



Patienten mit multiresistenten Erregern in der Klinik

Probleme und Behandlungsmöglichkeiten

Die Multiresistenz bei Bakterien nimmt weltweit zu und stellt ein zunehmendes medizinisches und ökonomisches Problem dar. Die multiresistenten Erreger lassen sich nur noch sehr eingeschränkt antibiotisch behandeln. Die eingeschränkte Therapierbarkeit von schwerwiegend verlaufenden Infektionen, verursacht durch multiresistente Erreger, führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Der Aufwand in der stationären Behandlung ist durch die notwendigen hygienischen Maßnahmen (Abb. 1) deutlich erhöht [3]. Die direkten Kosten für Diagnostik und Therapie sind höher [12, 13]. Die Dauer des stationären Aufenthaltes ist im Regelfall deutlich verlängert, da neben dem erhöhten Aufwand der medizinisch schwerer zu behandelnden Infektion auch nach erfolgreicher Therapie die Verlegung in eine Anschlussheilbehandlung oder Geriatrie nur verzögert möglich ist. Multiresistente Erreger in der Klinik sind der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), die multiresistenten grammnegativen Stäbchen (3-MRGN oder 4MRGN wie *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) sowie die Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Nicht eingegangen wird auf die multiresistenten Mykobakterien.

Problem Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

MRSA traten bereits vor der Einführung von Methicillin und den Isoxazolylpenicillinen vereinzelt in England auf und

haben sich seit dem Ende der 1970er-Jahre weltweit ausgebreitet. Methicillinresistenz bedeutet Resistenz gegen alle β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame). Häufig liegen Resistenzen auch gegen andere Antibiotikaklassen vor – mit Resistenzraten für Chinolone 94 %, Clindamycin 66 %, Makrolide 72 % [21]. Der MRSA ist resistent gegen Austrocknung, ein wochenlanges Überleben auf Oberflächen (bis zu 7 Monate) ist möglich. Das Reservoir wird gebildet durch den kolonisierten Patienten als Keimträger. Etwa 20–30 % der Bevölkerung sind dauerhaft kolonisiert. Einer Besiedelung durch *Staphylococcus aureus* kommt per se keine pathogene Bedeutung zu; Menschen können besiedelt sein, ohne Symptome zu entwickeln. Unter bestimmten Voraussetzungen kann *Staphylococcus aureus* (z. B. nach Verletzungen der Hautbarriere) eine Vielzahl von Infektionen hervorrufen (u. a. Furunkel, Karbunkel, Pyodermien, Abszesse, Empyeme, Wundinfektionen sowie Mastitis puerperalis, Otitis media, Parotitis, Sinusitis, Meningitis, Pneumonie, Osteomyelitis, Endokarditis, Sepsis, Katheter- und Paul-Ehrlich-Gesellschaft(PEG)-assoziierte Infektionen, fremdkörperassoziierte Infektionen z. B. bei Endoprothesen und Pyomyositis). Bei der Infektion kommt es zum Eindringen des Erregers in den Organismus. Die Übertragung und Verbreitung von *Staphylococcus aureus* und damit auch von MRSA erfolgen v. a. über direkten Kontakt (Hände!), indirekt über Flächen oder Gegenstände, an Partikel oder Aerosole gebunden über die Luft (Absaugen) oder bei Besiedelung des Na-

sen-Rachen-Raums über Luft (selten). Häufigste Ursachen sind ungenügende basishygienische Maßnahmen [8, 9, 16, 17].

Aufgrund der Tatsache, dass bestimmte MRSA-Stämme, die durch molekulare Typisierungen gut definiert werden können, eine besondere Fähigkeit haben, sich unterschiedlich epidemisch auszubreiten, wurden die Begriffe „hospital-acquired MRSA“ bzw. „healthcare-associated MRSA“ bzw. „nosokomialer MRSA“ (HA-MRSA, auch haMRSA) und „community-acquired MRSA“ bzw. „community-associated MRSA“ (CA-MRSA, auch caMRSA) geprägt. Seit ca. 2004 wird zunehmend über MRSA-kolonisierte landwirtschaftliche Nutztiere und damit im Zusammenhang stehenden Kolonisationen und Infektionen beim Menschen berichtet, weshalb der Begriff „livestock-associated MRSA“ (LA-MRSA) geprägt wurde. LA-MRSA findet man heute in Deutschland bei ca. 50–70 % der schweinehaltenden Betriebe [18].

Die Ziele von Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen sind die Vermeidung der Weiterverbreitung im Hinblick auf Kolonisierung und/oder Infektion. Unerlässlich sind Identifizierung, Erfassung und Bewertung möglicher Patienten mit MRSA-Kolonisation oder -Infektion [4, 15]. Durch die gezielte Anamnese und Screeningmaßnahmen nach Vorgabe des RKI (Abb. 2) sind MRSA-Träger zu identifizieren. Neben einer konsequenten Umsetzung der Basishygiene ist die Isolierung der Patienten durchzuführen [5]. Die Eradikationsbehandlung von kolonisierten Patienten ist zur Vermin-



Abb. 1 ▲ Übernahme eines Patienten mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*

derung der Infektionsgefahr und zur Verhinderung einer möglichen Transmission notwendig. Ein kontrollierter Antibiotikaeinsatz hat nur zur Therapie bei Infektion zu erfolgen, nicht bei Kolonisation. Die Antibiotikatherapie ist entsprechend dem Antibiotogramm durchzuführen, zu verwendende Präparate sind Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Tegacyclin oder Daptomycin.

Problem der gramnegativen Bakterien mit Resistzenzen

In den letzten Jahren ist ein deutlicher Anstieg bei gramnegativen Erregern (MRGN) als Pathogene für Krankenhausinfektionen festzustellen. Die Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)-Referenzwerte von 2013 von Intensivstationen zeigen eine Gesamtprävalenz von MRGN, die etwa der MRSA-Prävalenz entspricht [20]. Die in den letzten Jahren festgestellte Zunahme der Resistzenzen bei gramnegativen Stäbchenbakterien ist nicht nur durch die Verbreitung einzelner Resistenzgene in einzelnen Spezies gekennzeichnet, sondern auch durch das Auftreten und die rasche Verbreitung immer neuer Resistenzgene, die zwischen verschiedenen gramnegativen Spezies ausgetauscht werden können [7]. Für gramnegative Enterobakterien wurde die Resistenz-eigenschaft zunächst phänotypisch als erweiterte Resistenz gegenüber β -Lactam-Antibiotika beschrieben [1, 11].

β -Lactamasen zerstören den Antibiotika- β -Lactam-Ring, sodass Antibiotika nicht zum Penicillin-bindenden Protein binden können und damit die Zellwandsynthese von Bakterien nicht hemmen können. Die wichtigsten β -Lactamasen sind klassische β -Lactamasen, AmpC- β -Lactamasen, Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL) und Carbapenemases (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem).

Aufgrund des zunehmenden Wissens über molekulare Mechanismen und des Auftretens neuer Resistenzmechanismen verwendet die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) eine Definition auf Basis der phänotypischen Resistenz gegen klinisch wichtige Antibiotikagruppen. Die 4 klinisch relevanten Antibiotikagruppen sind Cephalosporine der 3./4. Generation (z. B. Cefotaxim, Ceftazidim), Acylureidopenicilline (z. B. Piperacillin), Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin) und Carbapeneme (z. B. Imipenem, Meropenem). 3MRGN bedeutet multiresistentes gramnegatives Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen, 4MRGN multiresistentes gramnegatives Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen (► Tab. 1).

In den letzten Jahren hat sich die Resistenzlage bei gramnegativen Erregern in Deutschland verschlechtert. 3MRGN sind ein schon länger bestehendes Problem, 4MRGN haben sich mittlerweile in

Risikopopulationen für eine MRSA-Besiedlung (Wahrscheinlichkeit einer bestehenden MRSA-Kolonisation)

Erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer MRSA-Kolonisation (Checkliste):

1. Patienten mit bekannter **MRSA-Anamnese**
2. Patienten aus **Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz**
3. **Dialysepatienten**
4. Patienten mit einem **stationären Krankenhausaufenthalt (>3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten**
5. Patienten, die regelmäßig (beruflich) direkten Kontakt zu MRSA haben, wie z.B. Personen mit **Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutzieren** (Schweine, Rinder, Geflügel)

Abb. 2 ▲ Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämmen in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Aktualisierte Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) vom Juni 2014, erstellt von Prof. Dr. M. Mielke und Dr. C. Ruscher

Deutschland etabliert. Noch ist die Prävalenz niedrig und betrifft relativ gut zu beschreibende Risikogruppen. Bedenklich ist v. a. die Verbreitung von Carbapenemases. Abhängig vom Erreger und der Resistenz breiten sich 3MRGN und 4MRGN klonal aus und reproduzieren sich im Krankenhaus. Die 3MRGN und 4MRGN führen in einer relevanten Anzahl der Fälle zu Infektionen und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Besonders kritisch sind 4MRGN, da alle 4MRGN Carbapeneme-resistant sind und somit Carbapeneme als Therapieoption entfallen.

Das Screening sollte durchgeführt werden bei Patienten mit anamnestisch bekannter stationärer Behandlung in einem Krankenhaus einer Region mit gehäuftem Vorkommen von 4MRGN für mehr als 3 Tage in den letzten 12 Monaten, Behandlung auf einer Intensivstation (ITS) für mehr als 7 Tage in den letzten 12 Monaten und Kontakt zu Patienten, für die eine Besiedelung mit 4MRGN nachgewiesen wurde (Pflege im gleichen Zimmer) [6, 14].

Am häufigsten werden Rektalabstriche zum Screening auf ESBL-Bildner eingesetzt. Die Sanierung wird nicht empfohlen, da der Erfolg ungeklärt ist. Bei Patienten mit Besiedelung oder Infektion durch 3MRGN in Normalbereichen sind basishygienische Maßnahmen ausreichend, in Risikobereichen sind diese Patienten zu isolieren.

	Zusammenfassung · Abstract
<p>Patienten mit Besiedelung oder Infektion durch 4MRGN <i>Escherichia coli</i> sind in allen Krankenhausbereichen zu isolieren. Die Risikobereiche werden durch die Krankenhäuser nach individueller Risikoabwägung, z. B. auf Basis des Patientengutes und baulich struktureller Gegebenheiten, festgelegt ([6]; □ Tab. 2).</p> <p>Im BG-Klinikum Hamburg sind als Risikobereiche definiert die traumatologische Intensivstation, die Brandverletzten-Intensivstation, im Querschnitt-gelähmtenzentrum die Hochgelähmten-Station mit Beatmungsplätzen, im Zentrum für Rehabilitationsmedizin und im neurotraumatologischen Zentrum die jeweiligen Intermediate-Care-Stationen sowie alle Operationsbereiche.</p> <p>Die Antibiotikumtherapie hat entsprechend dem Antibiogramm des Erregers zu erfolgen und sollte nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen erfolgen. Nicht selten besteht die Notwendigkeit, ein Reserveantibiotikum wie Colistin geben zu müssen.</p> <p>Problem Vancomycin-resistente Enterokokken</p> <p>Enterokokken mit Vancomycinresistenz können krankenhaushygienisch und therapeutisch problematisch werden. Bei den Enterokokken handelt es sich um grampositive Erreger (<i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Enterococcus faecium</i>). <i>Enterococcus faecium</i> verfügt über ein breiteres Spektrum an intrinsischen (z. B. natürliche Resistenz gegen Cephalosporine und einige Penicilline) und extrinsischen Antibiotikaresistenzen als <i>Enterococcus faecalis</i>.</p> <p>Für die europäischen Länder werden Zahlen von durchschnittlich 8,1 % bei klinischen <i>Enterococcus-faecium</i>-Isolaten beschrieben. Enterokokken zeichnen sich durch ihre leichte Übertragbarkeit aus.</p> <p>Infektionsquelle ist der infizierte oder kolonisierte Mensch (Dickdarm, Mundhöhle, Vagina, Harnröhre). Enterokokken können auf trockenen Oberflächen, auch Textilien, lange überleben. Neben der Gefahr der weiteren Ausbreitung besteht die Gefahr der Übertragung der Resistenzgene über Plasmidtransfer auf <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>	<p>Trauma Berufskrankh 2016 · 18 (Suppl 5):S494–S498 DOI 10.1007/s10039-016-0161-6 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016</p> <p>U.-J. Gerlach</p> <p>Patienten mit multiresistenten Erregern in der Klinik. Probleme und Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Patienten mit einer Kolonisation oder Infektion mit multiresistenten Erregern stellen weiterhin im klinischen Alltag ein therapeutisches, hygienisches, logistisches und auch pekuniäres Problem dar. Auch wenn die Zahlen für Patienten mit Methicillin-resistentem <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in den letzten Jahren rückläufig sind, so ist eine Zunahme der Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) festzustellen, die ein noch größeres Problem darstellen. Ein konsequentes Umsetzen der vom Robert Koch-Institut vorgegebenen Verhaltensmaßnahmen (Screening, Hygiene-maßnahmen) hat zu erfolgen. Weiterhin ist eine rationale Antibiotikatherapie zu fordern.</p> <p>Schlüsselwörter</p> <p>Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> · Multiresistente gramnegative Erreger · Vancomycin-resistente Enterokokken · Screening · Hygiene</p>
	<p>Patients in hospital with multidrug-resistant pathogens. Problems and treatment options</p> <p>Abstract</p> <p>Patients with colonization or infections with multidrug-resistant bacteria are still a problem for the daily routine in hospitals. Multidrug-resistant bacteria cause severe problems concerning therapy, hygiene, logistic and financial aspects. The number of patients with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) has declined in recent years but the number of patients with multidrug-resistant gram negative (MRGN) bacteria and vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> (VRE) is continually increasing and represent an even greater problem. A consistent implementation of the recommendations from the Robert Koch Institute concerning screening and hygiene measures is necessary. A rational antibiotic therapy must be followed.</p> <p>Keywords</p> <p>Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> · Multidrug-resistant gram-negative bacteria · Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> · Screening · Hygiene</p>

Tab. 1 Definition multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) nach Musterpräsentation: Management von MRGN, Robert Koch-Institut 2013

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

R = resistent, S = sensibel

Tab. 2 Screening und Isolierung Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* entsprechend Musterpräsentation: Management von MRGN, Robert Koch-Institut 2013

Erreger/ Resistenz		Aktives Screening und Isolierung bis zum Befund		Prävention der Übertragung	
		Normalbereiche	Risikobereiche	Normalbereiche	Risikobereiche
<i>Escherichia coli</i>	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	
<i>Klebsiella</i> spp.	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	
<i>Enterobacter</i> spp.	3MRGN	Nein	Basishygiene	Basishygiene	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	
Andere Enterobakterien	3MRGN	Nein	Basishygiene	Basishygiene	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung	
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung	

Auf das Antibiogramm des Erregers muss geachtet werden.

Fazit für die Praxis

- Bereits das Einhalten grundlegender Hygienemaßnahmen, insbesondere die Beachtung der Händehygiene, verhindert nachweislich die Ausbreitung resisternter Erreger.
- Bei Besiedelung mit multiresistenter Erregern sollten die über die basis-hygienisch notwendigen hinausgehenden Maßnahmen durchgeführt werden.
- Die Vorgaben des RKI hinsichtlich des Screenings sind zu befolgen.
- Eine rationale Antibiotikatherapie ist erforderlich.
- Am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) ist entsprechend den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) teilzunehmen.

— Entsprechend den Richtlinien zum Hygienemanagement und zur Prävention nosokomialer Infektionen der Kommission für Krankenhaus-hygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts und des Infektionsschutzgesetzes ist die Teilnahme an regionalen Multi-resistenter Erreger (MRE)-Netzwerken unerlässlich.

Korrespondenzadresse

Dr. U.-J. Gerlach

Abteilung für Septische Unfallchirurgie und Orthopädie, Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg
Bergedorfer Str. 10, 21033 Hamburg,
Deutschland
u.j.gerlach@bgk-hamburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U.-J. Gerlach gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA (1995) A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* (Bethesda) 39(6):1211–1233
2. CDC, Centers for Disease Control and Prevention (1995) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44(RR-12):1–13
3. Diefenbeck M, Mückley T, Hofmann GO (2008) Multiresistente Erreger im Krankenhaus. *Trauma Berufskrankh* 10(Suppl 1):133–137. doi:10.1007/s10039-007-1342-0
4. Eiff C von, Kipp F (2007) Kolonisation und Infektion durch methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme. *Trauma Berufskrankh* 9(Suppl 3):274–S277. doi:10.1007/s10039-007-1300-x
5. Kommission für Krankenhaus-hygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (2014) Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl* 57:696–732. doi:10.1007/s00103-014-1980-x
6. Hübner N-O, Wendt C (2013) Kaase M Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen bakteriellen Erregern Musterpräsentation: Management von MRGN. Robert Koch-Institut, Berlin
7. Kommission für Krankenhaus-hygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 55(2012):1311–1354. doi:10.1007/s00103-012-1549-5
8. Kapstein I (2006) Current issues of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology, diagnostics, prevention, and therapy. *Chirurg* 77:499–505

9. Kappstein I (2006) Prävention von MRSA-Übertragungen. *Krankenhaushygiene Up2date* 1:117–130
10. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G (2012) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). *Bundesgesundheitsbl* 55:1387–1400. doi:10.1007/s00103-012-1564-6
11. Knothe H et al (1983) Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11(6):315–317
12. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA et al (2006) Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. *J Infect Dis* 193:172–179
13. Mainous AG, Hueston WJ et al (2006) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in the United States, 2001–2002. *Ann Fam Med* 4:132–137
14. Mattner F et al (2012) Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 109(3):39–45
15. Militz M (2008) Strategien zur Eingrenzung multiresistenter Erreger im Krankenhaus. *Trauma Berufskrankh* 10(Suppl 1):140–145. doi:10.1007/s10039-007-1275-7
16. Mutter J, Ebner W, Reichelt A et al (2002) Sinnvolle und nicht sinnvolle Hygienemaßnahmen in der Orthopädie. *Orthopade* 31:1039–1044
17. Neumaier M, Kappstein I, Scherer MA (2006) Positive screening for MRSA – clinical consequences? *Unfallchirurg* 109:499–504
18. Witte W (2008) Verbreitung multiresistenter Erreger. *Trauma Berufskrankh* 10(Suppl 1):125–132. doi:10.1007/s10039-007-1278-4
19. Witte W, Heuck D, Klare I, Kniehl E (1996) Stellungnahme zu „Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance“ (HICPAC). Hospital Infection Control Practices, Advisory Committee, MMWR, Vol.:44, No. RR-12. *Mikrobiologie* 6:134–136
20. www.nrz-hygiene/surveillance/kiss/its-kiss/erreger, Zugriffdatum: 17.03.2016
21. Robert Koch-Institut (RKI) (2007) Epidemiologisches Bulletin 17.08.2007/Nr.33