

_Alle Laboruntersuchungen
_Mikrobiologie, Genanalysen
_Alle Kassen und Privat
_Zertifiziert nach ISO 9001 & ISO 14001

LABORS.AT



- _ Bakterien
- _ Antibiotika
- _ Resistenzprüfung,
Antibiogramm
- _ Bakterielle Multiresistenz
Methicillin-resistenter
Staphylococcus aureus,
MRSA
- _ Multiresistente
gramnegative
Stäbchenbakterien,
MRGN
- _ Vancomycin-resistente
Enterokokken,
VRE

BAKTERIELLE MULTIRESISTENZ

LABORS.AT-FORTBILDUNGSAKADEMIE

Labors.at ist das größte medizinisch-diagnostische Labor Österreichs und führt im Rahmen von etwa 2.000.000 Patientenaufträgen ca. 20.000.000 medizinische Analysen pro Jahr durch. Rund 1.500 Arztordnungen und eine Vielzahl von anderen Institutionen haben Labors.at als ihren Laborpartner ausgewählt.

Aufgrund dieser ungewöhnlichen Größe trägt Labors.at eine große Verantwortung für die Qualität der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich. Die Qualität und der sinnvolle Einsatz der Labormedizin hängt nicht nur vom Labor selbst, sondern auch in wesentlichem Ausmaß von den Vorgängen in dessen Umfeld ab.

Um den medizinischen Anforderungen und qualitativen Erwartungen an ein großes Regionallabor gerecht werden zu können, betreibt Labors.at die Labors.at Fortbildungsakademie. Im Rahmen dieser Akademie werden wissenschaftliche Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen mit Workshops organisiert. Außerdem gibt Labors.at auch Fortbildungsbroschüren und praktische Anleitungen heraus.

Die Aktivitäten der Labors.at Fortbildungsakademie sind auf www.labors.at > Fortbildungsakademie zusammengefasst.

Das Labors.at Facharztteam möchte mit der Labors.at Fortbildungsakademie einen Beitrag zum hohen Niveau der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich leisten.

MedR Dr. Johannes Bauer
Univ.-Prof. Dr. Georg Endler
Univ.-Doz. Dr. Markus Exner
Dr. Eva Mühl
Dr. Michael Mühl
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Dr. Sonja Wagner
Dr. Peter M. Winter



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
Bakterien, Antibiotika, Antibiotikaresistenz	6
Was sind Bakterien und wo kommen sie vor?	6
In welcher Form liegt die Erbsubstanz (DNA) bei Bakterien vor?	7
Was versteht man unter dem Begriff „Mikrobiom“?	7
Wie werden Erregernachweise im bakteriologischen Labor durchgeführt?	8
Was sind Antibiotika und wie wirken diese?	10
Was sind Antibiotika-Resistenzen und wie entstehen diese?	12
Warum soll die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika getestet werden?	12
Wann soll die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika getestet werden?	13
Mit welchen Methoden kann man die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika testen?	13
Was sind multiresistente Bakterien (MRE, Multiresistente Erreger)?	14
Umgang mit Patienten mit MRE-Besiedelung oder Infektion in der Arztordination sowie im Alters-/Pflegeheim.	15
In welchen Situationen muss daran gedacht werden, dass bei Patienten eine Besiedelung mit MRE vorliegen könnte? ..	15
Wann soll ein Screening auf eine Besiedelung mit MRE durchgeführt werden?	15
Was ist der Unterschied zwischen Kolonisation (Besiedelung) und Infektion?	15
Was muss in der Arztpraxis beachtet werden, wenn bei Patienten eine Kolonisation oder eine Infektion mit MRE vorliegt?	16
Welche Maßnahmen sind in Alters- und Pflegeheimen zu beachten?	16
Welche hygienischen Anforderungen stellen sich bei der Pflege von MRE-Patienten?	18
Multiresistente Erreger.	20
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA).	20
Wo kommt MRSA mit welcher Häufigkeit vor und wie wird der Erreger übertragen?	20
Welche Relevanz hat MRSA in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?	23
Wann und wie soll ein Screening auf MRSA durchgeführt werden?	23
Wie wird eine MRSA-Eradikation durchgeführt?	23
Welche Erreger gehören zu Gruppe der MRGN und wie werden diese im Labor nachgewiesen?	25
Wo kommen MRGN mit welcher Häufigkeit vor und wie werden die Erreger übertragen?	27
Welche Relevanz haben MRGN in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?	29
Wie soll ein MRGN-Screening durchgeführt werden?	30
Wie wird eine MRGN-Eradikation durchgeführt?	30
Wie erfolgt die mikrobiologische MRGN-Diagnostik?	30
Welche Therapie wird bei einer MRGN-Infektion eingesetzt?	31

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	32
Welche Bedeutung haben Enterokokken als Krankheitserreger und welche Resistenzmechanismen sind bekannt? .	32
Wo kommen VRE mit welcher Häufigkeit vor und wie werden die Erreger übertragen?	33
Welche Relevanz haben VRE in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?	33
Wie werden VRE-Screening und Eradikation durchgeführt?	33
Wie erfolgt die mikrobiologische VRE-Diagnostik?	33
Welche Therapie wird bei einer VRE-Infektion eingesetzt?	33
Referenzen	34

EINLEITUNG

LABORS.AT



Antibiotika werden seit Jahrzehnten zur Behandlung von Infektionserkrankungen eingesetzt und gehören zu den größten Errungenschaften der Medizin.

Entgegen der allgemeinen Auffassung war es nicht A. Fleming, der 1928 die antibakterielle Wirkung von Schimmelpilzen erstmals beschrieben hat, sondern diese Entdeckung ist B. Gosiö und E. Duchesne zuzuschreiben, die ähnliche Beobachtungen bereits Ende des 19. Jahrhunderts publiziert haben. Der erste Einsatz eines antimikrobiellen Wirkstoffes geht auf P. Ehrlich zurück, der 1910 die Wirksamkeit von Arsphenamin zur Behandlung der Syphilis beschrieb. 1935 entdeckte G. Domagk die antimikrobielle Aktivität des Sulfonamid-Farbstoffes Prontosil.

1942 begann mit Penicillin der endgültige Durchbruch der antibiotischen Therapie, dem in den folgenden Jahren Wirkstoffe wie Streptomycin, Chloramphenicol und Tetracyclin folgten. Heute sind von tausenden antimikrobiellen Wirkstoffen knapp 100 im therapeutischen Einsatz.

Dank verbesserter Hygienebedingungen und des Einsatzes von Antibiotika haben bakterielle Infektionskrankheiten wie Lues oder Tuberkulose in den Industriestaaten ihren Schrecken verloren. Millionen von Menschen verdanken diesen Medikamenten ihre Gesundheit.

Die Entwicklung der modernen Medizin, wie z. B. die Transplantationschirurgie, die onkologische Chemotherapie oder die Intensivmedizin, wäre ohne Antibiotika nicht vorstellbar.

Antibiotika sind hochwirksame Medikamente, die in kritischen Situationen lebensrettend wirken. Sie sollten mit entsprechender Sorgfalt und unter Berücksichtigung des aktuellen medizinischen Wissensstandes eingesetzt werden.

Der breite, zu häufige und unkritische Einsatz gibt Bakterien die Möglichkeit Abwehrmechanismen gegen Antibiotika, sog. Antibiotikaresistenzen, zu entwickeln. Weltweit wird eine Zunahme dieser Resistenzen beobachtet. Infektionen mit gegen mehrere Antibiotika resis-

tente Bakterien (multiresistente Erreger, MRE) entwickeln sich zunehmend zu einem Gesundheitsproblem für Mensch und Tier.

Beispiele für einen medizinisch nicht angezeigten, aber immer wieder beobachteten Einsatz von Antibiotika sind

- _ Die Behandlung viraler Infekte mit Antibiotika, obwohl Antibiotika gegen Viren unwirksam sind
- _ Der viel zu häufige Einsatz von Wirkstoffen mit sehr breiten Wirkungsspektren
- _ Eine nicht indizierte oder zu lange prophylaktische Verabreichung (z. B. im chirurgischen Bereich)
- _ Die Behandlung von „Keimen statt Infektionen“ (z. B. Staphylococcus aureus-Kolonisation)
- _ Der Einsatz von Antibiotika in der gewerblichen Tierzucht

Wissenschaftliche Studien zeigen, dass das Risiko an einer Infektion mit einem bestimmten Keim zu versterben wesentlich höher ist, wenn dieser multiresistent ist, d. h. wenn er Resistenzen gegenüber zahlreichen Antibiotika aufweist, als wenn er Antibiotika empfindlich ist.

Es gibt Schätzungen, wonach sich die Zahl der weltweit durch multiresistente Bakterien verursachten Todesfälle von derzeit etwa 700.000 jährlich bis zum Jahr 2050 auf zehn Millionen erhöhen könnte, wenn keinerlei Gegenmaßnahmen getroffen werden. Für Europa würde dies einen Anstieg von jetzt etwa 23.000 auf 400.000 Tote bedeuten. Damit würden dann mehr Menschen an multiresistenten Keimen sterben als an Krebs.

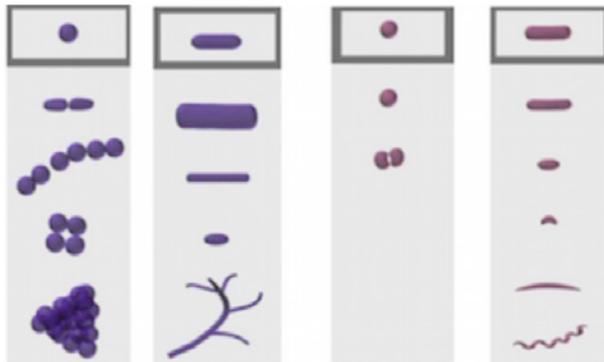
Mit der vorliegenden Broschüre möchten Sie die Autoren über ein zunehmendes Problem im Bereich der Bekämpfung von Infektionskrankheiten, der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen, informieren. Der zurückhaltende und gezielte Einsatz von Antibiotika und der richtige Umgang mit Patienten, die eine Besiedelung bzw. Infektion mit antibiotikaresistenten Bakterien aufweisen, sind unbedingte Notwendigkeiten um eine drohende Katastrophe, nämlich den Verlust der Wirksamkeit einer der wichtigsten Medikamentengruppe, abzuwenden.

BAKTERIEN, ANTIBIOTIKA, ANTIBIOTIKARESISTENZ

WAS SIND BAKTERIEN UND WO KOMMEN SIE VOR?

Bakterien sind einzellige mikroskopisch kleine Organismen (Durchmesser zwischen 0,2–2,0 µm; 1 µm = 1/1000 mm) und zeigen einen für Prokaryonten (zelluläre Lebewesen, die keinen Zellkern besitzen) charakteristischen Zellaufbau.

Als Grundformen lassen sich Kokken, Stäbchen und schraubenförmige Bakterien beschreiben.



Morphologie von Bakterien und Verhalten in der Gramfärbung (Gram-positiv: blau; Gram-negativ: rot)

Die Zellhülle der Bakterien besteht aus der Zytoplasmamembran und der Zellwand; Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum fehlen.

Bakterien unterscheiden sich durch ihre unterschiedliche Anfärbbarkeit mit bestimmten Farbstoffen. Gramfärbungen z. B. von bakterienhaltigen Abstrichen können im mikrobiologischen Labor rasch durchgeführt werden. Infektionen mit gramnegativen und grampositiven Bakterien werden oft mit unterschiedlichen Antibiotika behandelt. Das Ergebnis der Gramfärbung kann zur Entscheidung für eine bestimmte Antibiotikatherapie herangezogen werden, ohne dass der Arzt das Ergebnis der mindestens 24 Stunden dauernden Keimidentifizierung mittels kultureller Erregeranzucht abwarten muss.

Bei Gram-positiven Bakterien besteht die Zellwand aus einem vielschichtigen Mureinsacculus und Lipoteichon-

säuren, während bei Gram-negativen Bakterien nur eine oder wenige Mureinschichten vorhanden sind, welchen eine äußere Membran mit Porinen und Lipopolysacchariden aufgelagert ist. Letztgenannte besitzen eine Reihe von biologischen Eigenschaften, die zur Entstehung eines septischen Schocks führen können.

Säurefeste Bakterien (z. B. Mykobakterien) besitzen Wachse in der Zellhülle.

Weitere Zellwandbestandteile sind Kapseln, Geißeln (Flagellen), Pili, Fimbrien und Sekretionssysteme.

Es gibt auch zellwandlose Formen (z. B. Mykoplasmen) sowie Sporen (Dauerformen mit herabgesetztem Stoffwechsel) – bildende Bakterien (aerob: verschiedene Bacillus Arten und anaerob: verschiedene Clostridium Arten).

Die Bakterienvermehrung erfolgt durch Zweiteilung. Die durchschnittliche Verdopplungszeit schwankt je nach Wachstumsbedingungen und Bakterienspezies zwischen 15 min (Staphylokokken, Enterobakterien) und mehreren Stunden bis Tagen (Mykobakterien). Auf diese Weise können im Falle von schnell wachsenden Bakterien aus einer einzelnen Zelle innerhalb von 24 Stunden Milliarden von Bakterien entstehen.

Bakterien kommen überall (ubiquitär), sowohl in der belebten als auch der unbelebten Umwelt vor, wobei auch extreme Bedingungen (hohe Temperaturen, radioaktive Strahlung, u. a.) von manchen Arten problemlos toleriert werden.

Unter dem Begriff Bakterienflora versteht man die Gesamtheit der einen bestimmten Lebensraum (z. B. den Menschen) besiedelnden Bakterien. Von medizinischem Interesse sind nicht nur krankmachende (pathogene) Bakterien, sondern auch jene die nicht schädlich oder sogar nützlich sind und innere sowie äußere Körperoberflächen besiedeln. Diese früher als Normalflora und heute als Mikrobiom bezeichneten Bakteriengemeinschaften sind in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung geworden.

IN WELCHER FORM LIEGT DIE ERBSUBSTANZ (DNA) BEI BAKTERIEN VOR?

Im Gegensatz zu den Eukaryonten, die einen Zellkern aufweisen, liegt in Bakterien die Erbsubstanz (Bakterienchromosom) als zirkuläre oder lineare doppelsträngige DNA (Desoxyribonucleic acid) ohne Kernmembran im Zytoplasma (Kernäquivalent, Nukleoid) vor. Die Größe kann sehr variabel sein und schwankt zwischen 1.000 kbp (Kilobasenpaare) bei Mykoplasmen und ca. 6.000 kbp bei Escherichia coli.

Viele Bakterien enthalten auch Plasmide, das sind zirkulär-doppelsträngige DNA-Moleküle, deren Größe und Anzahl sehr unterschiedlich sein kann. Die Vermehrung der Plasmide funktioniert unabhängig von der chromosomalen DNA. Bei der Zellteilung werden die vorhandenen Plasmide mit dem Zytoplasma zufällig auf die Tochterzellen verteilt.

Plasmide sind für das Überleben der Bakterien normalerweise nicht erforderlich, jedoch können sie diesen unter ungünstigen Umgebungsbedingungen einen Selektionsvorteil gegenüber Plasmid-freien Bakterien verleihen.

Plasmidgene können nämlich durch ihre Genprodukte unter anderem für die Resistenz gegen Antibiotika, die Produktion von Toxinen (Giftstoffe) und Virulenzfaktoren (bakterielle Eigenschaften, die ihre krankmachende

Wirkung bestimmen) und für die Fähigkeit unter ungewöhnlichen Umgebungsbedingungen zu überleben und zu wachsen, verantwortlich sein.

Im Zusammenhang mit der Resistenzübertragung sind auch Transposons, mobile genetische Elemente, die zwischen DNA-Molekülen (z. B. Plasmid und Bakterienchromosom) „springen“, von Bedeutung.

WAS VERSTEHT MAN UNTER DEM BEGRIFF „MIKROBIOM“?

Der Begriff Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit aller mikrobiellen Gene im menschlichen Organismus, wird aber in weiterem Sinne auch als die Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen verstanden. Unser Organismus dient Milliarden von Bakterien, Pilzen, Parasiten und Viren als Lebensraum.

Mittlerweile bezeichnet man das Mikrobiom als ein eigenständiges Organ, das ein Gewicht von bis zu 1,5 kg aufweist. Schätzungsweise kommen auf eine humane Zelle 10–100 mikrobielle Zellen. Der Mensch besteht daher, was die Anzahl der Zellen betrifft, nur zu maximal 10 % „aus Mensch“. Man ging lange Zeit davon aus, dass etwa 1.000 Bakterienarten den erwachsenen Menschen besiedeln, wobei sich diese überwiegend im Magendarmtrakt finden.

Körperregion	Standortflora (kultureller Nachweis)
Gewebe, Liquor, Blase, Uterus, Tuben, Mittelohr, Nasennebenhöhlen	steril
Haut, unteres Ende der Harnröhre, äußerer Gehörgang, vordere Nasenhöhle	Propionibakterien, koagulasenegative Staphylokokken, Korynebakterien
Mund (Zungen- und Wangenschleimhaut)	vergrünende Streptokokken, Neisserien, Moraxella, Hefen
Zahnfleisch, Tonsillenkrypten	Bacteroides, Fusobakterien, Peptostreptokokken, Aktinomyzeten, Spirochäten
Nasen-, Rachenraum	Mundhöhlenflora; evtl.: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Neisseria meningitidis, Anaerobier, Moraxellen
Ösophagus	Mundhöhlenflora nach Mahlzeiten
Magen	Mundhöhlenflora nach Mahlzeiten
Dünndarm	Oberer Abschnitt steril, unterer Abschnitt Dickdarmflora
Dickdarm	Bacteroides, Eubakterien, anaerobe Kokken, Bifidobakterien, Clostridien, Laktobazillen, Enterokokken, Enterobakterien
Dickdarm während der Stillperiode	Bifidobakterien, Laktobazillen, vergrünende Streptokokken
Vagina pubertär und postmenopausal	Haut- und Dickdarmflora
Vagina im fortpflanzungsfähigen Alter	Laktobazillen, β -hämolyisierende Streptokokken, Hefen, Gardnerella vaginalis, verschiedene Mobiluncus Arten, koagulasenegative Staphylokokken

Basierend auf Untersuchungen mit modernen DNA-Sequenziermethoden geht man heute von einem wesentlich größeren Artenreichtum aus und es gibt Vermutungen, dass mehr als 10.000 verschiedene Arten von Bakterien das Mikrobiom des Menschen prägen. Diese besitzen etwa 8 Millionen Gene, die grundsätzlich in ein Protein übersetzt werden können. Der Mensch selbst besitzt nur etwas mehr als 20.000 Proteine.

Diese Besiedelung mit Mikroorganismen hat oft den Charakter einer mutualistisch-symbiotischen Beziehung. Darunter versteht man das Zusammenleben von Individuen unterschiedlicher Art, das für beide Partner vorteilhaft ist. Menschliche und auch tierische Organismen stellen für Bakterien besonders günstige Lebensbedingungen (konstante Temperatur, Feuchtigkeit und ausreichend Nährstoffe) zur Verfügung.

Neben dem Magendarmtrakt sind auch die äußere Haut sowie die Schleimhäute des Mund-Rachen-Raumes, der oberen Atemwege und der unteren ableitende Harnwege sowie der Geschlechtsorgane von einer Bakterienflora besiedelt.

Das Mikrobiom stellt einen Teil des menschlichen Stoffwechselsystems dar und beeinflusst die Entstehung verschiedener Erkrankungen. Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien die zeigen, dass stoffwechselbedingte (Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen) und das Immunsystem betreffende (entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis, Asthma, Allergien) Erkrankungen sowie auch Funktionen im Bereich des Nervensystems („Darm-Gehirn-Achse“, Verhaltensfunktionen) durch das Mikrobiom wesentlich beeinflusst werden können. Des Weiteren ist auch der Einfluss des Mikrobioms auf Krebserkrankungen des Darmes Gegenstand zahlreicher Studien.

Die Verabreichung eines „gesunden“ Mikrobioms hat sich in Form der Stuhl-Mikrobiom-Transplantation bei schweren Darminfektionen (komplizierte Clostridiodes [vormals Clostridium] difficile-Infektion und pseudomembranöse Colitis) als ein wirksames Therapiekonzept erwiesen. Über die Langzeitauswirkungen dieser Stuhltransplantation gibt es jedoch im Moment noch keine Daten.

Wie schon lange bekannt, ist das Mikrobiom auch eine Quelle endogener (von der eigenen Bakterienbesiedelung

ausgehend) Infektionen wie beispielsweise der sehr häufig vorwiegend bei Frauen vorkommenden Harnwegsinfektion. Auch die Mehrzahl der nosokomialen (im Krankenhaus erworben) Infektionen ist endogenen Ursprungs.

WIE WERDEN ERREGERNACHWEISE IM BAKTERIOLOGISCHEN LABOR DURCHFÜHRT?

Viele Bakterienarten weisen ein sehr hohes Vermehrungspotential auf. Dieses enorm rasche Wachstum ist die Grundlage des kulturellen Erregernachweises aus Materialien wie Abstrichen, Harn oder Stuhl.

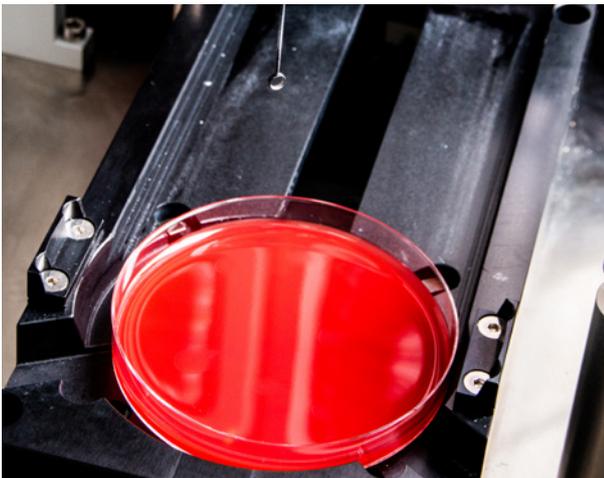
Bakterien gewinnen die zum Leben notwendige Energie durch den Abbau organischen Materials, zumeist von Kohlenhydraten. Dabei unterscheidet man zwischen aerober (Atmung oder respiratorischer Stoffwechsel; Sauerstoff als finaler Elektronenakzeptor) und anaerober (Gärung oder fermentativer Stoffwechsel; organische Stoffe als Elektronenakzeptoren) Energiegewinnung.

Auch die zum Wachstum benötigten atmosphärischen Bedingungen, z. B. aerob (in Anwesenheit von Sauerstoff), anaerob (in Abwesenheit von Sauerstoff) oder mikroaerob (in Anwesenheit geringer Mengen von Sauerstoff) kennzeichnen Bakterienarten und sind somit ebenfalls wichtige Unterscheidungsmerkmale.

Bakterien sind heterotroph, d. h. sie benötigen die Zufuhr bestimmter organischer Stoffe um sich vermehren zu können. Fehlen diese Stoffe in ihrem Umfeld funktioniert der lebensnotwendige Bakterien-eigene Syntheseapparat nicht.

Die Bedingungen (Zusammensetzung von Nährböden, Gestaltung der umgebenden Atmosphäre) unter denen im mikrobiologischen Labor Bakterien kultiviert werden, können variiert werden. Eine Differenzierung unterschiedlicher Bakterienarten erfolgt unter anderem durch ihre Vermehrungsfähigkeit unter unterschiedlichen Kulturbedingungen.

Im Folgenden wird beispielhaft der Nachweis von *Escherichia coli* als Erreger eines Harnwegsinfektes dargestellt.

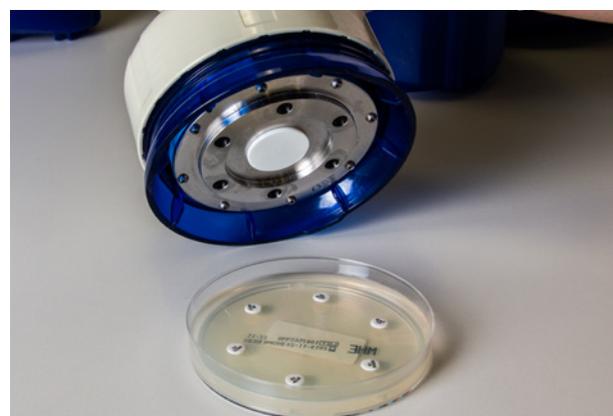


Linkes Bild: Nativer (unbearbeiteter) Harn eines Patienten mit einer Harnwegsinfektion wird mit einer kalibrierten Öse auf einen sog. Indikator Nährboden verteilt. Der Nährboden ist so zusammengesetzt, dass Keime, die häufig Harnwegsinfekte verursachen, in charakteristisch gefärbten Kolonien erscheinen.

Um die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Antibiotika zu untersuchen wird eine Resistenztestung vorgenommen.



Rechtes Bild: Nach Bebrütung des Nährbodens über Nacht unter standardisierten Bedingungen im Inkubator zeigt sich im vorliegenden Fall bakterielles Wachstum in Form rot gefärbter Kolonien von *Escherichia coli*, dem häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen. Die hohe Koloniezahl auf der Primärplatte spricht zusammen mit dem fehlenden Nachweis anderer Bakterien dafür, dass dieser Erreger der Verursacher der Harnwegsinfektion ist.



Links oben: Entnahme von Bakterien aus der ersten Kulturplatte
Links unten: Verteilen der Bakteriensuspension auf einem Universalnährboden

Rechts oben: Herstellung einer standardisierten Bakterien-Suspension
Rechts unten: Aufbringen Antibiotikum-haltiger Blättchen auf den mit der Bakteriensuspension bestrichenen Nährboden

Die Größe der Hemmhöfe wird zur Beurteilung der Empfindlichkeit des untersuchten Erregers gegenüber Antibiotika herangezogen.



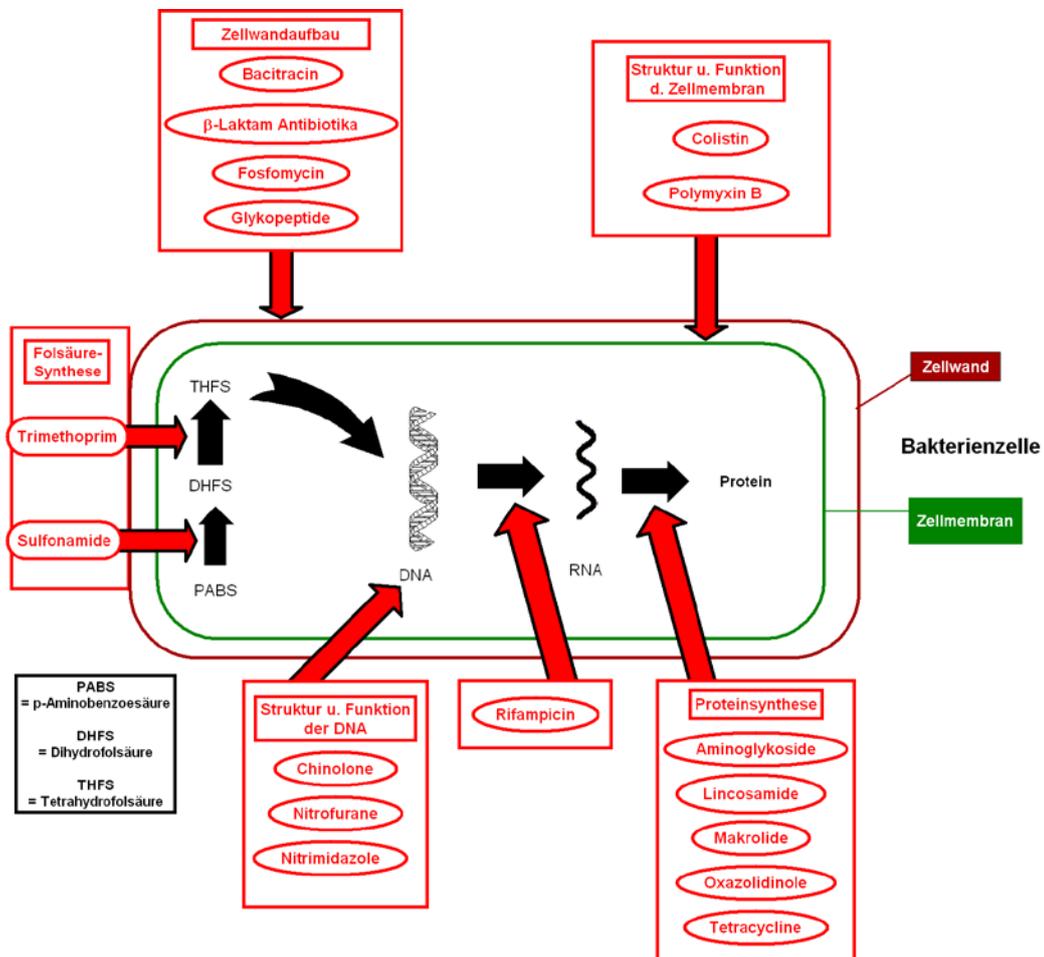
Während einer 16–20 stündigen Inkubation in einem Brutschrank diffundieren die Antibiotika in das Nährmedium und verhindern im Umkreis der Antibiotika-Blättchen das Keimwachstum, wenn der Erreger gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum empfindlich ist. Es entsteht ein Hemmhof um das aufgelegte Antibiotikumblättchen. Der Vergleich von Hemmhofdurchmessern mit den klinischen Grenzwerten des Europäischen Komitees für Antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) zeigt die Empfindlichkeit des vorliegenden Erregers. Im oben dargestellten Beispiel ist der Erreger gegen alle getesteten Antibiotika empfindlich.

Die mittels der oben beschriebenen Resistenzprüfung erhobenen Resultate werden im mikrobiologischen Antibiogramm zusammengefasst.

WAS SIND ANTIBIOTIKA UND WIE WIRKEN DIESE?

Strikt definiert sind Antibiotika von Pilzen oder Bakterien gebildete Stoffwechselprodukte, die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese sogar abtöten. Klassische Antibiotika, wie Penicillin, Tetracyclin oder Streptomycin sind somit Naturprodukte.

Im medizinischen Sprachgebrauch werden allerdings auch synthetisch gewonnene Chemotherapeutika mit antimikrobieller Wirkung als Antibiotika bezeichnet. Wenn auch der Begriff Antibiotika für Wirkstoffe, die gegen bakterielle Infektionserkrankungen eingesetzt werden können, im deutschen Sprachbereich unverändert üblich ist, werden zunehmend auch Begriffe, wie Antinfektiva oder Infektionsheilmittel verwendet.



Gruppenpraxis
 FachärztInnen für Medizinische und
 Chemische Labordiagnostik

Telefon_(01) 260 53-0, Fax_(01) 260 53-500
 Mail_mail@labors.at, www.labors.at



Wien, am 11.11.1111

Aufnahme: 11.11.1111
 Abnahme: 11.11.1111
 Abschlussdatum: 11.11.1111
 Auftrag: 1234567891

Mustermann, Max

Geb. Dat.: 11.11.1111 (M)

Mikrobiologischer Endbefund

Harn

Gesamtkeimzahl 10⁶/ml

Aerobe Kultur

Keim 1 Escherichia coli 3 MRGN 10⁶/ml
 3 MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz oder reduzierter Empfindlichkeit gegen 3 von 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone).
 β-Laktamase mit erweitertem Wirkspektrum nachgewiesen (ESBL)

Antibiogramm	Keim 1
Ampicillin	R
Amoxicillin-Clavulansäure	S
Ampicillin-Sulbactam	(S)
Piperacillin	R
Piperacillin-Tazobactam	(S)
Mecillinam	S
Cefalexin	R
Cefuroxim	R
Cefotaxim	R
Ceftazidim	R
Cefepim	R
Ertapenem	S
Meropenem	S
Ciprofloxacin	R
Gentamicin	S
Amikacin	S
Tobramycin	(S)
Nitrofurantoin	S
Trimethoprim	R

S = sensibel, R = resistent, I = intermediär, N = nicht indiziert, (S) = sensibel (abgeleitet, nicht getestet)
 Das Antibiogramm wurde nach den aktuellen EUCAST-Richtlinien durchgeführt.

Vom Begriff „Antibiotikum“ sind Wirkstoffe gegen Pilze (Antimykotika) und Viren (Virustatika) abzugrenzen.

Antibiotika können das Wachstum von Bakterien auf verschiedene Weise beeinflussen. Es kann zur Bakteriostase (Hemmung der Bakterienvermehrung, z. B. durch Sulfonamide oder Tetracycline) oder zur Bakterizidie (Abtötung der Bakterienzelle, z. B. durch Penicilline oder Aminoglykoside) kommen. Je nach Wirkstoffgruppe kann diese Bakterizidie entweder nur in der Wachstumsphase (Penicilline) oder auch in der Ruhephase (Aminoglykoside) erfolgen. Darüberhinaus ist die Bakterizidie auch konzentrationsabhängig. Auf Basis des Wirkungsmechanismus ist eine Einteilung von Antibiotika möglich. Die wichtigsten Angriffspunkte sind dabei die Bakterienzellwand, die Ribosomen, Nukleinsäuren, Zellmembranen und die Folat-synthese (siehe Abbildung auf S. 10).

WAS SIND ANTIBIOTIKA-RESISTENZEN UND WIE ENTSTEHEN DIESE?

Die Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika kann ein natürliches Phänomen aufgrund einer stets vorhandenen genetisch bedingten Unempfindlichkeit gegen ein bestimmtes Antibiotikum darstellen.

Als mögliche Ursachen kommen das Fehlen der erforderlichen Zielstruktur des Antibiotikums oder Eigenschaften der Zellwand, die ein Antibiotikum am Erreichen der Zielstruktur hindern, in Betracht. Diese Art der Resistenz bezeichnet man auch als natürliche oder primäre Resistenz. Beispiele dafür sind die Resistenz von Enterokokken gegenüber Cephalosporinen, von den verschiedenen Klebsiella-Arten gegenüber Aminopenicillinen oder von den verschiedenen Pseudomonas-Arten gegenüber Tetracyclinen.

Darüberhinaus lässt sich eine erworbene oder sekundäre Resistenz, der im Wesentlichen zwei genetische Mechanismen zugrunde liegen, beschreiben:

- _ Mutation eines Gens, welches in den Wirkungsmechanismus eines Antibiotikums involviert ist. In einer Bakterienpopulation entstehen Mutationen natürlicherweise und rein zufällig mit einer Häufigkeit von 10^{-6} bis 10^{-8} .
- _ Aufnahme von Resistenzgenen von anderen Bakterien: Diese ist durch Transformation (Aufnahme freier DNA aus der Umgebung), Transduktion (Übertragung von DNA durch Bakterienviren) oder durch Konjugation

(Kontakt zwischen Bakterien mittels Sexpili mit nachfolgender Übertragung von zumeist Plasmid-gebundenen Resistenzgenen) möglich.

Aus biochemischer Sicht entstehen Resistenzen durch:

- _ Produktion Antibiotika-inaktivierender Enzyme (Penicillinasen oder Betalactamasen, bei Staphylokokken und Enterobakterien)
- _ Modifikation des Angriffspunktes (Veränderung der Penicillin-Bindeproteine bei MRSA)
- _ Entstehen einer Undurchlässigkeit der Zellwand durch veränderte Porine (Carbapenemresistenz bei Pseudomonas aeruginosa)
- _ Ausscheidung des Antibiotikums durch aktiven Transport (Efflux; Tetracyclinresistenz bei Staphylokokken und Enterobakterien).

Unter normalen Bedingungen verschwinden die oben beschriebenen Mutanten wieder, da ihre Mutationen keinen Vorteil gegenüber den „normalen“ Vertretern ihrer Gattung bieten. Wenn die Mutation aber einen Überlebensvorteil bietet – etwa während einer Antibiotikabehandlung, bei der empfindliche Bakterien absterben und resistente überleben – setzen sich diese durch, d. h. sie werden selektioniert.

Während die natürliche Resistenz ein dauerhaftes und daher vorhersagbares Merkmal einer Bakterienart ist, ist die erworbene Resistenz nicht vorhersehbar und macht somit im Falle eines Erregernachweises im Rahmen einer Infektion die Durchführung einer Empfindlichkeitsprüfung notwendig.

WARUM SOLL DIE EMPFINDLICHKEIT VON BAKTERIEN GEGENÜBER ANTIBIOTIKA GETESTET WERDEN?

Ziel der Empfindlichkeitsprüfung (Antibiogramm) ist die Bestimmung des Resistenzverhaltens von Mikroorganismen, die eine Erkrankung verursachen. Diese Information ist eine wichtige Hilfe bei der Wahl eines geeigneten Wirkstoffes zur antiinfektiösen Therapie.

Dabei geht es einerseits darum für den individuellen Patienten die optimale Therapie zu finden und andererseits ist es das Ziel, epidemiologische Daten über die Resistenzentwicklung zu sammeln, und dadurch die empirische Therapie an die aktuelle Resistenzsituation anzupassen.

WANN SOLL DIE EMPFINDLICHKEIT VON BAKTERIEN GEGENÜBER ANTIBIOTIKA GETESTET WERDEN?

Grundsätzlich soll die Empfindlichkeitsprüfung nur bei Keimen durchgeführt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit als Infektionserreger anzusehen sind und deren Empfindlichkeit nicht vorhersehbar ist.

Eine Empfindlichkeitsprüfung soll in der Regel nicht durchgeführt werden, wenn bei der Keimidentifizierung nur Keime der Normalflora gefunden werden. Das bedeutet jedoch nicht, dass diese in speziellen Fällen nicht doch auch von krankheitsursächlicher Relevanz sein können. Ein gutes Beispiel dafür ist der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis*, der als Bestandteil der Hautflora in vielen Proben als Kontamination vorkommt aber genauso gut ein häufiger Erreger einer mit intravenösen Kathetern assoziierten Infektion oder von Infektionen künstlicher Gelenke sein kann.

MIT WELCHEN METHODEN KANN MAN DIE EMPFINDLICHKEIT VON BAKTERIEN GEGENÜBER ANTIBIOTIKA TESTEN?

Die meisten Methoden sind wachstumsbasiert; dabei wird die zu prüfende Bakterienkultur mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Antibiotikums inkubiert und das Ausmaß der Wachstumshemmung nach einer definierten Zeit abgelesen. Da das Resultat stark von den Testbedingungen abhängig ist, ist die Verwendung von standardisierten Methoden unumgänglich. Seit einigen Jahren gibt es europäische Standards (EUCAST) nach deren Richtlinien die Resistenztestung durchgeführt werden sollte. Strikte Qualitätskontrollen sind ebenfalls eine unabdingbare Voraussetzung für valide Ergebnisse.

Die Grundgröße zur Messung der Empfindlichkeit von Bakterien beruht auf der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK).

Die Bestimmung der MHK mittels Bouillonverdünnung ist das klassische Verfahren der Empfindlichkeitsprüfung. Dazu stellt man eine geometrische Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Antibiotikums in einem flüssigen Nährmedium her, wobei dann alle Verdünnungsstufen mit einer definierten Erregermenge beimpft und anschließend bebrütet werden. Erregerwachstum wird über die Trübung des Mediums nachge-

wiesen. Die niedrigste Konzentration des Antibiotikums, die zur Wachstumshemmung führt, wird als minimale Hemmkonzentration (in mg/l) angegeben.

Die Bouillonverdünnung kann in Röhrchen (Makrodilution) oder im verkleinerten Maßstab in Mikrotiterplatten (Mikrodilution) durchgeführt werden. Die Miniatursierung erlaubt eine Automatisierung dieses Verfahrens mit maschineller Beimpfung vorgefertigter Teststreifen, Inkubation in einem geschlossenen System und photometrischer Messung des Wachstums. Die Auswertung erfolgt dann EDV gestützt und mit Hilfe von Expertensystemen.

Neben der direkten Bestimmung der MHK ist die Empfindlichkeitsprüfung mittels Agardiffusionstest ein routinemäßig sehr häufig angewendetes Verfahren. Bei diesem Verfahren wird der Testkeim auf ein festes Kulturmedium aufgebracht und anschließend werden Antibiotikum-haltige Filterpapierblättchen aufgelegt (siehe Seite 9).

Während der Bebrütung diffundiert das Antibiotikum aus dem Filterpapier in den Agar, wodurch sich ein Konzentrationsgefälle des Wirkstoffes ergibt. Bei Wachstumshemmung zeigt sich um das Testblättchen eine wachstumsfreie Zone, die als Hemmhof bezeichnet wird. Im Randbereich des Hemmhofs entspricht die Konzentration des Antibiotikums im Agar der minimalen Hemmkonzentration; es korreliert also die MHK mit der Größe des Hemmhofdurchmessers. Durch Untersuchung vieler hunderter Bakterienstämme lässt sich eine Korrelation zwischen MHK und Hemmhofdurchmesser darstellen, womit schlussendlich die Größe des Hemmhofdurchmessers genauso wie die MHK interpretiert werden kann.

Um MHK Werte in klinisch brauchbarer Art und Weise zu interpretieren, ist die Definition entsprechender Grenzwerte („breakpoints“) erforderlich. Grenzwerte resultieren aus einer Vielzahl von Daten, wie MHK-Verteilungen, Resistenzdaten und Mechanismen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Wirkstoffes sowie den Ergebnissen klinischer Studien.

Diese Grenzwerte werden schlussendlich zur Einordnung der Bakterien, die von Patienten isoliert und im Labor kultiviert wurden, in die Kategorien sensibel, intermediär oder resistent herangezogen. Ziel ist es dabei diese klinischen Grenzwerte mit der Wirksamkeit des Antibiotikums in der Behandlung von Infektionen zu korrelieren.

Seit 2019 gelten die folgenden von EUCAST definierten Kriterien:

S = Sensibel bei Standard-Dosierung (susceptible, standard dosing regimen); hohe Wahrscheinlichkeit eines klinischen Erfolges bei Anwendung der Standard-Dosierung.

I = Sensibel bei erhöhter Exposition (susceptible, increased exposure); hohe Wahrscheinlichkeit eines klinischen Erfolges bei erhöhter Exposition des Keimes gegenüber dem betreffenden Antibiotikum durch Anpassung der Dosierung oder Verabreichungsart (z. B. iv statt oral) oder aufgrund hoher Wirkstoffspiegel am Infektionsort (Konzentration eines Wirkstoffes z. B. im Harn, Galle oder lymphatischem Gewebe).

R = Resistent; hohe Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens selbst bei erhöhter Exposition.

Alle drei klinischen Bewertungskriterien beziehen sich **ausschließlich** auf die Exposition des Erregers gegenüber dem getesteten Wirkstoff.

Die Exposition hängt von der Art der Verabreichung, der Dosis, dem Dosierungsintervall, der Infusionsdauer eines Wirkstoffes und von pharmakokinetischen Parametern wie der Gewebeverteilung, Ausscheidung und dem Metabolismus ab, welche die Spiegel am Infektionsort und damit die Wirkung auf den Erreger beeinflussen.

Die mit den Kategorien S, I und R verknüpften Dosierungen sind unter folgendem Link aufrufbar: www.bit.ly/32TEXVf

Neben den wachstumsbasierten Tests zum Nachweis der Resistenz spielt der Nachweis von Resistenzgenen eine zunehmende Rolle. Solche Tests kommen beispielsweise zum Nachweis von multiresistenten Erregern (MRSA oder Carbapenemase-bildende Enterobakterien) zur Anwendung und ermöglichen Ergebnisse innerhalb sehr kurzer Zeit.

WAS SIND MULTIRESISTENTE BAKTERIEN (MRE, MULTIRESISTENTE ERREGER)?

Multiresistente Erreger (MRE) sind Bakterien, welche gegen die meisten Antibiotika unempfindlich sind. In den vergangenen Jahrzehnten standen dabei vorwiegend Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA) im Mittelpunkt der Betrachtung.

In den letzten Jahren lässt sich jedoch weltweit eine deutliche Zunahme von multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) aufgrund des Auftretens und der raschen Verbreitung immer neuer Resistenzgene beobachten. Zu den wichtigsten MRGN zählen Enterobakterien wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* sowie *Pseudomonas aeruginosa* und der *Acinetobacter baumannii*-Komplex. Auch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) gewinnen an Bedeutung.

Während MRE über lange Zeit hauptsächlich als ein Problem des Krankenhauses wahrgenommen wurden, sind nun auch Pflegeeinrichtungen und der niedergelassene Bereich zunehmend mit dieser Problematik konfrontiert.

Die Erkennung und Klassifikation multiresistenter Erreger im diagnostischen Labor erfordert die detaillierte Kenntnis aktueller Richtlinien und der spezifischen Methodik sowie praktische Erfahrung. Besonders um die Übertragung multiresistenter Erreger in Einrichtungen des Gesundheitssystems zielgerichtet verhindern zu können, ist hierbei der Zeitfaktor maßgeblich. Die Beschleunigung der Diagnostik wird nur durch die Anwendung von zertifizierten Spezialtests und selektiven Indikator Nährböden ermöglicht.

Durch die Anwendung moderner Techniken im Mikrobiologielabor von Labors.at können im Falle von Screeninguntersuchungen bzw. bei einem im Antibiogramm auftretenden Verdacht auf eingeschränkte Empfindlichkeit Multiresistenzen besonders zeitnah (innerhalb 24 Stunden) identifiziert werden.

UMGANG MIT PATIENTEN MIT MRE-BESIEDELUNG ODER INFEKTION IN DER ARZTORDINATION SOWIE IM ALTERS-/PFLEGEHEIM

IN WELCHEN SITUATIONEN MUSS DARAN GEDACHT WERDEN, DASS BEI PATIENTEN EINE BESIEDELUNG MIT MRE VORLIEGEN KÖNNTE?

Folgende Risikofaktoren für eine Besiedelung mit MRE sind bekannt:

- _ MRE-Nachweis zu einem früheren Zeitpunkt (auch bei länger zurückliegendem positivem Befund)
- _ Kurz zurückliegende bzw. längere stationäre Aufenthalte
- _ Häufige Kontakte zu Einrichtungen des Gesundheitssystems
- _ Invasive (die Körperoberfläche durchdringende) Eingriffe
- _ Antibiotikatherapien
- _ Altersextreme
- _ Gleichzeitiges Auftreten verschiedener Erkrankungen
- _ Chronische Grundkrankheiten
- _ Immunschwäche
- _ Kontakt mit Patienten aus Ländern mit hoher Rate an multiresistenten Erregern (z. B. Süd- und Südost-Europa, Mittlerer und Naher Osten, Nordafrika, ...)

Folgende besondere Risikofaktoren für eine Besiedelung mit einem speziellen MRE, dem MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus) sind bekannt:

- _ MRSA-Nachweis zu einem früheren Zeitpunkt (auch bei länger zurückliegendem positiven Befund)
- _ Gemeinsamer Krankenhausaufenthalt mit einem MRSA-Träger oder mit anderen Kontaktpersonen mit Risikofaktoren (siehe untenstehend) bei Gefahr einer Kontakt- oder aerogenen Übertragung
- _ Längerer (mind. 4-tägiger) stationärer Aufenthalt oder wiederholte Krankenhausaufenthalte
- _ Längerer Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung

- _ Lange oder häufige Antibiotika-Therapien
- _ Patienten mit mindestens zwei der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - _ Liegende Katheter (z. B. Harnableitung oder PEG-Sonde)
 - _ Dialysepflicht
 - _ Tracheostoma
 - _ Chronische Wunden/diabetischer Fuß/Gangrän/tiefe Weichteilinfektionen
 - _ Brandverletzungen
 - _ Abszesse/Furunkulose
 - _ Chronische Pflegebedürftigkeit

WANN SOLL EIN SCREENING AUF EINE BESIEDELUNG MIT MRE DURCHFÜHRT WERDEN?

Ein Screening auf eine Besiedelung mit MRE sollte in Erwägung gezogen werden:

- _ Wenn die potentiell besiedelte Person als Streuquelle die Keime auf geschwächte Personen übertragen kann, vor allem bei Krankenhauspatienten und Bewohnern von Pflegeheimen
- _ Bei Verdacht auf eine Besiedelung mit MRSA unter dem Gesichtspunkt einer vorbeugenden Sanierung.

WAS IST DER UNTERSCHIED ZWISCHEN KOLONISATION (BESIEDELUNG) UND INFEKTION?

Kolonisation bedeutet, dass sich ein potentiell pathogener (krankmachender) Keim (z. B. MRSA) auf der Haut oder Schleimhaut zwar vermehrt aber diese Barriere nicht durchbricht und somit keine Erkrankung verursacht.

Als Infektion bezeichnet man hingegen das Eindringen von Mikroorganismen in einen Organismus sowie deren

Absiedelung und unkontrollierte Vermehrung. Pathogenität (potentielle Fähigkeit Erkrankungen zu verursachen) und Virulenz (Ausprägung der pathogenen Potenz, Infektionskraft) eines Erregers bestimmen das Ausmaß der Erkrankung, wobei nicht jede Infektion auch zum Ausbruch von Symptomen und damit zu einer Erkrankung führen muss.

WAS MUSS IN DER ARZTPRAXIS BEACHTET WERDEN, WENN BEI PATIENTEN EINE KOLONISATION ODER EINE INFEKTION MIT MRE VORLIEGT?

In der Arztpraxis ist in Hinblick auf die zu setzenden Maßnahmen eine Differenzierung zwischen den verschiedenen MRE nicht erforderlich. Aus hygienischer Sicht besteht auch kein Unterschied ob es sich lediglich um eine Besiedelung oder um eine Infektion handelt. Infektionen sind zumeist auch mit einer Besiedelung vergesellschaftet. Entscheidend ist die Lokalisation der Infektion/Kolonisation und das damit verbundene Potential zur Streuung und Übertragung.

So ist zu beachten, dass bei MRSA primär die Nase und der Rachenraum besiedelt sind, während dies bei MRGN und VRE nur fallweise zutrifft; bei diesen Keimen stellt der Darm das wesentliche Reservoir dar.

Nach Umfragen in der BRD sind 0,3–1 % der Patienten in Arztpraxen mit MRSA besiedelt. Deswegen müssen alle Mitarbeiter informiert und im Umgang mit MRSA und anderen MRE geschult sein. In der Arztpraxis ist die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Einhaltung folgender **guter Standardhygienemaßnahmen** gering:

- _ Hygienische Händedesinfektion, siehe Abbildung auf Seite 17: WHO-Initiative „Die 5 Momente der Händehygiene“
- _ Wischdesinfektion von häufig mit den Händen berührten Flächen, vor allem in der Patientenumgebung
- _ Tragen von Einmalhandschuhen bei Untersuchungen und Pflegetätigkeiten
- _ Tragen von Schutzkittel und Mundschutz bei Manipulationen an besiedelten Regionen, die mit der Gefahr einer Aerosolbildung einhergehen (z. B. Verbandwechsel)
- _ Nachfolgende Wischdesinfektion der Kontaktflächen nach dem Toilettenbesuch eines mit MRE besiedelten

oder infizierten Patienten; wie bei Patienten mit infektiöser Enteritis

- _ Durchführung von Flächendesinfektion, Behandlung von Untersuchungsgeräten, Wäscheaufbereitung und Abfallentsorgung nach dem für die Praxis gültigen Hygieneplan
- _ Hausbesuche: Tragen von Einmalkitteln und Einmalhandschuhen; Kittel und Handschuhe werden im Hausmüll entsorgt; Händedesinfektion vor dem Verlassen der Wohnung
- _ Gewisse Absonderung von MRE-Trägern im Wartezimmer.

Ob es unbedingt erforderlich ist Träger von MRE nicht in das Wartezimmer zu lassen oder nur am Ende der Ordinationszeit zu behandeln wird in diversen Richtlinien nicht einheitlich gesehen. Wenn auch MRE-Träger in ihren sozialen Kontakten nicht eingeschränkt werden dürfen, ist die Situation in der Praxis nicht mit jener des Alltags gleichzusetzen. Alleine schon um die Verunsicherung von anderen Patienten zu vermeiden, spricht einiges für eine gewisse Absonderung von MRE-Trägern. Zweifellos ist es aber am wichtigsten Kontaminationen und damit Übertragungsriskien im unmittelbaren Untersuchungs- und Behandlungsbereich zu verhindern.

Bei der Überweisung in eine andere Arztpraxis, ein Krankenhaus, Pflegeheim oder bei der Durchführung eines Transportes muss die übernehmende Einrichtung über den Status des Patienten informiert werden.

WELCHE MASSNAHMEN SIND IN ALTERS- UND PFLEGEHEIMEN ZU BEACHTEN?

Im Umgang mit Patienten, die eine Besiedelung oder eine Infektion mit 3 MRGN-Keimen (siehe Seite 26) sowie VRE (siehe Seite 32) aufweisen, sind keine über gute Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16) hinausgehenden Maßnahmen erforderlich.

Eine Isolierung von Patienten mit 3 MRGN oder VRE in Alters- und Pflegeheimen ist nicht notwendig. Auch im Krankenhaus erfolgt eine Isolierung nur in Risikobereichen in denen Patienten mit einer erhöhten Infektanfälligkeit behandelt werden (z. B. Intensivstationen, hämato-onkologische Abteilung, Dialyse oder Transplantationseinheiten).

Your 5 Moments for Hand Hygiene



1	BEFORE TOUCHING A PATIENT	WHEN?	Clean your hands before touching a patient when approaching him/her.
		WHY?	To protect the patient against harmful germs carried on your hands.
2	BEFORE CLEAN/ ASEPTIC PROCEDURE	WHEN?	Clean your hands immediately before performing a clean/aseptic procedure.
		WHY?	To protect the patient against harmful germs, including the patient's own, from entering his/her body.
3	AFTER BODY FLUID EXPOSURE RISK	WHEN?	Clean your hands immediately after an exposure risk to body fluids (and after glove removal).
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.
4	AFTER TOUCHING A PATIENT	WHEN?	Clean your hands after touching a patient and her/his immediate surroundings, when leaving the patient's side.
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.
5	AFTER TOUCHING PATIENT SURROUNDINGS	WHEN?	Clean your hands after touching any object or furniture in the patient's immediate surroundings, when leaving – even if the patient has not been touched.
		WHY?	To protect yourself and the health-care environment from harmful patient germs.



World Health Organization

Patient Safety

A World Alliance for Safer Health Care

SAVE LIVES
Clean Your Hands

Bei mit MRSA oder 4 MRGN infizierten oder kolonisierten Patienten werden jedoch über die auf S.16 beschriebenen guten Standardhygienemaßnahmen hinausgehende zusätzliche Vorkehrungen empfohlen:

- _ Unterbringung im Einzelzimmer ist empfehlenswert
- _ Mitbewohner im Mehrbettzimmer dürfen keine offenen Wunden, Katheter, Sonden, Tracheostoma oder sonstige Stomata haben
- _ Mitbewohner im Mehrbettzimmer dürfen nicht immungeschwächt sein oder antibiotisch behandelt werden

Eine Kohorten-Isolierung, also eine Zusammenfassung von Patienten, die mit dem gleichen Keim infiziert oder kolonisiert sind, ist möglich. Um eine Übertragung der Glykopeptid-Resistenz auf MRSA zu vermeiden dürfen keinesfalls Patienten mit VRE und Patienten mit MRSA ein Zimmer teilen.

MRE-positive Patienten dürfen nicht stigmatisiert werden. Eine möglichst vollständige Eingliederung dieser Menschen in die Heimgemeinschaft ist auf jeden Fall anzustreben um eine Isolierung und Vereinsamung dieser Bewohner zu verhindern.

Aus diesen Gründen sollen Zimmer mit MRE-Patienten auch nicht sichtbar gekennzeichnet werden. Jedoch müssen alle Mitarbeiter inklusive Reinigungs- und Hilfskräften sowie Physiotherapeuten und sämtliche Konsiliardienste informiert sein.

Eine Besiedelung mit MRE ist kein Grund soziale Kontakte einzuschränken. Besuche sollen uneingeschränkt möglich sein und es spricht auch nichts gegen die Teilnahme an sozialen Aktivitäten und gemeinsamen Mahlzeiten. Zuvor sollten sich MRE-Träger immer die Hände desinfizieren und offene Wunden oder andere Austrittsöffnungen sollten keimdicht verbunden werden.

Um die Ausbreitung von MRE speziell in Alters- und Pflegeheimen zu verhindern sollen einerseits Hygienemaßnahmen konsequent umgesetzt und andererseits Antibiotika nur gezielt und sparsam eingesetzt werden um den Selektionsdruck für MRE zu reduzieren.

Patienten in Krankenhäusern tragen ein erhöhtes Risiko einer MRE-Besiedelung. Bei Verlegung von Patienten aus Krankenhäusern in Pflegeheime besteht somit die Gefahr, dass MRE „mitverlegt“ werden. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sollten daher am besten schon

im Krankenhaus durchgeführt werden. Pflegeheime dürfen nach derzeitiger österreichischer Rechtslage die Aufnahme von Personen, die mit MRE besiedelt oder infiziert sind, nicht verweigern. Beim Transport von MRSA besiedelten oder infizierten Patienten ist zu beachten:

- _ Sorgfältige Waschung
- _ Frische Kleidung
- _ Bestehende Läsionen dicht verbinden
- _ Gesichtsmaske bei Besiedelung der Atemwege

WELCHE HYGIENISCHEN ANFORDERUNGEN STELLEN SICH BEI DER PFLEGE VON MRE-PATIENTEN?

Die Beachtung folgender hygienischer Vorschriften ist wesentlich um die Ausbreitung von MRE zu vermeiden.

- _ Ärzte, Pfleger, Reinigungskräfte, Mitbewohner und Besucher müssen stets vor Verlassen des Zimmers eine hygienische Händedesinfektion durchführen.
- _ MRE-Pflege sollte nur von geschultem und gesundem Personal durchgeführt werden, da Pflegepersonen mit Hauterkrankungen oder unter antibiotischer oder immunsuppressiver Therapie ein höheres Risiko haben zu chronischen Trägern zu werden.
- _ Bei der Pflege, Bandwechsel, sonstigen Tätigkeiten mit Körperkontakt und beim Bettenmachen muss ein Schutzkittel getragen werden. Ein Mundschutz muss bei allen Tätigkeiten, die mit der Bildung von Aerosolen einhergehen, wie z. B. Tracheostomapflege oder Absaugung getragen werden.
- _ Sämtliche horizontalen patientennahen Flächen und vor allem auch der Sanitärbereich sollen täglich mit einem Flächendesinfektionsmittel desinfiziert werden. Dafür müssen entweder Einmaltücher verwendet werden oder gesonderte Putzutensilien, die im Patientenzimmer verbleiben.
- _ Pflegehilfsmittel, Instrumente und Geschirr sind im Zimmer zu sammeln und ohne Zwischenlagerung einer desinfizierenden Aufbereitung zuzuführen.
- _ Gebrauchsgegenstände sollen Bewohner-gebunden verwendet und im Zimmer belassen werden. Während einer Sanierung ist eine tägliche Desinfektion erforderlich. Für das Krankenzimmer sollen gesonderte Putzutensilien verwendet werden oder das Zimmer wird als letztes gereinigt. In beiden Fällen ist ein anschließendes desinfizierendes Waschen der Utensilien erforderlich.

_ Wenn möglich sollten MRSA/4-MRGN-Bewohner/ Patienten zuletzt versorgt werden, jedoch dürfen dem nicht die Bedürfnisse der zu pflegenden Menschen entgegenstehen und zu deren Vernachlässigung führen.

_ In Krankenhäusern durchgeführte Studien zeigten leider immer wieder Mängel in der Betreuung von MRE-Patienten auf (mangelhafte Führung der Krankengeschichte, unvollständige Aufzeichnungen von Vitalfunktionen, vermehrte Zwischenfälle etc.).

_ Eine kompetente Einschulung aller Mitarbeiter, die Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl von Pflegekräften sowie die Erstellung von Hygieneplänen, die an die konkreten Bedürfnisse der Einrichtung angepasst sind, zählen zu den tragenden Elementen in der Prävention der Verbreitung von MRE.

_ Gute Standardhygienemaßnahmen sind einzuhalten (siehe Seite 16), damit Kreuzkontaminationen und Übertragungen hintangehalten werden können; es ist stets von einer unbekanntem Zahl von MRE-Trägern auszugehen.

Nur eine Kombination entsprechender und situationsangepasster Hygienemaßnahmen, die aber auch das Wohl des individuell betroffenen Patienten im Auge haben müssen und damit weder überschießend noch zu salopp gehandhabt werden dürfen, in Kombination mit einer vernünftigen Antibiotikapolitik werden das an sich schon weit fortgeschrittene epidemische Auftreten von MRE einigermaßen in Grenzen halten können.

MULTIRESISTENTE ERREGER

METHICILLIN-RESISTENTER STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA)

Wo kommt MRSA mit welcher Häufigkeit vor und wie wird der Erreger übertragen?

Staphylococcus aureus (SA) ist Bestandteil der normalen Haut- und Schleimhautflora des Menschen, wobei vor allem die Nasenschleimhaut und der Rachen besiedelt sind. In der großen Mehrzahl der Fälle erfolgt diese Besiedelung durch Methicillin sensible SA (MSSA).

In der allgemeinen Bevölkerung sind etwa 30 % der Menschen persistierend (andauernd) oder intermittierend (vorübergehend) mit Staphylococcus aureus (SA) kolonisiert. Trägerraten von bis zu 50 % findet man bei Personen mit Diabetes, Dialyse, HIV-Infektion, Leberzirrhose, Hautinfektionen und Fettleibigkeit.

Ein Trägerstatus ist nicht mit einer Erkrankung gleichzusetzen, ist aber mit einem erhöhten Risiko verbunden, dass SA unter bestimmten Umständen eine Infektion verursachen:

- _ Verletzungen
- _ Invasive Eingriffe
- _ Allgemeine Reduktion der Abwehrkräfte

Es finden sich dann Infektionen wie

- _ Wundinfektionen
- _ Abszesse oder Furunkel
- _ Katheter- oder Gelenkstransplantat-assoziierte Infektionen

Man kann davon ausgehen, dass etwa 30–40 % der Träger eine Infektion entwickeln.

SA-Infektionen werden seit vielen Jahren erfolgreich mit Antibiotika behandelt, die eine bestimmte chemische Struktur, den Betalactamring, aufweisen. Zu dieser Antibiotikagruppe gehören Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme.

In zunehmendem Ausmaß finden SA Besiedelungen aber auch durch MRSA statt. Die Resistenz von SA gegenüber β -Lactam Antibiotika ist genau erforscht. SA benötigt für den Aufbau der Zellwand ein bestimmtes Protein, eine Transpeptidase. Binden β -Lactam-Antibiotika an diese Peptidase wird der Zellwandaufbau blockiert und die Bakterien können sich nicht mehr vermehren wodurch die Bakterienpopulation untergeht.

MRSA besitzen im Vergleich zu MSSA ein zusätzliches genetisches Element, das *mecA*-Gen. Die Anwesenheit dieses Gens führt dazu, dass ein Penicillin-Bindeprotein (PBP-2a, Transpeptidase) gebildet wird, an das β -Lactam-Antibiotika mit Ausnahmen von Ceftarolin und Ceftobiprol, nicht mehr ausreichend binden können. Mit dem Verlust ihrer Bindungsmöglichkeit an die modifizierte Transpeptidase der Bakterien verlieren β -Lactam-Antibiotika ihre Wirkung. Die Bakterien, welche die modifizierte Transpeptidase herstellen, sind daher resistent und vermehren sich ungehindert auch unter einer Therapie mit β -Lactam Antibiotika.

DNA-Abschnitte können auch von Bakterium zu Bakterium übertragen werden. So ist z. B. das *mecA*-Gen Teil einer mobilen genetischen Kasette (SCC*mec* = Staphylokokken chromosomale Kasette *mec*). Diese Kasette gehört nicht zum originären SA-Genom, sondern wurde von *S. sciuri*, einer Koagulase-negativen Staphylokokken-Art, erworben. Mobile genetische Elemente sind DNA-Abschnitte, die durch eine besondere Form der Rekombination innerhalb eines Replikons (z. B. einem Chromosom) oder von einem auf ein anderes Replikon (z. B. vom Chromosom auf ein Plasmid) übertragen werden können.

Aus epidemiologischer Sicht unterscheidet man drei Typen von MRSA:

HCA (health care associated)-MRSA

HCA-MRSA findet sich hauptsächlich in Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen.

Dies ist der klassische MRSA und befällt (Kolonisation, schwere Infektion) vorwiegend

- _Ältere und geschwächte Patienten
- _Intensivpatienten
- _Menschen in Pflege- und anderen Langzeiteinrichtungen
- _Chronisch Kranke

Zu den häufigen Infektionen gehören

- _ Postoperative Wundinfektionen
- _ Infektionen bestehender Läsionen (z. B. Ulcus cruris)
- _ Katheter assoziierte Infektionen
- _ Septikämien
- _ Nosokomiale Pneumonien

Dieser Typ von MRSA ist meist multiresistent und daher oft auch gegen andere Staphylokokken-wirksame Antibiotika, wie Makrolide, Clindamycin, Trimethoprim, Doxycyclin, Fosfomycin, Rifampicin oder Fluorchinolone resistent.

Die meisten Stämme können dem SCC*mec* Typ 1 und PFGE („pulsed field gel electrophoresis“) – Typ USA 100/200 zugeordnet werden. Weiters sind diese Stämme PVL (Panton Valentine-Leukozidin, ein Virulenzfaktor) negativ, replizieren relativ langsam und sind in der Regel nicht virulenter als MSSA.

CA (community aquired)-MRSA

CA-MRSA findet sich derzeit noch vorwiegend außerhalb des Krankenhauses. Risikofaktoren für Infektionen sind

- _ Enge Menschenansammlungen (Militärdienst, Schiffsbesatzungen etc.)
- _ Sport
- _ Fitnesscenter
- _ Sauna-Clubs
- _ Drogenabusus
- _ Piercing und Tattoos

Die Übertragung erfolgt direkt über

- _ Die Hände
- _ Hautschürfungen
- _ Intimkontakte

aber auch indirekt über

- _ Kleider
- _ Sportausrüstungen

- _ Sportgeräte
- _ Bettwäsche

CA-MRSA-Infektionen treten bei an sich gesunden Menschen auf:

- _ Sportler (Kontaktsportarten)
- _ Gefängnisinsassen
- _ Soldaten
- _ HIV-positive Personen
- _ Männliche Homosexuelle

An Erkrankungen finden sich

- _ Haut- und Weichteilinfektionen
- _ Nekrotisierende Pneumonie mit hoher Letalität
- _ Toxic-shock Syndrom

In den USA finden sich diese Stämme bei bis zu 70 % der Isolate von außerhalb des Krankenhauses erworbenen Haut- und Weichteilinfektionen. Initial wiesen diese Stämme meist nur eine Resistenz gegenüber Betalactam-Antibiotika auf, zunehmend findet sich jedoch ein Trend zur Multiresistenz. Diese Stämme gehören hauptsächlich den SCC*mec* Typ 4 und 5 sowie PFGE Typ USA 300/400 an. Darüberhinaus sind sie oft PVL positiv und zeichnen sich durch rasches Wachstum und ein virulenteres Verhalten als MSSA aus.

LA (livestock-associated)-MRSA

Seit ca. 2004 wird zunehmend über MRSA-kolonisierte landwirtschaftliche Nutztiere und damit im Zusammenhang stehende Kolonisation und Infektionen beim Menschen berichtet. LA-MRSA wird vornehmlich dem Sequenztyp ST398 zugeordnet.

Untersuchungen in Deutschland zeigten 2009 vor allem bei Schweinen (50–70 %) und bei Mastkälbern (35,1 %) eine bedeutende Durchseuchung, während bei anderen Nutztieren wie Legehennen (1,4 %), Masthühnern (0,7 %) oder Milchkühen (4,1 %) die Durchseuchung geringer ist.

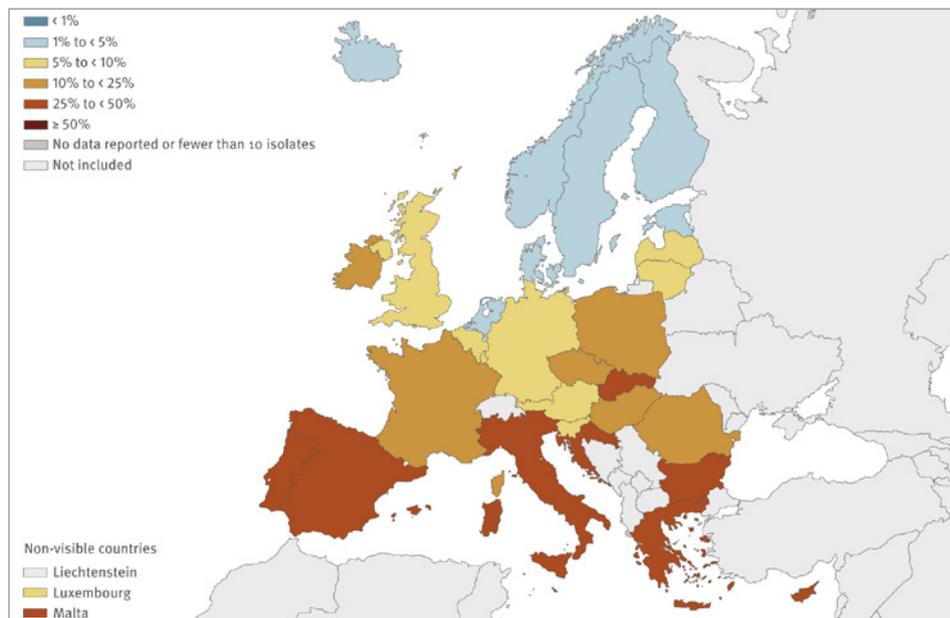
Ein hohes Risiko der Besiedelung besteht für in der Landwirtschaft oder in Schlachthöfen beschäftigten Menschen sowie auch bei Tierärzten. In der Allgemeinbevölkerung in ländlichen Regionen in Niedersachsen wurde eine Besiedelung durch LA-MRSA (ST398) bei

ca. 1 % der Personen gefunden, die keinen direkten Kontakt zu Nutztieren hatten.

In gewissen Regionen der BRD (z. B. Münsterland) hat ST398 2014 bereits in Krankenhäuser Einzug gehalten und macht mehr als 20 % aller MRSA-Fälle (Kolonisation oder Infektion) aus. Neben dem Nachweis bei Nutztieren werden MRSA als nosokomiale Erreger auch bei Haustieren in Tierkliniken nachgewiesen. Diese MRSA treten dann eher endemisch auf und Transmissionsstudien deuten auf die wechselseitige Übertragung zwischen Tier und Kontaktperson hin. Hierbei stehen dann eher human-assoziierte MRSA-Klone im Vordergrund.

Die MRSA-Rate (der Anteil von MRSA an allen isolierten *S. aureus*) in Österreich zeigt bei Blutkultur-Isolaten der letzten Jahre einen deutlichen Rückgang; von 15,3 % im Jahr 2003 auf 6,4 % im Jahr 2018 (AURES 2018). Damit liegt Österreich in Europa im unteren Drittel. Die MRSA Raten in Europa reichen von < 5 % in Nordeuropa und den Niederlanden bis zu fast 50 % in Rumänien. Dieser Ländervergleich zeigt auch ein sehr deutliches Süd-Nord Gefälle, wie aus der folgenden Abbildung zu erkennen ist.

Die MRSA Rate in Österreich bei nicht-invasiven *S. aureus*-Isolaten betrug 2018 6,9 % (AURES 2018). Von ca. 1800 bei Labors.at im Jahr 2018 analysierten *S. aureus* waren 8,2 % MRSA.



Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.

Die Übertragung von SA kann durch Kontakt, Tröpfchen und auch aerogen erfolgen.

Die Kontaktübertragung erfolgt hauptsächlich über die Hände aber auch Instrumente, Verbandmaterial, Kleidung und Arbeitsflächen. Das Übertragungsrisiko ist bei Einhaltung guter Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16) gering. Eine Besiedelung von Kontaktpersonen mit MRSA ist meist nur vorübergehend. Bei Bestehen von Hautläsionen oder einer Dermatitis ist diese jedoch erhöht. Im Krankenhaus müssen diese Patienten nicht strikt isoliert werden. Ein Einzelzimmer ist aber empfehlenswert und eine präzise Einhaltung guter Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16) ist ausreichend.

Deutlich problematischer ist die Streuübertragung z. B. bei einer massiven Besiedelung oder Infektion der Atemwege, großen mit MRSA besiedelten Wundflächen oder schuppenden Hauterkrankungen, da die Keime auch in hohem Ausmaß an die Umgebungsluft abgegeben und verbreitet werden. Solche Patienten müssen im Krankenhaus streng isoliert werden und die betreuenden Personen müssen bei ärztlichen und pflegerischen Tätigkeiten eine komplette Schutzkleidung (Handschuhe, langärmliger 1×Schutzkittel mit Bündchen, Mund-Nasen-Schutz und Haube; die genannten Utensilien dürfen nur im räumlichen Trennungsbereich beim Patienten getragen werden) tragen.

Welche Relevanz hat MRSA in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?

Man geht davon aus, dass 0,1–3 % der Patienten in einer Arztpraxis mit MRSA besiedelt sind. Beim Umgang mit Personen/Patienten, bei denen eine Besiedelung bzw. eine Infektion mit MRSA nachgewiesen wurde, ist es notwendig gute Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16) einzuhalten um die Verbreitung des Erregers zu verhindern.

Die meisten MRSA Übertragungen erfolgen im Krankenhaus. Diese bleiben, vor allem wenn es sich nur um eine Besiedelung handelt, meist unbemerkt, sodass diese Patienten nach ihrer Entlassung für eine weitere Verbreitung von MRSA sorgen können. Durch die Aufdeckung solcher Träger durch ein Screening (Suche nach Keimträgern in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe) können Infektionsketten unterbrochen und damit die weitere Verbreitung verhindert werden. Ein allgemeines Screening aller Patienten, die aus einem Krankenhaus entlassen werden, wird allerdings nicht empfohlen.

Grundlage für die Entscheidung, ob ein Screening durchgeführt wird, ist die Überlegung, ob Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedelung vorliegen (siehe Seite 15), ob der Patient als Streuquelle die Keime auf geschwächte Personen übertragen kann und ob eine vorbeugende Sanierung in Betracht gezogen wird.

Wann und wie soll ein Screening auf MRSA durchgeführt werden?

Man unterscheidet zwischen einem primären und einem sekundären (wenn bereits ein positiver MRSA Befund vorliegt) Screening.

Beim Primärscreening werden mit je einem sterilen Tupfer Abstriche genommen

- _ Aus beiden Nasenvorhöfen
- _ Aus dem Rachen
- _ Von Wunden
- _ Von Kathetereintrittstellen

Bei trockenen Entnahmestellen ist ein Tupfer vorher steril anzufeuchten.

Beim Sekundärscreening zur Feststellung des Besiedelungsausmaßes werden mit je einem sterilen Tupfer Abstriche genommen

- _ Aus beiden Nasenvorhöfen
- _ Aus dem Rachen
- _ Von Wunden
- _ Von Kathetereintrittstellen
- _ Von der Haut (mit einem Tupfer die Haut von inguinal nach axillär Z-förmig abstreichen)
- _ Von Atemwegsmaterialien (Abstrich von Tracheostoma oder Sputum)

Zur Kontrolle einer Eradikationstherapie sind Abstriche von den initial besiedelten Stellen frühestens 48 Stunden nach Absetzen der Therapie (um falsch negative Ergebnisse auszuschließen) an drei aufeinander folgenden Tagen zu entnehmen. Darüberhinaus werden zweimalige Kontrollabstriche nach 3 bis 6 und nach 12 Monaten empfohlen. Erst wenn diese Abstriche negativ sind, kann man von einer endgültigen Sanierung des Patienten sprechen.

Wie wird eine MRSA-Eradikation durchgeführt?

Ein vertieftes Wissen über MRSA ist für den niedergelassenen Arzt zunehmend wichtig, da Sanierungen häufig im Krankenhaus begonnen, aber nicht abgeschlossen werden und damit die Fortführung der Maßnahmen in den Aufgabenbereich des Hausarztes fällt.

Bei entsprechender Indikation wird folgendes Vorgehen empfohlen, wobei bei Einhaltung der beschriebenen Vorgangsweise mit einer Erfolgsrate zwischen 50 und 60 % gerechnet werden kann.

- _ 3 x tgl. antiseptische Behandlung des Nasenvorhofes; Mupirocin, Polyhexamid, PVP-Jod
- _ 3 x tgl. Mundpflege (Gurgeln); Octenidinhydrochlorid, PVP-Jod, Chlorhexidin
- _ 1 x tgl. Ganzkörperwaschung + Haare* ; Chlorhexidin, Octenidinhydrochlorid, Polyhexamid, PVP-Jod, Quarternäres Ammonium
- _ 1 x tgl. Wundantiseptik* ; Octenidinhydrochlorid, Polyhexamid, PVP-Jod, Silber
- _ Durchführung: 2 Zyklen zu 5 Tagen mit einer Pause von 2 Tagen zwischen 1. und 2. Zyklus

* danach immer frische Leib- und Bettwäsche

_Kontrollabstriche: an 3 aufeinanderfolgenden Tagen;
beginnend am 3. Tag nach Abschluss der
Eradikationszyklen

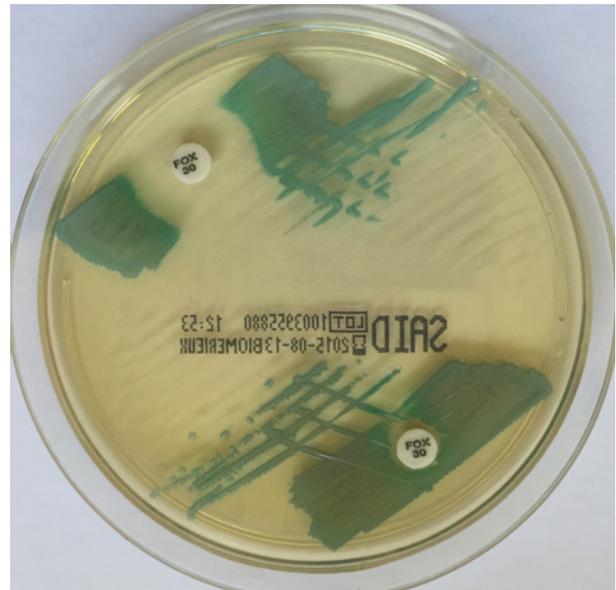
Bei Durchführung eines Eradikationsversuches sollten auch im häuslichen Umfeld der Patienten folgende Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen gesetzt werden:

- _Einlegen von Zahnbürsten, Prothesen, Kämmen etc. in Reinigungs- und Desinfektionslösungen wie z. B. Octenidinhydrochlorid
- _Verwendung möglichst vieler Utensilien in Form von Einmalprodukten
- _Wischdesinfektion von häufig berührten Flächen (z. B. mit vorgetränkten Einmaltüchern)
- _Abdeckung häufig berührter Flächen mit täglichem Austausch der Abdeckung
- _Sofortiger Wechsel von Handtüchern, Waschlappen etc. nach Gebrauch
- _Täglicher Wechsel von Bett- und Leibwäsche mit anschließender Desinfektion und Reinigung
- _Häufige Händedesinfektion, z. B. vor jedem Verlassen der Wohnung, vor sozialen Kontakten etc.

Die sorgfältige Durchführung der erwähnten Maßnahmen ist deswegen wichtig, da die Überlebenszeit von SA und daher auch von MRSA auf Oberflächen 14 Tage und in trockenen Wischmops bis zu 28 Tage betragen kann.

Offene Wunden, Hauterkrankungen oder liegende Zugänge, wie z. B. Blasenkatheter oder PEG-Sonden erschweren die Sanierung und sollten daher wenn möglich zuvor behandelt bzw. entfernt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Indikation zur Sanierung gut überlegt werden, da wiederholte vergebliche Eradikationsversuche für alle Beteiligten recht belastend sind. Bei erhöhter Gefahr einer Übertragung, z. B. in Pflegeheimen, bei Dialysepatienten oder vor geplanten Krankenhausaufenthalten ist ein Sanierungsversuch jedenfalls sinnvoll, da in der Regel zumindest eine Reduktion der Keimbelastung erreicht werden kann.

Ein Sanierungsversuch sollte vor allem vor Operationen (im Speziellen bei orthopädischen Implantaten) oder bei schlechter Prognose im Falle einer invasiven MRSA-Infektion wie bei Leber- oder Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Bei anderen Patienten, die ein geringeres Risiko aufweisen, sollte eine individuelle Risikoeinschätzung durchgeführt werden.



Obere Hälfte: auf dem chromogenen Selektivagar wurde ein MSSA (Cefoxitin empfindlich) aufgetragen; es bildet sich ein Hemmhof um das Cefoxitin enthaltende Antibiotikumblättchen

Untere Hälfte: es wurde ein MRSA (Cefoxitin resistent) aufgetragen; der Keim kann ungehindert wachsen; es bildet sich kein Hemmhof um das Cefoxitin enthaltende Antibiotikum

Wie erfolgt die mikrobiologische MRSA-Diagnostik?

Der Goldstandard der Diagnostik ist der kulturelle Erregernachweis. Dabei werden spezielle kombinierte Selektiv- und Indikator Nährmedien sowie auch Anreicherungsverfahren verwendet. Nach EUCAST wird als Indikator-Antibiotikum zum Nachweis der Methicillin-Resistenz Cefoxitin verwendet.

Darüberhinaus gibt es die Möglichkeit das PBP 2a (modifiziertes Bindungsprotein) mittels Latexagglutination oder das *mecA*-Gen mittels PCR nachzuweisen.

Der Nachweis mittels DNA-Amplifikationsverfahren ist auch ohne Kultur, also direkt aus der klinischen Probe innerhalb weniger Stunden möglich; dies spielt für die Diagnostik im niedergelassenen Bereich aber keine bedeutende Rolle.

Zusätzlich sei angemerkt, dass unter optimalen Bedingungen durchgeführte kulturelle Verfahren (und das gilt nicht nur für die MRSA-Diagnostik) in Hinblick auf die Spezifität und Sensitivität molekularbiologischen Verfahren, deren wesentlicher Vorteil in der raschen Verfügbarkeit des Ergebnisses liegt, überlegen sind.

Welche Therapie wird bei einer MRSA-Infektion eingesetzt?

Die Behandlung sollte basierend auf den Ergebnissen einer Resistenztestung erfolgen. Grundsätzlich kommen für eine orale Therapie Clindamycin, Trimethoprim, Doxycyclin oder Linezolid in Betracht. Bei den von Labors.at im Jahr 2018 isolierten MRSA waren 66 % Clindamycin, 84 % Trimethoprim, 94 % Doxycyclin und 100 % Linezolid empfindlich.

Für eine parenterale Therapie stehen MRSA-wirksame Cephalosporine (Ceftarolin und Ceftobiprol), Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin und Dalbavancin), Oxazolidinone (Linezolid und Tedizolid) sowie Tetracycline (Tigecyclin und Eravacyclin) zur Verfügung.

MULTIRESISTENTE GRAMNEGATIVE STÄBCHENBACTERIEN (MRGN)

Welche Erreger gehören zu Gruppe der MRGN und wie werden diese im Labor nachgewiesen?

In der Gruppe der MRGN werden zusammengefasst:

- _ Enterobakterien
- _ Pseudomonas aeruginosa
- _ Acinetobacter baumannii-Komplex

Die Familie der Enterobakterien setzt sich aus zahlreichen Gattungen gramnegativer Stäbchen zusammen. Einige Arten insbesondere Escherichia coli gehören zur normalen Bakterienflora des Darmes. Die große Mehrzahl der Arten wird als fakultativ pathogen bezeichnet, da sie in erster Linie dann Erkrankungen auslösen können, wenn sie in andere Körperregionen verschleppt werden (z. B. Wundinfektionen nach chirurgischen Eingriffen).

Darüber hinaus gibt es auch obligat pathogene Enterobakterien (Salmonella, Shigella, Yersinia und darmpathogene Stämme von E. coli), die im Falle einer Infektion immer Krankheiten auslösen und von den vorher genannten Arten abzugrenzen sind. Zu den häufig nachgewiesenen fakultativ pathogenen Arten zählen Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens und Proteus mirabilis. Diese verursachen eine Vielzahl von Krankheiten, wie z. B. Harnwegs-, Atemwegs- oder Wundinfektionen sowie Septikämien, Meningitis und Peritonitis.

Die verschiedenen Arten von Pseudomonas und Acinetobacter werden in der Gruppe der sogenannten nicht-fermentierenden Bakterien (Nonfermenter) aufgrund klinisch-infektiologischer und mikrobiologischer Gemeinsamkeiten zusammengefasst. Das klinische Krankheitsspektrum ist sehr vielfältig und umfasst vor allem nosokomiale Infektionen der Atem- und Harnwege, sowie Wundinfektionen, Septikämien, aber auch Infektionen der Weichteile, der Haut, der Hornhaut des Auges und des äußeren Gehörganges.

In den genannten Gattungen und Arten zeichnet sich in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Antibiotikaresistenz ab. Während bei MRSA die Leitresistenz im wesentlichen durch einen einzigen Resistenzmechanismus ausgelöst wird, ist die Situation bei gramnegativen Bakterien sehr viel komplexer, da es eine große und ständig zunehmende Anzahl von Resistenzmechanismen gibt, die im Detail oft nur mit aufwändigen genetischen Methoden, die nur in wenigen Referenzlaboratorien zu Verfügung stehen, charakterisiert werden können.

Aufgrund dieser Gegebenheiten wurde auf eine – im Routinebetrieb nicht realisierbare – Gruppierung auf Basis der Resistenzmechanismen verzichtet und die Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen einer Klassifikation der Multiresistenz zugrunde gelegt.

In Österreich wird als Grundlage der Klassifikation die vom Robert Koch-Institut erarbeitete Empfehlung verwendet. Dieser liegt die klinische Relevanz der Resistenz zugrunde, nämlich gegenüber Antibiotika, die als bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden. Diese Klassifikation dient der raschen Erkennung von Erregern, welche das definierte Resistenzmuster tragen, und ist somit primär eine Grundlage für Hygienemaßnahmen (s. S. 16–19), mit dem Ziel eine nosokomiale (im Krankenhaus stattfindende) Übertragung dieser Keime zu verhindern.

Die folgende Zusammenstellung stellt die aktuelle Klassifikation multiresistenter gramnegativer Stäbchen (MRGN) aufgrund des phänotypischen (in Bakterienkulturen nachzuweisenden) Resistenzverhaltens (S=empfindlich, I=sensibel bei erhöhter Exposition und R=resistent) dar. Diese Klassifikation findet nur in Deutschland und Österreich Anwendung.

ENTEROBAKTERIEN			
Antibiotikaklasse	Antibiotika	Hygienerrelevante Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	R	R
2	Cefotaxim ODER Ceftazidim	R	R
3	Meropenem	S/I	R
4	Ciprofloxacin	R	R

PSEUDOMONAS AERUGINOSA			
Antibiotikaklasse	Antibiotika	Hygienerrelevante Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin		R
2	Ceftazidim UND Cefepim	nur eine der vier Klassen S oder I	R
3	Imipenem UND Meropenem		R
4	Ciprofloxacin		R

ACINETOBACTER BAUMANNII-KOMPLEX			
Antibiotikaklasse	Antibiotika	Hygienerrelevante Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	Immer R	Immer R
2	Cefotaxim ODER Ceftazidim	Immer R	Immer R
3	Meropenem	S/I	R
4	Ciprofloxacin	R	R

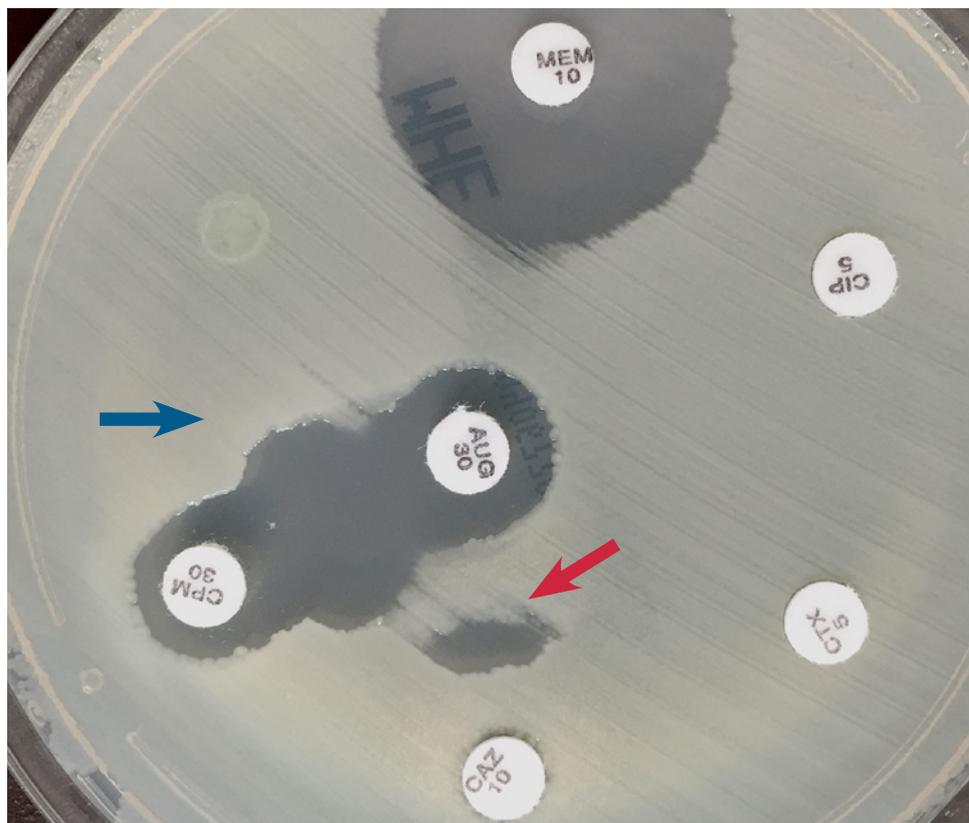
Die Klassifikation erfolgt schlussendlich als 3 MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der vier Antibiotikagruppen) oder 4 MRGN (multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen).

Bei Enterobakterien und Acinetobacter baumannii-Komplex erfolgt in den seltenen Fällen einer Meropenem-Resistenz trotz gleichzeitiger Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin aufgrund der hohen therapeutischen Relevanz der fehlenden Carbapenem-Empfindlichkeit immer die Klassifikation als 4 MRGN.

Darüber hinaus erfolgt bei Carbapenemase-bildenden Erregern auch bei Carbapenem-Empfindlichkeit ebenfalls eine Klassifikation als 4 MRGN. Dies liegt darin begründet, dass die genetische Information zur Carbapenemase-Produktion zumeist auf mobilen genetischen Elementen (z. B. Plasmiden) lokalisiert ist und – wie vielfach in der Literatur beschrieben – sehr leicht auf andere Stämme, Spezies und Genera übertragen werden kann und somit eine epidemische Ausbreitung der Resistenz leicht möglich ist.

Bei Enterobakterien ist der 3 MRGN-Phänotyp am häufigsten durch die Kombination aus Fluorchinolon-Resistenz (mehrere Mutationen in den Topoisomerase-IV-Genen gyrA und parC) sowie einer Resistenz

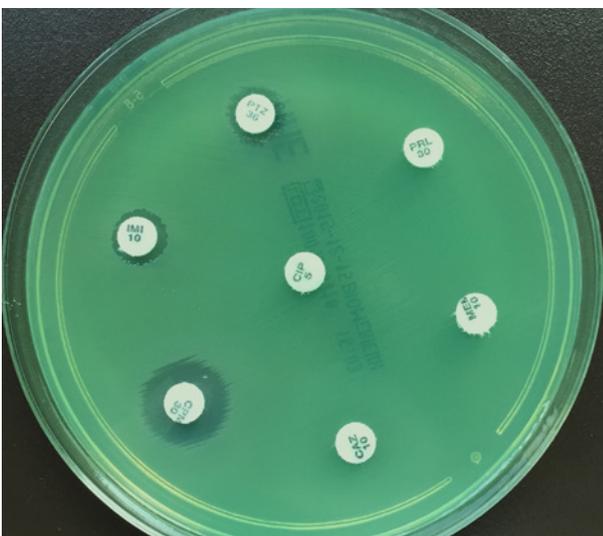
E. coli 3 MRGN mit ESBL-Produktion: Die Klassifikation als 3 MRGN erfolgt aufgrund der Resistenz [kein oder nur ein sehr kleiner Hemmhof) gegenüber Cefotaxim (CTX), Ceftazidim (CAZ) und Ciprofloxacin (CIP). Die ESBL-Produktion zeigt sich durch Bewahrung der Cephalosporin-Wirkung durch in Richtung der Cephalosporin-Blättchen (Cefepim, CPM; Ceftazidim, CAZ) diffundierende Clavulansäure (im Augmentin-Blättchen, AUG enthalten). Diese hemmt nämlich die Aktivität der ESBL, was anhand der ellipsenförmigen wachstumsfreien Zone erkennbar ist (roter Pfeil) und fallweise die Form eines Champagner-Korkens annehmen kann (blauer Pfeil).



gegenüber Cephalosporinen der 3./4. Generation (Leit-substanzen Cefotaxim, Ceftazidim) verursacht.

Letztere kann je nach Spezies verschiedene Ursachen haben, zu denen häufig die Produktion von Extended Spectrum Betalactamasen (ESBL) zählt. ESBL sind Enzyme, die eine Vielzahl von Antibiotika, die einen Betalactamring aufweisen, inaktivieren.

Beim 4-MRGN-Phänotyp liegt zusätzlich noch eine Resistenz gegenüber Carbapenemen vor.



P. aeruginosa 4 MRGN: Resistenz (keine oder für die Bewertung „sensibel“ viel zu kleine Hemmhöfe) gegenüber Piperacillin (PRL), Piperacillin + Tazobactam (PTZ), Ceftazidim (CAZ), Cefepim (CPM), Meropenem (MEM), Imipenem (IMI) und Ciprofloxacin (CIP).

Diese Resistenz ist von besonderer Bedeutung, da Carbapeneme bislang noch als Reserveantibiotika zur Behandlung schwerer Infektionen verwendet werden konnten. Diese Resistenz geht daher mit einer beträchtlichen Einschränkung der therapeutischen Möglichkeiten einher. Die Tatsache, dass in den nächsten Jahren kaum mit der Entwicklung neuer Antibiotika gegenüber gramnegativen Bakterien zu rechnen ist, macht die Ausbreitung Carbapenem-resistenter gramnegativer Bakterien besonders besorgniserregend.

Carbapenemasen können nicht nur Carbapenem-Antibiotika (Meropenem, Imipenem, Ertapenem und Doripenem) sondern vielfach auch alle anderen Betalactam-Antibiotika zerstören. Die Ausbreitung von Carbapenemase-produzierenden Bakterien ist weltweit zu beobachten. Zu den wichtigsten Typen gehören die

Klebsiella pneumoniae-Carbapenemase (KPC), die Verona Integron-Metallobetalactamase (VIM), die New Delhi-Metallobetalactamase (NDM) und die sogenannten Oxacarbapenemasen wie OXA-48.

Wo kommen MRGN mit welcher Häufigkeit vor und wie werden die Erreger übertragen?

Escherichia coli ist sowohl im Krankenhaus als auch im ambulanten Bereich einer der häufigsten Erreger von Harnwegsinfektionen. Weltweit wurde in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika beobachtet. Die Häufigkeit des Vorkommens von MRGN ist derzeit noch nicht in nationalen oder internationalen Statistiken erfasst.

Im niedergelassenen und stationären Bereich waren im Jahr 2018 in Österreich 7,8 % der aus Harnen isolierten E. coli ESBL-Bildner (AURES 2018). Diese sind auch häufig gegenüber Fluorchinolonen und Sulfamethoxazol/Trimethoprim resistent.

Labors.at erfasst die Häufigkeit von 3 und 4 MRGN seit 2016. Die entsprechenden Zahlen für Harnkeime sind in der Tabelle dargestellt.

Keime	Anteil (%) an Gesamtzahl der jeweiligen Spezies		
	2016	2017	2018
Escherichia coli 3 MRGN	3,58	4,13	4,25
Escherichia coli 4 MRGN	0,01	< 0,01	< 0,01
Klebsiella pneumoniae 3 MRGN	3,73	3,41	4,16
Klebsiella pneumoniae 4 MRGN	0,17	0,04	0,07
Pseudomonas aeruginosa 3 MRGN	2,34	1,34	2,20
Pseudomonas aeruginosa 4 MRGN	0,86	1,17	1,27
Enterococcus faecalis VRE	0,02	0,00	0,00

E. coli 3 MRGN wurde in etwa 4 % der Proben gefunden, wohingegen der 4 MRGN Phänotyp glücklicherweise nur ganz selten isoliert werden konnte.

Eine epidemische Ausbreitung hochresistenter Stämme, wie dies für einen NDM-Carbapenemase bildenden Stamm vom indischen Subkontinent nach Großbritannien und andere europäische Staaten beschrieben wurde, ist aber jederzeit möglich.

Die große EHEC-Epidemie in Deutschland im Jahre 2011 mit mehr als 4000 Fällen wurde durch einen ESBL-bildenden Stamm von E. coli verursacht.

Das zeigt, dass der fäkal-orale Übertragungsweg mit Abstand der bedeutendste ist und die Verbreitung antibiotikaresistenter *E. coli* hauptsächlich außerhalb von Gesundheitseinrichtungen erfolgt. Wichtige Reservoirs sind Trinkwasser (bei Verunreinigung durch Ab- und Oberflächenwasser und ungenügender Aufbereitung), Lebensmittel, lebensmittel-produzierende Betriebe, Tierarztpraxen und Haustiere. Im Krankenhaus sind Ausbrüche mit ESBL-produzierenden *E. coli* selten nachgewiesen worden.

Somit erfolgt die Übertragung in erster Linie durch Kontakt mit Lebensmitteln oder MRGN-Trägern bei Nichteinhaltung von guten Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16). Die wichtigsten Risikofaktoren für Besiedelung oder Infektion sind eine vorangegangene Antibiotikatherapie sowie generelle Risikofaktoren für den Erwerb von multiresistenten Keimen, wie langer Krankenhausaufenthalt, Immunsuppression, Fremdkörper und Überbelegung (siehe Seite 15).

Ein spezieller Risikofaktor ist der Krankenhausaufenthalt in Endemiegebieten, wie z. B. Indien und Pakistan. Die Einschleppung von NDM-bildenden *E. coli* war eng mit Aufhalten und medizinischen Maßnahmen in den beiden genannten Ländern assoziiert. In diesen Regionen stellt der Konsum kontaminierter Nahrungsmittel auch für normale Reisende einen Risikofaktor für eine Kolonisierung dar.

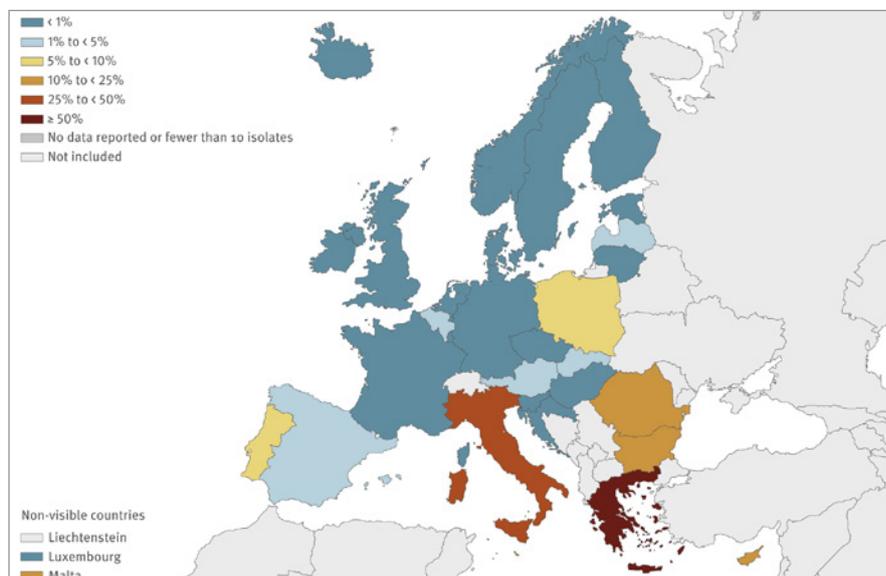
Die Besiedelung verursacht keine Gesundheitsbeeinträchtigungen, kann aber zu einem späteren Zeitpunkt

Ausgangspunkt einer endogenen Infektion (zumeist Harnwegsinfektion) sein oder bei mangelhafter allgemeiner Hygiene zur Übertragung führen. Dies kann dann der Ausgangspunkt zur Etablierung von Infektionsketten sein.

Klebsiella-pneumoniae-Stämme mit dem 3- oder 4-MRGN-Phänotyp werden in der Mehrzahl der Fälle im Krankenhaus übertragen. Sehr selten erfolgt eine Übertragung Carbapenemase-produzierender Klebsiellen im ambulanten Bereich. Auch für eine Infektion mit multiresistenten Klebsiellen sind eine vorausgegangene Therapie mit Antibiotika, Hospitalisierung, invasive Eingriffe sowie der Aufenthalt in medizinischen Einrichtungen in Hochrisikogebieten spezielle Risikofaktoren (siehe Seite 15).

Das natürliche Reservoir von *K. pneumoniae* ist der menschliche Darm. Die Übertragung erfolgt direkt oder indirekt von Person zu Person, wobei jedoch auch Quellen aus der unbelebten Umgebung (Feuchträume) in Erwägung zu ziehen sind.

Bei aus Harnen bei Labors.at isolierten Klebsiellen betrug der Anteil an 3 bzw. 4 MRGN in den letzten 3 Jahren 3–4 % bzw. ca. 0,1 %. Carbapenem-resistente Stämme stellen ein gewaltiges Problem in Griechenland und Italien dar, wie die folgende Abbildung der Häufigkeit des Vorkommens Carbapenem-resistenter, invasiver (v. a. in Blutkulturen gezüchteter) Stämme in Europa 2017 zeigt.



Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019.

Pseudomonas aeruginosa ist ein häufiger Erreger nosokomialer (im Krankenhaus erworbener) Infektionen. Die Ausbreitung multiresistenter Stämme im Krankenhaus wird durch einen hohen Selektionsdruck von Antibiotika verursacht.

P. aeruginosa ist ein ubiquitärer Keim, der in der Umwelt vor allem in Nass- und Feuchtbereichen vorkommt. Eine Infektion kann sowohl endogen als auch exogen (Mensch zu Mensch Übertragung, unbelebte Infektionsquellen) erworben werden.

Ein erhöhtes Risiko für *Pseudomonas*-bedingte schwere Infektionen findet man generell bei älteren Menschen, Hämodialyse-Patienten, organtransplantierten Patienten und bei zahlreichen Grunderkrankungen wie malignomen, Herzerkrankungen, HIV-Infektion, Diabetes, COPD und zystischer Fibrose. Neben diesen patienteneigenen Risikofaktoren spielen auch invasive Maßnahmen und vor allem auch eine vorausgegangene Antibiotikatherapie eine bedeutende Rolle (siehe Seite 15).

P. aeruginosa 3 oder 4 MRGN finden sich in unserem Untersuchungsgut mit einer Häufigkeit von 1–2 %.

Acinetobacter baumannii-Komplex gehört zu den häufigen Erregern nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonien. Die weltweite Ausbreitung von Carbapenem-resistenten Klonen ist daher ein Problem das primär im Rahmen der stationären Versorgung auftritt. Die Übertragung erfolgt durch direkten oder indirekten Kontakt mit Quellen aus der belebten oder unbelebten Umgebung des Patienten.

Zu den Risikofaktoren für eine Infektion oder Kolonisation mit multiresistentem *A. baumannii*-Komplex zählen längere Krankenhausaufenthalte, Aufenthalt auf Intensivstationen, Beatmung, antibiotische Vorbehandlung, vorausgehende Operationen, invasive Maßnahmen und das Vorliegen schwerer Grunderkrankungen (siehe Seite 15). Bei den verschiedenen Arten von *Acinetobacter* waren 2018 in Österreich 7,7 % der Isolate gegenüber Fluorchinolonen und 4,4 % gegenüber Carbapenemen resistent (AURES 2018).

Auch bei MRGN sind Streuquellen und die damit verbundene Abgabe größerer Erregermengen an die Umgebung hygienisch besonders relevant. Als mögliche Streuquellen gelten Patienten mit Inkontinenz, offenen

Wunden, schuppigen Hauterkrankungen, offenem Tracheostoma sowie mangelnder Compliance (z. B. bei Demenz).

Eine Kolonisierung mit MRGN im Darm kann jahrelang bestehen bleiben und sowohl ein erhebliches Übertragungsrisiko als auch ein Risiko für die Entstehung endogener Infektionen darstellen.

Im Nicht-Risikobereich sowie für *A. baumannii*-Komplex ist anzunehmen, dass ein erheblicher Teil der besiedelten Patienten asymptomatisch bleibt. Während die reine Besiedelung mit keinem ungünstigen Verlauf assoziiert ist, gehen vor allem schwere, septikämische Infektionen mit einer deutlich erhöhten Letalität einher.

Die klinische Manifestationsrate (Anzahl der besiedelten Patienten, die im Verlauf eines Krankenhausaufenthaltes eine Infektion erleiden) ist vor allem bei Risiko-Patienten hoch. Für MRGN-*E. coli* oder *K. pneumoniae* beträgt diese ca. 30 bzw. 40 %, bei *P. aeruginosa* bis zu 50 %.

Welche Relevanz haben MRGN in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?

In der ärztlichen Praxis spielen multiresistente Erreger von Harnwegsinfektionen durchaus eine Rolle, aus der sich auch die Notwendigkeit einer präzisen mikrobiologischen Diagnostik ableiten lässt, denn auch anfänglich banal erscheinende Infektionen können durch MRGN verursacht sein.

Darüber hinaus ist allerdings auch mit einer zunehmenden Anzahl von Patienten zu rechnen, die vor allem nach Krankenhaus- oder Auslandsaufenthalten mit MRGN kolonisiert sind und somit eine potentielle Infektionsquelle darstellen.

Kulturelle Keimnachweise verbunden mit Resistenztestungen (Antibiogrammen) sind nicht nur für die Auswahl des richtigen Antibiotikums in Zeiten zunehmender bakterieller Resistenzen wichtig, sie dienen auch dazu einen epidemiologischen Überblick über die allgemeine Resistenzsituation in bestimmten Regionen zu bekommen.

Wie soll ein MRGN-Screening durchgeführt werden?

Wie bei MRSA ist zwischen einem primären und einem sekundären Screening zu unterscheiden (siehe Seite 23).

Als Indikationen zum Primärscreening im Krankenhaus gelten

- _ Stationäre Aufnahme von Patienten mit ehemaliger Kolonisation oder Infektion mit MRGN
- _ Aufenthalte in Hochrisikobereichen (Intensivstationen, hämato-onkologische Abteilungen, Transplantations-einheiten, Dialyse und Herz-Thorax-chirurgische Abteilungen).
- _ Aufnahme von Patienten mit häufigem Kontakt zum Gesundheitssystem
- _ Übernahme von Patienten aus Ländern mit hoher Rate an MRGN
- _ Spezifische patientenbezogene Faktoren wie chronische Wunden, invasive Hilfsmittel (z. B. Trachealkanülen), Immunsuppression, postoperativer Status etc.

Für ein Primärscreening eignen sich folgende Materialien, die von Lokalisationen stammen, an denen Bakterien vorkommen, die als MRGN in Betracht kommen:

- _ Stuhl
- _ Rektalabstriche
- _ Harn
- _ Wundabstriche
- _ Bronchialsekret

Falls bereits ein positiver Befund vorliegt, dient das Sekundärscreening bei bereits gesicherten Trägern zur Abklärung von Streuquellen

- _ Diarrhoe/Stuhlinkontinenz
- _ Große Wunden
- _ Schuppige Hauterkrankungen
- _ Dauerkatheter
- _ Harninkontinenz
- _ Tracheostoma
- _ Künstliche Beatmung

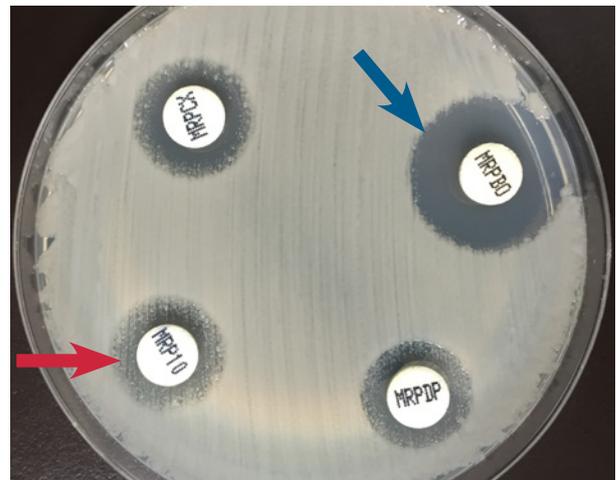
Wie wird eine MRGN-Eradikation durchgeführt?

Im Gegensatz zu MRSA gibt es keine etablierten Eradikations-Schemata und daher auch keine entsprechenden Empfehlungen derartige Versuche durchzuführen. Von einer systemischen Antibiotika-Gabe ist bei lediglich kolonisierten, also beschwerdefreien Patienten jedenfalls strikt abzuraten. Antibiotika sind ausschließlich für die Behandlung symptomatischer Infektionen zu reservieren.

Die Anwendung von Lokalantiseptika (Rachen, Haut) kann zur Reduktion der Keimlast und damit auch zur Reduktion von Übertragungen beitragen. Im Krankenhaus stellen gute Standardhygienemaßnahmen (siehe Seite 16) und eine rationale Antibiotika-Politik die wichtigsten Maßnahmen zur Kontrolle der Ausbreitung dar. Diese Erkenntnis ist auch auf den niedergelassenen Bereich übertragbar.

Wie erfolgt die mikrobiologische MRGN-Diagnostik?

Wie schon eingangs erwähnt stellt die MRGN-Klassifikation eine einfache, für die Tätigkeit am Patienten relevante und standardisierte Einteilung von MRE anhand von Ergebnissen antimikrobieller



Phänotypischer (mittels Bakterienkultur) Carbapenemase-Nachweis bei einem KPC-produzierenden Stamm von *K. pneumoniae*:
 In der Tablette MRPB0 sind Meropenem und Borsäure enthalten. Borsäure hemmt spezifisch KPC und schützt somit Meropenem vor der Zerstörung durch die bakterielle Carbapenemase, was zur Bildung eines deutlichen Hemmhofs führt (blauer Pfeil). Um die Tablette mit Meropenem alleine (MRP10) bildet sich jedoch nur ein sehr kleiner und unscharf begrenzter Hemmhof, da keine Hemmung der Carbapenemase stattfindet und somit der Wirkstoff weitgehend abgebaut wird (roter Pfeil). Die beiden anderen Testtabletten dienen dem Nachweis anderer Resistenzmechanismen, die bei diesem Teststamm nicht vorliegen.

Empfindlichkeitsprüfungen dar. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist allerdings eine sehr präzise Durchführung der Resistenztestung sowie Ablesung der Testergebnisse nach aktuellen EUCAST-Kriterien. Die Österreich-weite Anwendung der MRGN-Klassifikation – unabhängig davon ob es sich um Proben aus dem niedergelassenen Bereich oder aus Krankenhäusern handelt – ist aufgrund der Vergleichbarkeit und Nachvollziehbarkeit von Testergebnissen sehr wünschenswert.

Eine diagnostische Notwendigkeit bleibt der Nachweis einer Carbapenemase-Produktion bei Enterobakterien, da bei Nachweis einer solchen immer eine Klassifikation als 4 MRGN erfolgt. Der Grund für diese Einstufung liegt im hohen Risiko der Übertragung derartiger Resistenzen und somit in der erheblichen epidemiologischen Bedeutung dieses Resistenzmechanismus, welchem mit angepassten Hygienemaßnahmen begegnet werden muss (siehe Seite 18).

Während der Nachweis von Carbapenemasen der Klassen A und B (z. B. KPC bzw. VIM und NDM) mit phänotypischen kulturellen Tests meist gut gelingt, stellt der Nachweis von Carbapenemasen der Klasse D (OXA) oft eine Herausforderung dar, die nur mit der Anwendung molekularbiologischer Tests bewältigt werden kann.

Welche Therapie wird bei einer MRGN-Infektion eingesetzt?

Die Behandlung muss gezielt nach Antibiogramm erfolgen.

E. coli 3 MRGN sind definitionsgemäß immer gegenüber Carbapenemen und häufig gegenüber Mecillinam, Nitrofurantoin, Fosfomycin, Colistin, Tigecyclin und Amikacin in vitro empfindlich; dies gilt außer für Nitrofurantoin und Fosfomycin auch für *K. pneumoniae* 3 MRGN.

Die Behandlung von – vor allem schweren – Infektionen mit 4-MRGN-Erregern kann nur unter Hinzuziehung eines erfahrenen Infektiologen oder an spezialisierten Abteilungen erfolgen.

In der Regel kommen Kombinationstherapien, die die Kenntnis des Carbapenemase-Typs und die Erregerempfindlichkeit in Form der MHK erfordern, zum Einsatz.

Zur Auswahl stehen dabei Carbapeneme (MHK-abhängig), Aztreonam, Fosfomycin, Polymyxine (Colistin, Polymyxin B), Aminoglykoside (Amikacin oder das neue Plazomyzin), Tetracycline wie Tigecyclin und das ebenfalls neue Eravacyclin oder neue Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitorkombinationen wie Ceftazidim/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam oder Imipenem/Relabactam. Nicht alle dieser Wirkstoffe sind zur Zeit in Österreich zugelassen.

VANCOMYCIN-RESISTENTE ENTEROKOKKEN (VRE)

Welche Bedeutung haben Enterokokken als Krankheitserreger und welche Resistenzmechanismen sind bekannt?

Enterokokken gehören zur Dickdarmflora des Menschen und können dort aufgrund ihrer Galleresistenz überleben. Zusätzlich finden sich Enterokokken auch in der Vaginalflora, den Gallenwegen und selten im Mund- und Rachenbereich. Enterokokken sind aber auch in der Umwelt (Boden, Wasser, auf pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln) zu finden.

Im Krankenhaus zählen Enterokokken zu den wichtigen Hospitalismuserregern, vor allem aufgrund der Zunahme der Anzahl abwehrgeschwächter Patienten und der Selektion dieser Erreger durch den massiven Einsatz von Antibiotika mit „Enterokokken-Lücke“ zu denen sämtliche Cephalosporine zählen.

Enterokokken verursachen eine Reihe von Infektionen, wie

- _ Harnwegsinfektionen (zweithäufigste Erreger bei nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen)
- _ Peritonitis (nach Darmverletzungen oder Operationen sowie bei Patienten mit Peritonealdialyse)
- _ Weichteilinfektionen (Operationswunden, Dekubitalulcera, diabetisch bedingte Fußinfektionen)
- _ Sepsikämie
- _ Endocarditis lenta.

Dabei treten Enterokokken häufig gemeinsam mit anderen aeroben und anaeroben Bakterien auf, wobei ihre pathogenetische Relevanz dann häufig nur gering ist. Der Nachweis von Enterokokken im Respirationstrakt ist in der Regel als Kolonisation aufgrund der Selektion durch Antibiotikabehandlung zu sehen.

Aufgrund des unkritischen Einsatzes von Glykopeptid-Antibiotika vor allem auch in der Tierzucht haben sich Vancomycin-resistente Enterokokkenstämme entwickelt.

Die erworbene Glykopeptidresistenz bei Enterokokken hat ihre Ursache in einer Änderung in der Struktur der Zellwand, welche die Bindung der Glykopeptide verhindert.

Die zwei wichtigsten Resistenzphänotypen werden als VanA und VanB bezeichnet. Dabei wird das terminale

D-Alanin-D-Alanin des Pentapeptids, das für die Quervernetzung von Zellwandkomponenten verantwortlich ist, durch D-Alanin-D-Lactat ersetzt, wodurch Glykopeptid-Antibiotika der Angriffspunkt entzogen wird.

Der VanA-Typ weist eine sehr hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Vancomycin bei gleichzeitiger Kreuzresistenz zu Teicoplanin auf. Beim VanB-Typ liegt nur eine Resistenz gegen Vancomycin vor während Teicoplanin empfindlich ist.

Beide Resistenzmarker sind auf mobilen Elementen lokalisiert und innerhalb der Enterokokken aber auch auf andere grampositive Erreger, wie z. B. MRSA übertragbar und stellen damit eine spezielle Bedrohung für Krankenhauspatienten dar.

Neben diesen beiden Resistenztypen sind mittlerweile auch 6 weitere gefunden worden, die bisher aber keine klinische Bedeutung haben.

Darüberhinaus gibt es bei *E. gallinarum* und *E. caselliflavus* eine natürliche, als VanC bezeichnete Resistenz, die chromosomal kodiert und daher nicht übertragbar ist. Solche Isolate haben klinisch gesehen eine geringe Bedeutung und deren Nachweis erfordert keine speziellen Hygienemaßnahmen.



E. faecium VanA: Typisch ist die Resistenz gegenüber Vancomycin (VA) und Teicoplanin (TEC), die aufgrund des fehlenden bzw. nur sehr kleinen Hemmhofes eindeutig ist. Der Stamm ist auch gegenüber Ampicillin (AP), Norfloxacin (NOR) und Nitrofurantoin (NI) resistent. Lediglich Linezolid (LZD) ist als sensibel zu beurteilen.

Wo kommen VRE mit welcher Häufigkeit vor und wie werden die Erreger übertragen?

Die Gattung *Enterococcus* enthält mehr als 30 verschiedene Spezies, wobei *E. faecalis* für ca. 90 % und *E. faecium* für ca. 10 % der durch Enterokokken verursachten Infektionen und Besiedelung von Patienten verantwortlich ist. Enterokokken-Infektionen entstehen zumeist endogen. Quelle ist der Darm von dem aus die Bakterien durch Schmierinfektion oder nach Perforation Infektionen auslösen können.

Ein erhöhtes Besiedelungs-/Infektionsrisiko besteht bei

- _Früh- und Neugeborenen
- _Älteren Personen
- _Patienten mit einem schweren Grundleiden
- _Immunsuppression
- _Behandlung durch Antibiotika mit einer „Enterokokken-Lücke“
- _Behandlung mit Anaerobier-wirksamen Antibiotika (z. B. Metronidazol); die Behandlung kann durch Unterdrückung der anaeroben Darmflora das Wachstum von Enterokokken begünstigen
- _Längeren Krankenhausaufenthalten
- _Intraabdominal- oder Herz/Thorax-chirurgischen Eingriffen

Besonders schwerwiegend sind Enterokokken-Septikämien mit einer Letalität von mehr als 30 %.

Die Risikofaktoren für VRE-Infektionen sind jenen für andere MRE Infektionen ähnlich (siehe Seite 15).

In Österreich wurde im Jahre 2018 bei 0,4 % der invasiven Isolate von *E. faecalis* und bei 2,1 % invasiver Isolate von *E. faecium* eine Vancomycin-Resistenz gefunden (AURES 2018). Im europäischen Vergleich liegt Österreich mit dieser Resistenzrate bei *E. faecium* im unteren Drittel. Die Raten reichen von 0 % in Schweden bis zu mehr als 40 % in Zypern. In von Labors.at untersuchten Harnproben konnte in den letzten 3 Jahren lediglich ein einziger VRE gefunden werden.

Welche Relevanz haben VRE in der Arztordination bzw. im Alters-/Pflegeheim?

Ähnlich wie bei MRGN finden sich VRE am ehesten als Erreger von Harnwegsinfektionen oder im Sinne einer Kolonisation nach längerem Krankenhausaufenthalt.

Wie werden VRE-Screening und Eradikation durchgeführt?

Indikationen und Durchführung des Screenings sind ident wie bei MRGN (siehe Seite 30). Eine Eradikation ist weder empfehlenswert noch möglich.

Wie erfolgt die mikrobiologische VRE-Diagnostik?

Ähnlich wie bei MRSA stehen sowohl konventionelle, kulturelle als auch molekularbiologische Nachweisverfahren zur Verfügung.

Der Schwerpunkt liegt auf der Kultur, wobei verschiedene Indikator- und Selektivnährböden zur Anwendung kommen. Um eine optimale Sensitivität zu erzielen, sind zusätzlich kulturelle Anreicherungsverfahren erforderlich.

Welche Therapie wird bei einer VRE-Infektion eingesetzt?

Patienten mit VRE müssen nach Antibiogramm behandelt werden, wobei vor allem bei *E. faecalis* mitunter Aminopenicilline noch wirksam sind. Im Falle einer zusätzlichen Ampicillinresistenz (bei der großen Mehrzahl der Stämme von *E. faecium*) bleiben lediglich Linezolid, Tigecyclin, Daptomycin sowie Quinupristin-Dalfopristin (nur bei *E. faecium*) als Therapieoptionen übrig.

REFERENZEN

1. Arbeitskreis „Krankenhaus und Praxishygiene“ der AWMF: Maßnahmen bei Auftreten multiresistenter Erreger (MRE). Leitlinienregister 029/019 (aktualisiert 2012).
2. Brodt, H.R. (Hrsg.): Stille-Antibiotikatherapie, 12. Auflage, Schattauer (2012).
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): S1 – Handlungsempfehlung MRSA – eine Handreichung für Hausärzte; Teil 1–3 (2013).
4. Klare, I et al.: Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsbl. 55: 1387–1400 (2012).
5. Klinisches Institut für Krankenhaushygiene der MUW: Hygienerichtlinie MRSA, Version 3 (2013): www.meduniwien.ac.at/krankenhaushygiene.
6. Klinisches Institut für Krankenhaushygiene der MUW: Multiresistente Gram-negative Erreger, 3-MRGN/ESBL, Version 5 (2013): www.meduniwien.ac.at/krankenhaushygiene.
7. Klinisches Institut für Krankenhaushygiene der MUW: Multiresistente Gram-negative Erreger, 4-MRGN/CPE, Version 2 (2013): www.meduniwien.ac.at/krankenhaushygiene.
8. Klinisches Institut für Krankenhaushygiene der MUW: Vancomycin resistente Enterokokken (VRE), Version 2 (2009): www.meduniwien.ac.at/krankenhaushygiene.
9. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI): Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl. 55: 1311–1354 (2012).
10. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI): Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl. 57: 696–732 (2014).
11. MRSA.net: Euregionales Netzwerk für Patientensicherheit und Infektionsschutz: www.mrsa-net.eu.
12. MRE-Netz Rhein-Main: www.mre-rhein-main.de.
13. MRE-Netzwerk Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten, die mit multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) besiedelt/infiziert sind: www.mre-netzwerk-bw.de.
14. Resistenzbericht Österreich AURES 2017 (2018).
15. Robert Koch Institut: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen (2012)“ im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epidem. Bull. 9: 81-88 (2019).
16. Suerbaum, S et al. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 7. Auflage, Springer (2012).
17. Tacconelli, E et al.: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl. 1):1–55 (2014).
18. Von Baum, H et al.: Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit Glykopeptid-resistenten Enterokokken (GRE)/Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Hyg. Med. 31: 30–32 (2006).

Herausgeber & Redaktion:

Mühl-Speiser-Bauer-Spitzauer und Partner_Fachärzte
für medizinische und chemische Labordiagnostik OG
1210 Wien_Kürschnergasse 6b_FN 364646w

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Alexander Hirschl,

Dr. Sonja Wagner,

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser

Stand: Oktober 2019

Der vorliegende Leitfaden erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Unter besonderen Umständen können in Einzelfällen auch andere Vorgangsweisen als in diesem Leitfaden empfohlen sinnvoll sein. Die Herausgeber übernehmen keine Haftung für Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität der Inhalte.



VIENNA MEDICAL INNOVATION CENTER

Das modernste Labor-Diagnosezentrum Österreichs.

LABORS.AT



Modernste Labormedizin

Telefon_(01) 260 53-0

Fax_(01) 260 53-500

Mail_mail@labors.at

www.labors.at



ALLE LABORUNTERSUCHUNGEN AUS EINER HAND

Proben

- Blut
- Harn
- Stuhl
- Abstrich
- Pilzdiagnostik
- Spermiogramm
- Gerinnungskontrolle, z. B. Marcoumar
- Quantiferon Tuberkulostest
- Lymphozyten-Typisierung
- Genetische Risikofaktoren

Funktionstest / Profile

- Blutzucker-Belastungstest
- Lactose-Belastungstest

MedR Dr. J. Bauer | Univ.-Prof. Dr. G. Endler | Univ.-Doz. Dr. M. Exner | Dr. E. Mühl | Dr. M. Mühl | Univ.-Prof. Dr. W. Speiser | Univ.-Prof. Dr. S. Spitzauer |
Dr. S. Wagner | Dr. P. M. Winter