

Krankenhaushygiene

Antibiotikaresistenzen und multiresistente Erreger

Klaus Kerwat¹ • Martina Kerwat² • Jürgen Graf³ • Hinnerk Wulf¹

¹ Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

² Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

³ Aero Medical Center, Deutsche Lufthansa AG, Medizinischer Dienst, Frankfurt

Antibiotikaresistenzen nehmen kontinuierlich zu – und damit auch der Anteil multiresistenter bakterieller Infektionserreger (MRE). Dies betrifft insbesondere Intensivstationen. Die relevantesten MRE sind methicillinresistente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA), vancomycinresistente Enterokokken (VRE), Extended-Spectrum- β -Lactamase-Bildner (ESBL), multiresistente Pseudomonaden und Acinetobacter-Spezies.

Postantibiotische Ära Laut WHO läuft die Welt Gefahr, in eine sogenannte „postantibiotische Ära“ einzutreten, in der es keine Möglichkeit mehr gibt, Infektionskrankheiten kausal mit Antibiotika zu behandeln [1]. Als ursächlich für diese Entwicklung gelten

- ▶ die erhöhte Morbidität der Patienten sowie
- ▶ eine zu häufige, zu lange und oftmals falsche Anwendung von antimikrobiellen Substanzen.

Weitere Gründe sind:

- ▶ die Zunahme der invasiven Maßnahmen und Interventionen
- ▶ die anhaltend mangelhafte Einhaltung von Hygienestandards
- ▶ die unzureichende Etablierung nicht medikamentöser Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe (z.B. Händedesinfektion)

In diesem Artikel werden einerseits die häufigsten Resistenzmechanismen erläutert und andererseits die wichtigsten MRE vorgestellt (mit Ausnahme des MRSA, siehe hierzu [2]).

Antibiotikaresistenzen



Definition Unter dem Begriff Antibiotikaresistenz werden ganz allgemein die Eigenschaften von Erregern zusammengefasst, die die Wirkung antimikrobieller Substanzen abschwächen oder gar ganz aufheben (◊ Abb. 1).

Resistenzentstehung Prinzipiell lassen sich 2 Wege der Resistenzentstehung unterscheiden:

- ▶ die primäre oder natürliche Resistenz
- ▶ die sekundäre oder erworbene Resistenz [3]

Primäre Resistenz Als primär wird eine Resistenz bezeichnet, wenn ein Antibiotikum bei einer bestimmten Gattung oder Spezies immer schon eine Wirkungslücke aufwies. Beispielhaft seien hier die Resistenz von

- ▶ Escherichia coli und
- ▶ Klebsiella pneumoniae gegen Oxacillin und Clindamycin genannt.

Sekundäre Resistenz Als sekundär wird eine Resistenz bezeichnet, wenn ein bestimmtes Antibiotikum nach einiger Zeit nicht mehr wirksam bei einem Erreger ist, der ursprünglich nicht resistent gegen diese antimikrobielle Substanz(klasse) war. Sekundäre Resistenz entsteht

- ▶ durch spontane Mutation oder (häufiger)
- ▶ durch Aufnahme von DNA-Abschnitten, die sich auf Plasmiden befinden.

Dies führt dann über die Mechanismen der Transformation, Transduktion oder Konjugation zur Resistenzbildung. Während bei einer Mutation die Resistenz nur vertikal auf die Tochterzellen übertragen werden kann, erfolgt nach Aufnahme neuer Resistenz-Faktoren deren Weitergabe nicht nur auf die direkten Nachkommen, sondern auch horizontal

- ▶ auf Erreger der gleichen Gattung und
- ▶ auf Erreger anderer Art.

Die Waffen der Erreger Die Möglichkeiten eines Erregers, sich der antimikrobiellen Wirkung zu entziehen, sind vielfältig und lassen sich wie folgt unterteilen:

- ▶ Enzyme, die Antibiotika inaktivieren: Ein Beispiel hierfür ist die β -Laktamase. Sie kann Antibiotika aus der Gruppe der β -Laktame zerstören und somit für die Therapie unwirksam machen kann (z.B. Penicilline, Cephalosporine und Monobactame).
- ▶ Synthese von alternativen Proteinen, welche dieselbe Wirkung haben, wie die Proteine, die vom Antibiotikum blockiert werden: Beispiele hierfür sind alternative Penicillin-Bindeproteine, die die Methicillinresistenz von Staphylokokken verursachen.
- ▶ geringere Aufnahme und erhöhte Ausscheidung von Antibiotika: Hierbei ändert sich die Konzentration des Antibiotikums am Zielort so, dass ein Wirkverlust auftritt. Ein Beispiel ist die säurefeste Zellwand von Mykobakterien.

Multiresistente Erreger



VRE Vancomycinresistente Enterokokken (VRE) wurden in den 1980er-Jahren erstmals beschrieben und sind inzwischen weltweit verbreitet. Im Jahr 2008 waren 6% aller in deutschen Kliniken diagnostizierten Erreger VRE.

- ▶ Ungefähr 95% der VRE-Infektionen in Deutschland werden durch Enterococcus faecium verursacht und
 - ▶ 5% durch Enterococcus faecalis.
- VRE werden vor allem bei Sepsis und Harnwegsinfektionen isoliert. Die durchzuführenden Hygienemaßnahmen entsprechen dem Vorgehen bei MRSA.

► Es besteht die Gefahr, dass die Resistenz gegen Vancomycin von Enterokokken auf Staphylokokken übertragen wird. Deshalb sollten MRSA-Träger, wann immer es möglich ist, nicht gemeinsam mit VRE-positiven Patienten untergebracht werden.

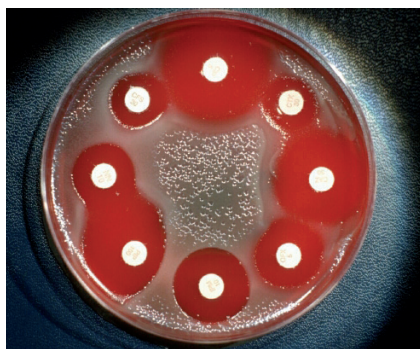
ESBL-Resistenzen Extended-Spectrum-β-Lactamase-producing Enterobacteriaceae sind gramnegative Erreger, z. B.

- *Escherichia coli* (Vorkommen in Deutschland 5% im Jahr 2008) und
- *Klebsiella pneumoniae* (Vorkommen in Deutschland 11% im Jahr 2008). Sie sind nicht nur gegen Penicilline und Cephalosporine der 3. Generation resistent, sondern häufig auch gegen Chinolone und Aminoglykoside. Für die Therapie bleiben bisweilen nur noch
 - Carbapeneme,
 - Tigecyclin oder
 - Colistin.

Nachweis von ESBL Diese Keime wurden 1983 in Frankreich erstmals nachgewiesen und haben sich inzwischen ebenfalls weltweit verbreitet. Sie verursachen Harnwegsinfektionen, Magen-Darm-Infektionen, nosokomiale Lungenentzündungen und katheterassoziierte Infektionen.

- Enterobakterien sind im menschlichen Darm als Normalflora angesiedelt und keine obligaten Infektionserreger.
- Entsprechend sind Kontaminationen beim Umgang mit Fäkalien als Infektionsursache am wahrscheinlichsten. In Deutschland treten diese Infektionen bisher nur sporadisch auf.

Abb. 1 Antibiogramm. Beim Agardiffusionstest (Hemmhoftest) ist der Nährboden mit Bakterien beschickt. Darauf werden Filterpapierblättchen gelegt, die mit den zu testenden Antibiotika getränkt sind. Die Antibiotika diffundieren in den Agar. Reagieren die Erreger empfindlich auf ein Antibiotikum, bildet sich ein Hemmhof um das Filterpapier. Die Größe der Hemmhöfe gibt Aufschluss über die Empfindlichkeit bzw. Resistenz der Erreger.



Bildnachweis: Thomas Stephan/Thieme-Verlagsgruppe

Transfektion von ESBL Ob ESBL-positive Patienten isoliert werden müssen, wird kontrovers diskutiert, da diese Keime auf Oberflächen nicht lange überlebensfähig sind (im Gegensatz zum MRSA). Außerdem finden sie weder auf der Haut, noch an Textilfasern adäquate Lebensbedingungen, sodass eine entsprechende Transfektion als wenig wahrscheinlich eingeschätzt wird.

Multiresistente Pseudomonaden und Acinetobacter-Spezies Hierbei handelt es sich um gramnegative Stäbchen, die sich durch einen hohen Grad an primären Resistenzen auszeichnen.

- Sie sind gefürchtete Infektionserreger, da sie nur schwer zu behandeln sind, und
- sie sind vor allem in chirurgischen Kliniken und Intensivstationen zu finden. Erregerreservoirs von Pseudomonaden sind u. a. Waschbecken, Ausgüsse, Urinflaschen und Katheter. Die Erreger müssen daher durch hygienische Maßnahmen unter Kontrolle gebracht werden [4–6]. Bei chronischen Verläufen kommt es relativ häufig zur Resistenzentwicklung unter Therapie.
- Es gibt zunehmend Pseudomonasstämmen, die nur noch auf das alte Antibiotikum Colistin empfindlich sind.

Ausblick und Maßnahmen

Prävention In vielen Ländern gibt es qualitätsgesicherte Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen durch MRE [7]. Hierzu gehören u. a.:

- epidemiologische Beschreibung und Erfassung von MRE in einem Surveillance-System
- Übertragung von MRE verhindern indem die Standardhygiene konsequent eingehalten wird, insbesondere die Händehygiene
- Patienten isolieren, wenn die Voraussetzungen gegeben sind
- rationaler und sparsamer Einsatz von Antibiotika. Es ist nicht damit zu rechnen, dass von der Pharmaindustrie neue und hochwirksame Antibiotika zur Verfügung gestellt werden können. Dies gilt insbesondere für den gramnegativen Bereich.
- auf unnötige invasive Maßnahmen oder Therapieformen verzichten
- gut ausgebildetes Hygienefachpersonal

Kernaussagen

- Antibiotikaresistenzen und die Verbreitung von multiresistenten Erregern nehmen zu.
- Es besteht die Gefahr, dass bereits in naher Zukunft keine kausale Therapie von Infektionskrankheiten durch Antibiotika mehr möglich ist.
- Ein rationaler und sparsamer Einsatz von Antibiotika und eine konsequente Einhaltung der Standardhygiene, insbesondere der Händehygiene, sind die wirksamsten Maßnahmen, um dieser Problematik zu begegnen.

Literaturverzeichnis

- 1 Spellberg B, Guidos R, Gilbert D et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 155–164
- 2 Kerwat K, Wulf H. MRSA-Prävention: Welche Hygienemaßnahmen sind sinnvoll? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43: 530–531
- 3 Allianz Deutschland AG. Krank im Krankenhaus, Ein Report der Allianz 2007; 1: 1–55
- 4 Heudorf U, Tessmann R. Multiresistente Keime – MRSA, MRE, VRE etc. *Hessisches Ärzteblatt* 2008; 11: 708–709
- 5 Schrauder A, Vonberg RP. ESBL-Bildner: Hintergrund, Epidemiologie und Konsequenzen. *Krankenhaushygiene up2date* 2009; 4: 157–167
- 6 Scheithauer S, Lemmen SW. Resistente Erreger auf der Intensivstation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2009; 7: 466–473
- 7 Arbeitskreis Krankenhaus- & Praxishygiene der AWMF. Maßnahmen beim Auftreten multiresistenter Erreger (MRE). *Hygiene in Klinik und Praxis*. 3. Aufl. Wiesbaden: mhp Verlag; 2004

Literatur online

Das Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie auch im Internet:

Abonnenten und Nichtabonnenten können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1253091>