert für die Einführung in das EDV-System der Intensivstationen und seiner immerwährenden Geduld. Seine vielfältigen Anregungen hinsichtlich der Umsetzung dieser Arbeit waren mir durchweg eine unentbehrliche Hilfe.

Ich danke meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich immer unterstützt und zu mir gehalten haben.

## **8 Lebenslauf**

---

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Aspergillus
Ampho B	Amphotericin B
Bzw.	Beziehungsweise
C.	Candida
Ca.	Circa
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
dl	Deziliter
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
°C	Grad Celsius
ff.	Folgende
G.	Geotrichum
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
µm	Mikrometer
Mg	Milligramm
NIDDM	Nicht-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
OP	Operation
SA	Standardabweichung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SDD	Selektive Darmdekontamination
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
Spp.	Subspezies
u. a.	Unter anderem
z. B.	Zum Beispiel
ZMK	Zahn-Mund-Kiefer-Chirurgie