Beatmungsasoziierte Pneumonien

Selektive Darmdekontamination zeigt marginalen Benefit

Die selektive Darmdekontamination (SDD) ist eine in den 1980er Jahren entwickelte Methode, die Ansiedlung beziehungsweise Vermehrung opportunistischer Erreger in der Mundhöhle beatmeter Intensivpatienten zu verhindern. Den Patienten werden viermal täglich nicht resorbierbare Antibiotika in die Mundhöhle sowie über die Magensonde in den Magen-Darm-Trakt appliziert. Das klassische, 1984 von dem holländischen Intensivmediziner Stoutenbeck erstmals publizierte Regime umfasste die Gabe von Polymyxin B, Tobramycin oder Gentamicin sowie von Amphotericin B. Postuliert wurde damals, dass durch die Dekontamination der Mundhöhle beatmungsassoziierte Pneumonien verhindert werden können. Hinter dem Konzept stand der sicherlich richtige Gedanke, dass derartige Pneumonien überwiegend durch Mikroaspiration von erregerhaltigem Speichel aus der Mundhöhle entstehen.

In den späten 1980er Jahren wurde die SDD vor allem auf operativen Intensivstationen vielfach angewendet. Ihre Effektivität wurde allerdings immer kritisch beurteilt. Unklar war insbesondere, ob zusätzlich zu einer Senkung der Pneumonierate auch eine Senkung der Mortalität auf der Intensivstation oder im Krankenhaus erreicht werden konnte. Seit Mitte der 1990er Jahre wurde es daher um die SDD zunehmend ruhiger, zumal andere Methoden der Pneumonie-Prävention wie halbaufrechte Lagerung, regelmäßige mechanische Mund- und Zahnreinigung und weitgehender Verzicht auf eine den pH-Wert beeinflussende Stressulkusprophylaxe sich ebenfalls als effektiv erwiesen.

In einer groß angelegten prospektiven Studie wurde nun das SDD-Konzept nochmals aufgegriffen. Die Studie wurde zwischen Mai 2004 und Juli 2006 auf 13 Intensivstationen in Holland durchgeführt. Bei den Kliniken handelte es sich um Einrichtungen aller Versorgungsstufen. Eingeschlossen wurden chirurgische, kardiochirurgische und neurochirurgische sowie internistische Intensivstationen.

Methodik und Studienendpunkte

Durch Randomisierung wurde eine Intensivstation jeweils für sechs Monate einem der folgenden Regime zugeteilt:

- Behandlung der beatmeten Patienten mit SDD (Gabe von Colistin, Tobramycin, Amphotericin B viermal täglich in die Mundhöhle und in die Magensonde)
- Behandlung der beatmeten Patienten mit SOD (selektive oropharyngeale Dekontamination, Gabe der genannten Substanzen nur in die Mundhöhle)
- Keine Applikation der genannten Substanzen

Es handelte sich somit nicht um eine patientenbezogene, sondern stations- und zeitraumbezogene „Cluster"-Randomisierung. Dieses Vorgehen wurde deshalb gewählt, weil bekannt ist, dass die Anwendung der SDD (oder SOD) bei einem individuellen Patienten auch die Erregerbesiedlung der Nachbarpatienten beeinflussen kann, deren klinischer Verlauf somit kein unabhängiges Ereignis mehr darstellt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation mit einer Beatmungsdauer > 48 Stunden oder einer Liegedauer auf der Intensivstation > 72 Stunden gerechnet wurde. Zusätzlich zu den Lokalantibiotika erhielten alle SDD-Patienten das Breitspektrum-Antibiotikum Cefotaxim über vier Tage i. v., um bereits bei der Aufnahme vorhandene Erreger primär abzutöten. Auf den SDD-Stationen wurde ferner auf die Gabe von Antibiotika mit Aktivität gegen anaerobe Erreger nach Möglichkeit verzichtet. Für die SOD-Stationen und die Kontrollstationen galt diese Einschränkung nicht. Bei allen Patienten wurde die Erregerbesiedlung der Mundhöhle und der Trachea bei Aufnahme und nachfolgend zweimal wöchentlich durch Kulturabstriche untersucht. Blutkulturen wurden nach klinischer Indikation abgenommen.

Primärer Studienendpunkt war die 28-Tage-Mortalität, sekundäre Endpunkte die Sterblichkeit im Krankenhaus, Antibiotika-Resistenz, Beatmungsdauer, Verweildauer auf Intensivstation, Verweildauer im Krankenhaus.

Ergebnisse

Im Ergebnis erfüllten 6 565 Patienten die Einschlusskriterien, von diesen konnten 5 939 (90 %) ausgewertet werden. Zwischen den Gruppen bestand in den demografischen und klinischen Variablen eine signifikante Heterogenität (z. B. Alter, APACHE-II-Score). Die Ergebnisse in Bezug auf die Endpunkte der Studie zeigt **Tabelle 1**. Es ist erkennbar, dass die 28-Tage-Mortalität durch SDD und durch SOD gering, aber signifikant gesenkt werden konnte. Bei Adjustierung für demografische und Krankheitsvariablen der Patienten betrug die Reduktion der 28-Tage-Mortalität für SDD 3,5 % (relatives Risiko gegenüber Kontrollgruppe 0,86; p=0,045) und für SOD 2,9 % (relatives Risiko gegenüber Kontrollgruppe 0,83; p=0,02). Die daraus errechnete Zahl der Patienten, die behandelt werden mussten („Number needed to treat"), um einen Todesfall innerhalb 28 Tagen zu verhindern, betrug 29 für SDD und 34 für SOD. Die Bakteriämierate wurde auch signifikant gesenkt (**Tab. 1**).

Im Einzelnen wurden auch die Bakteriämien durch S. aureus, Ente-

Tab. 1. Ergebnisse der Studie

Variable	Kontrollgruppe (n = 1 990)	SDD (n = 2 045)	SOD (n = 1 904)
28-Tage-Mortalität, n (%)†	544 (27,5)	546 (26,9)*	502 (26,6)*
Mediane Dauer der maschinellen Beatmung, Tage (25-75 % Quantile)¶	8 (3-17)	7 (4-15)	8 (4-15)
Mediane Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation, Tage (25-75 % Quantile)¶	9 (6-19)	9 (6-18)	9 (6-17)
Mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts, Tage (25-75 % Quantile) ¶	29 (16-48)	28 (16-45)	28 (16-47)
Patienten mit ≥ 1 Bakteriämie-Episode, n (%)	186 (9,3)	88 (4,3)*	124 (6,5)*
Davon mit Nachweis von S. aureus	22 (1,1)	9 (0,4)*	9 (0,5)*
Davon mit Nachweis von Pneumokokken	3 (0,2)	1 (0,0)	1 (0,1)
Davon mit Nachweis von Enterobacteriaceae	87 (4,4)	18 (0,9)*	59 (3,1)*
Davon mit Nachweis von Nonfermentern	36 (1,8)	16 (0,8)*	17 (0,9)*
Davon mit Nachweis von Enterokokken	55 (2,8)	48 (2,3)	49 (2,6)
Davon mit Nachweis von Candida spp.	16 (0,8)	8 (0,4)	14 (0,7)

†: primärer Studienendpunkt; ¶: sekundärer Studienendpunkt; *signifikant gegenüber Kontrollgruppe; SDD: selektive Darmdekontamination; SOD: selektiven oropharyngeale Dekontamination

robacteriaceae und Nonfermenter signifikant vermindert, während die Verminderung der Nachweisrate von Enterokokken, Candida spp. und Pneumokokken nicht signifikant war. Der Antibiotikaverbrauch pro Patient wurde durch SDD und SOD nicht signifikant verändert. Der Gesamtverbrauch systemischer Antibiotika während der Studienphasen war unter SDD 11,9% und unter SOD 10,1% geringer als auf den Kontrollstationen (nicht signifikant). Eine Resistenzzunahme bakterieller Isolate war während der SDD- oder SOD-Zeiträume im Vergleich zu den Kontrollstationen nicht darstellbar. Ebenso traten auch nicht vermehrt C.-difficile-Infektionen auf. MRSA-Nachweise kamen nicht vor.

Schlussfolgerung der Autoren

Durch die Anwendung von SDD oder SOD konnte die 28-Tage-Mortalität um 3,5 beziehungsweise 2,9 Prozentpunkte gesenkt werden. Auch bei Adjustierung für Kovariablen blieb dieser Unterschied signifikant. Die Bakteriämierate und die Nachweisrate einzelner Erregergruppen in der Blutkultur wurden zwar ebenfalls signifikant, vor allem unter SDD, gesenkt, jedoch betonen die Autoren, dass hier nur eine unadjustierte Auswertung vorgenommen werden konnte. Da die drei Studienpopulationen hinsichtlich demografischer und klinischer Variablen eine statistisch signifikante Heterogenität zeigten, ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten. Eine Resistenzzunahme bakterieller Erreger trat unter 6-monatiger Anwendung von SDD oder SOD nicht auf.

Quelle

deSmet AMGA, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med 2009;360:20–31.

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

Kommentar der korrespondierenden Referenten

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich ableiten, dass die SDD fast genauso effektiv beziehungsweise ineffektiv wie die SOD („SDD light") ist. So lässt sich aus der Arbeit schlussfolgern, dass die Durchführung einer SOD ausreichend ist. Unklar bleibt, ob und welche anderen Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von Tubus-assoziierten Infektionen, wie halbaufrechte Lagerung des Patienten, frühe enterale Ernährung etc. durchgeführt wurden. Wie in der vorliegenden Arbeit erwähnt, sollte man sich durchaus fragen, ob nicht eine intensivierte Mundpflege eventuell auch unter Einsatz von Chlorhexidin-Lösung ähnliche Effekte hat. Fazit: der Magen muss nicht dekontaminiert werden. Die prophylaktische Gabe von i.v.-Antibiotika ist auch nicht notwendig. Wichtig ist aber eine optimierte oropharyngeale Hygiene.

Prof. Dr. med. Götz Geldner, Ludwigsburg

Im Gegensatz zu früheren SDD-Studien wurde als Endpunkt der vorliegenden Studie bewusst nicht die Pneumonierate gewählt. Der Grund hierfür war, dass die Pneumoniediagnose meist ein relativ weiches und von der Einschätzung individueller Erfasser abhängiges Kriterium ist. Da die betreuenden Ärzte gegenüber der angewandten Therapie zudem nicht verblindet waren, musste mit einer Beeinflussung der Rate klinischer Pneumonie-Diagnosen gerechnet werden. Verwendet wurden daher nur harte, unzweideutige Endpunktkriterien wie die 28-Tage-Mortalität, die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts, die Bakteriämierate sowie das Auftreten resistenter Erreger. Dass die Bakteriämierate vor allem unter SDD signifikant gesenkt werden konnte, ist angesichts der Tatsache, dass über vier Tage ein hochwirksames Cephalosporin parenteral appliziert wurde, nicht verwunderlich. Immerhin betrug die mediane Beatmungsdauer nur acht Tage, so dass im Schnitt über die Hälfte der Beatmungstage parenteral therapiert wurde. Weitere klinische Endpunkte wie Beatmungsdauer, Intensivaufenthalt, Krankenhausaufenthalt und Resistenzsituation wurden nicht beeinflusst. Da sowohl SDD als auch SOD mit einem erheblichen pflegerischen Aufwand verbunden sind und der Effekt letztlich nur marginal war, kann mit dieser groß angelegten Studie das SDD-Kapitel vermutlich definitiv geschlossen werden.

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Stuttgart