

Antibiotikaresistente Keime – Die Geißel des 21. Jahrhunderts (?)

Ursel Heudorf

Unter dem Übertitel „Multiresistente Keime – Die Geißel des 21. Jahrhunderts (?)“, wurden in einer Fortbildung im Akademiegebäude in Bad Nauheim am 8.6.2013 die verschiedenen Facetten des enorm zunehmenden Problems der multiresistenten Erreger (MRE) betrachtet: Mikrobiologie und Epidemiologie, Infektiologie und Antibiotikatherapie, Tiermedizin sowie Hygiene.

Prof. Dr. med. Volkhard Kempf, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Frankfurt, erinnerte zunächst daran, dass die weitaus meisten der etwa 5% nosokomialen Infektionen durch antibiotikasensible Keime verursacht werden, also nicht durch multiresistente Erreger. Dennoch sieht er das große Problem der multiresistenten Erreger: für die Patienten insbesondere wegen der oft fehlenden Therapiemöglichkeit, für die Kliniken wegen der hohen Kosten für Labordiagnostik, die Maßnahmen zur Vermeidung der Erregerübertragung (u.a. Barrier Nursing, Einzel-

zimmer) und wegen der Notwendigkeit zum Einsatz teurer Reserveantibiotika.

Multiresistente Erreger: die vorhergesagte Katastrophe in der Medizin

Diese Erreger machen in Kliniken Probleme, sind jedoch häufig von einzelnen Patienten ins Krankenhaus mitgebracht. Große Aufmerksamkeit hatten im Jahr 2010 Berichte aus England, Pakistan und Indien erhalten, bei denen in hoher Zahl Infektionen mit *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 (sog. New Dehli Metallo-beta-Laktamase) nachgewiesen wurden (u.a. Carbapenem-resistent). Anhand retrospektiver Analysen zeigte Kempf, dass NDM-1 bereits im Jahr 2007 bei einem serbokroatischen Patienten in der Frankfurter Universitätsklinik in einem *Acinetobacter baumannii* Isolat nachweisbar gewesen war; dieser Keim war gegen alle Antibiotika resistent (Ausnahme: Colistin). Die genetische Information dieser Resistenzgene wird über Plasmide weitergegeben,

sodass sie auch auf weitere gramnegative Erreger übertragen werden kann. Und die Resistenzentwicklung geht noch weiter: Im Jahr 2010 wurde bei einem Patienten der Frankfurter Universitätsklinik erstmals ein *Klebsiella*-Isolat nachgewiesen, das gegen alle Antibiotika resistent war (einschließlich Colistin).

Während MRSA in den letzten Jahren in vielen europäischen Ländern stagniert oder abnimmt, berichtete Kempf anhand der Daten der europäischen Gesundheitsbehörde ECDC über eine leichte Zunahme an Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE; Darmkeime) in Deutschland, nicht jedoch in anderen europäischen Ländern, wohingegen allenthalben eine Zunahme an multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) zu verzeichnen ist, insbesondere in Süd(Ost)-Europa (Griechenland, aber auch Italien)¹. Angesichts der Zunahme dieser Erreger ist es besonders problematisch, dass hierfür keine neuen Antibiotika in Sicht sind.

¹ <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>

Antiliganden als zukünftige neue Therapieoption?

In diesem Zusammenhang berichtete Kempf über eigene und aktuelle Forschungsergebnisse zu bakteriellen Adhäsinen, die den ersten Schritt der bakteriellen Besiedelung/Infektion einleiten. Ohne Adhärenzfaktoren kommt kein Kontakt zwischen Bakterium und Wirtszelle zustande, und damit auch keine Infektion. Kempfs Arbeitsgruppe arbeitet derzeit an der Entwicklung sogenannter Antiliganden, Peptide, die die Adhärenz und damit den ersten Schritt zur Besiedelung und der nachfolgenden Infektionen stören. Diese Liganden sind möglicherweise nicht nur für einen Erreger spezifisch, sondern könnten gegen ganze Gruppen gramnegativer Erreger wirksam sein. Ein interessanter Ansatz, der das Dilemma fehlender neuer, wirksamer Antibiotika umgehen könnte.

„Bad bugs – no drugs“ – wirklich neue Antibiotika sind nicht zu erwarten

Dieses leitete über zu dem Vortrag von Prof. Dr. med. Hans-Reinhard Brodt, Leiter des Bereiches Infektiologie des Frankfurter Universitätsklinikums. Anhand vieler Beispiele zeigte er eindrucksvoll, dass in der Regel nur wenige Jahre (bis maximal 20 Jahre) vergehen zwischen der Einführung eines neuen Antibiotikums und der Resistenzentwicklung der Bakterien dagegen – einschließlich der eher neuen Antibiotika wie Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin. Zwar wurde gerade ein neues Cephalosporin der fünften Generation zugelassen (Ceftarolin) mit guter Wirksamkeit gegen grampositive Erreger („MRSA-Cephalosporin“). Und möglicherweise wird nächstes Jahr eine weitere Substanz zugelassen, die auch gegen gramnegative Erreger wirkt (NXL 104 Avobactam). Doch wurde gerade auch der Phase-3 Versuch eines weiteren Cephalosporins (Ceftobirol)

wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen. Wirklich neue Substanzen sind in den letzten Jahren nicht auf den Markt gekommen und auch für die nächsten fünf bis zehn Jahre nicht zu erwarten.

Brodt berichtete über große Probleme mit der Verträglichkeit der sogenannten Reserveantibiotika. Die empfohlenen Dosierungen sind seiner Erfahrung nach häufig zu niedrig für eine effektive Therapie in vivo, die ausreichende Dosis sei aber oft mit nicht mehr tolerablen Nebenwirkungen verbunden, wie z.B. bei Tigecyclin. Das neue Ceftarolin müsse nach seiner Erfahrung mindestens drei- statt zweimal 600 mg dosiert werden, und auch Teicoplanin werde oft initial unterdosiert. Er empfiehlt zumindest initial höhere Dosierungen, wobei dringend Blutspiegel zu messen sind (Achtung: genaue Intervalle dokumentieren und einhalten!).

Einsatz nebenwirkungsreicher Reserveantibiotika erfordert hohe Kompetenz

Am Beispiel Linezolid schilderte er, dass dieses Mittel zwar in vivo offenbar eine bessere Gewebegängigkeit aufweist als nach in-vitro Studien erwartet worden war, es ist jedoch eine extrem knochenmark-toxische Substanz, die innerhalb von 14 Tagen zu einer schweren Knochenmarksuppression mit Anämie und Thrombocytopenie führen kann, sodass hier enge Blutbildkontrollen erforderlich sind. Bei erneuter Gabe dieses Mittels kommt es oft schon am dritten Behandlungstag zu einer deutlichen Thrombocytopenie.

Angesichts dieser Probleme muss zunehmend wieder auf „alte“ Substanzen zurückgegriffen werden, u.a. Colistin bzw. Polymyxin. Auch diese Substanz werde oft zu gering dosiert, allerdings ist die Substanz extrem nephrotoxisch und kann

schnell zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen führen (quasi eine „chemische Nephrektomie“).

Bei zunehmender Problematik Carbapenem-resistenter Erreger gebe es zwei Fraktionen: manche Infektiologen behandeln ausschließlich mit Colistin, andere ziehen zunächst noch eine Kombination von Meropenem in hoher Dosierung mit Colistin vor. Um sicher ausreichende Spiegel zu erhalten, sollen Carbapeneme am besten nicht als Bolus, sondern als Dauerinfusion gegeben werden. Wobei allerdings unbedingt zu beachten ist, dass sich Imipenem und Meropenem innerhalb von drei bis fünf Stunden zersetzen, sodass zwingend alle zwei bis drei Stunden neu zubereitete Lösungen eingesetzt werden müssen.

Brodts Vortrag zeigte eindrücklich, dass der Umgang und der Einsatz von sogenannten Reserveantibiotika eine medizinisch hochanspruchsvolle Aufgabe ist, die oft ein Team verschiedener Kliniker (Infektiologen, Hämatologen, Nephrologen) und eine gute mikrobiologische Begleitung erfordert.

Multiresistente Erreger im Lebensmittel – Ein Risiko für den Menschen? ...

... lautete der Titel des Vortrags von PD Dr. Detlef Thiele, Leiter des Bereichs Veterinärwesen in Frankfurt am Main (früher: Veterinäramt). Er stellte zunächst Medienberichte vor über Enterobakterien mit erweiterter Resistenz gegen β -Laktamantibiotika (ESBL) in Schweinefleisch, MRSA und VRE in Proben von Mastputenherden etc. Dabei bleibt oft unklar, wie es zu der Belastung mit MRE kommt: Möglich ist neben der Selektion durch Antibiotika auch der Zukauf von besiedelten Tieren aber auch der Weg vom Mensch auf das Nutztier. Er legte klar dar, dass es das keimfreie Lebensmittel nicht gibt, dass

aber Basisregeln der Küchenhygiene die Risiken wirksam minimieren können. Allerdings werden die Basishygienemaßnahmen heute oft von den Verbrauchern missachtet.

Die wichtigste Maßnahme bei der Nahrungszubereitung ist die Händehygiene, das Händewaschen. „Das ist das Kernproblem, falls die Händehygiene nicht beachtet wird, kann man alles weitere fast vergessen“. Er mahnte grundsätzlich zur Vorsicht beim Verzehr von rohem Fleisch und empfahl, die Lebensmittel stets gut zu erhitzen (Beachtung: ausreichende Erhitzungstemperatur und -zeit). Grundsätzlich sollten Kontaminationen von Lebensmitteln, die nicht erhitzt werden, in der Küche vermieden werden, zum Beispiel durch Händewaschen zwischen den Arbeitsschritten, Verwendung anderer Schneideunterlagen und einer guten Reinigung aller Utensilien. Rohkost muss immer gut mit Trinkwasser gereinigt oder gegebenenfalls geschält werden. Nach jedem Kontakt mit Tieren – auch mit Haustieren – müssen die Hände gewaschen werden. Das alles gibt zwar keine 100-prozentige Sicherheit, aber bewirkt doch eine erhebliche Risikominderung – unabhängig von eventuellen Resistenzeigenschaften der Erreger.

Eine gute Hygiene bei der Nutztierhaltung (Desinfektion, Entwesen und bei der Fütterung), die frühzeitige Selektion von infizierten oder erkrankten Tieren, die Impfung und insbesondere optimierte Haltungsbedingungen (nicht zu hohe Herdengröße, Quarantäneeinrichtungen, Wasseraufbereitung, Nagerbekämpfung, Reinigung und Desinfektion des Stalls und der Tiertransporter) bieten darüber hinaus gute Möglichkeiten zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes in der Nutztierhaltung.

Thieles Fazit: Die Gefahr, die von Lebensmitteln mit multiresistenten Bakterien

ausgeht, kann bisher als gering betrachtet werden. Voraussetzung ist allerdings die Einhaltung entsprechender Hygienestandards auch in der privaten Küche.

Multiresistente Erreger – Hygiene wirkt!

Zum Abschluss der Veranstaltung betrachtete PD Dr. med. Ursel Heudorf, Leiterin der Hygieneabteilung des Amtes für Gesundheit in Frankfurt und Vorsitzende des Fördervereins im MRE-Netz Rhein-Main, das Problem MRE aus Sicht der Hygiene. Jeder Mensch ist – unbemerkt – mit Millionen von Keimen besiedelt, auf der Haut, Schleimhaut und im Darm, zuweilen auch mit multiresistenten Erregern. Der wesentliche Übertragungsweg ist die Kontaktübertragung, entweder direkt über die Hände oder indirekt über kontaminierte Flächen und wieder über die Hände auf den Patienten. Daraus folgt: Händehygiene und Flächendesinfektion sind geeignete Schutzmaßnahmen. Der infektionspräventive Effekt der Händehygiene ist seit mehr als 150 Jahren (Semmelweis!) bekannt und wurde immer wieder in Studien bestätigt. Heudorf zeigte anhand von Untersuchungen der letzten Jahre, dass auch sachgerechte Flächendesinfektion nicht nur eine geringere Keimlast der Flächen bewirkt, sondern auch nachgewiesenermaßen zu einer Verminderung von Kolonisationen und Infektionen führen kann, gerade auch mit multiresistenten Erregern (Goodman et al., 2008; Datta et al., 2011; Dancer et al., 2009). Eine Studie erbrachte, dass intensivierete Reinigung nicht nur Infektionen verhütete, sondern dadurch der Klinik auch 30.000 – 70.000 Pfund sparte! (Dancer et al., 2009).

Hygiene fängt nicht erst bei MRE an

Das oft gehörte Argument, die Hygieneempfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention

beim Management von MRSA und MRGN seien zu teuer und nicht umsetzbar, ließ Heudorf nicht gelten. Wenn die Basishygiene allgemein umgesetzt werde, sind nur wenige zusätzliche Maßnahmen der Distanzierung bis hin zum Einzelzimmer erforderlich. Sie verwies auf die neue Empfehlung der KRINKO zu MRGN aus dem Jahr 2012, über die im Hessischen Ärzteblatt berichtet wurde. Dort wurden auch die Maßnahmen der Basishygiene anschaulich zusammengefasst: Sachgerechte Händehygiene (Handschuhe, Händedesinfektion), Flächen- und Instrumentenaufbereitung und Abfallentsorgung sind grundsätzlich erforderlich – unabhängig davon, ob Besiedelungen oder Infektionen mit sensiblen oder multiresistenten Erregern verhütet werden sollen. Diese Basishygienemaßnahmen sind im Hessischen Ärzteblatt übersichtlich abgedruckt (HÄB 12/2012 S. 853).

Zur Prävention von Infektionen mit multiresistenten Erregern werden sogenannte Bündel empfohlen, zumeist mit Händehygiene im Fokus, kombiniert mit weiteren Maßnahmen wie MRE-Screening, Barrier-Nursing bis hin zur Einzelzimmerisolierung. In verschiedenen Studien wurden diese Bündel mit Erfolg eingesetzt und eine signifikante Verminderung der Infektionsraten z.B. mit MRSA erreicht (z.B. Awad et al., 2009; Curran et al. 2006; Bracco et al., 2007; Cheng et al., 2010, Marshall et al., 2013). Wenn einzelne Untersuchungen keinen Effekt zusätzlicher Barrieremaßnahmen oder einer Einzelzimmerisolierung erbracht hatten, war dies oft auf Fehler bei der Basishygiene zurückzuführen. Es ist nur zu plausibel, dass eine Einzelzimmerisolierung nicht effektiv sein kann, wenn gleichzeitig Fehler bei der Händehy-

giene gemacht werden. Das Einzelzimmer selbst verhindert Übertragungen nicht, wohl aber wird durch die Einzelzimmerunterbringung die Aufmerksamkeit des Personals auf die besonderen Hygienemaßnahmen gelenkt, was in der Regel zu einer besseren Compliance führt.

Am Beispiel MRSA zeigte Heudorf, dass es hier einer einrichtungsbezogenen ärztlichen Risikoanalyse und darauf abgestimmter Hygienemaßnahmen bedarf. Während in Kliniken mit den vielen schwerkranken Patienten mit Hautbarriereverletzungen (Wunden, Operationen, Katheter), vielen engen pflegerischen und auch ärztlichen Kontakten und den häufigen Antibiotika-Therapien (Wettbewerbsvorteil für antibiotikaresistente Erreger) eine MRSA-Übertragung rasch zu einer Infektion führen kann, ist die Situation in Altenpflegeheimen eine andere: Dort bleibt es – bei fehlenden Risikofaktoren – in der Regel bei Besiedelungen, sodass MRSA-Infektionen in Altenpflegeheimen eine extreme Seltenheit sind. Deswegen unterscheiden sich auch die von der KRINKO empfohlenen Maßnahmen: Isolierung in der Klinik, keine Isolierung im Altenpflegeheim.

Fazit: Das Problem der multiresistenten Erreger, insbesondere der gramnegativen Erreger, nimmt enorm zu, neue Antibiotika sind nicht in Sicht und die Therapie mit den Reserveantibiotika ist wegen erheblicher Nebenwirkungen eine höchst anspruchsvolle ärztliche Aufgabe. Vor diesem Hintergrund ist eine Rückbesinnung auf Grundprinzipien der Hygiene im Alltag – auch in der Nahrungszubereitung (Stichwort „Küchenhygiene“) – aber auch in medizinischen Einrichtungen unabdingbar. Hygiene wirkt! Und angemessen einge-

setzt spart sie nachweislich Erregerübertragungen und Infektionen und damit bares Geld.

PD Dr. med. Ursel Heudorf
MRE-Netz Rhein-Main,
Amt für Gesundheit
Frankfurt am Main

E-Mail: Ursel.heudorf@stadt-frankfurt.de

Literatur:

Carling et al. Improved Cleaning of Patient Rooms Using a new Targeting Method. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:385-8.

Goodman EC et al. Impact of environmental Cleaning Intervention on the Presence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant Enterococci on Surfaces in Intensive Care Unit Rooms. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2008 29:593-9.

Datta R et al. Environmental Cleaning Intervention and Risk of Acquiring Multidrug-Resistant Organisms From Prior Room Occupants. *Arch Intern Med.* 2011; 171(6):491-4.

Dancer J et al. Measuring the effect of enhanced cleaning in a UK hospital: a prospective cross-over study. *BMC Med.* 2009 Jun 8;7:28. doi: 10.1186/1741-7015-7-28.

Awad et al. Implementation of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) prevention bundle results in decreased MRSA surgical site infections. *Amer J Surg* 2009; 198: 607-610

Curran et al: Use of a temporary cohort ward as part of an intervention to reduce the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a vascular surgery ward. *J Hosp Infect* 2006; 63: 374-379

Bracco et al. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units *Intensive Care Med* 2007; 33:836-840

Cheng et al. Sequential introduction of single room isolation and hand hygiene campaign in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 263

Marshall et al., Do active surveillance and contact precautions reduce MRSA acquisition? A prospective interrupted time series. *Plos one* 2013