

KRANKENHAUSINFEKTIONEN

# Rasanter Wandel der Erreger

Das Spektrum der Erreger nosokomialer Infektionen verändert sich derzeit rasch, ohne dass wissenschaftliche Studien oder Empfehlungen zum Umgang mit den Keimen Schritt halten. In Deutschland verstärken Strukturdefizite die Probleme.

**E**s ist ein Freitagnachmittag im Sommer 2009, an dem Prof. Dr. med. Uwe Schulte-Sasse, Chefarzt der intensivmedizinischen Abteilung des Klinikums Heilbronn, einen alarmierenden Laborbefund erhält: Im Trachealsekret eines schwerstkranken Patienten, der beatmet und dialysiert wird, ist ein panresistenter Stamm von *Acinetobacter baumannii* nachgewiesen worden. Multiresistente Stämme des gramnegativen Bakteriums *Acinetobacter* wurden erstmals 2003 in den USA bei Heimkehrern aus dem Irakkrieg isoliert und breiten sich seither weltweit aus. Die panresistenten unter ihnen sind gegen Betalaktamaseinhibitoren und alle Erstlinienantibiotika resistent: Cephalosporine, Peneme, Fluorchinolone und Aminoglykoside. „Hospitalinfektionen mit gramnegativen Keimen, die auch auf Carbapenem nicht mehr ansprechen, sind ein infektiologischer und hygienischer Notfall“, sagt Prof. Dr. med. Winfried Kern (Freiburg), Präsident der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin.

Auch die US-amerikanische Fachgesellschaft für Infektiologie warnte kürzlich: „Bei diesen Erregern sind unsere therapeutischen Optionen ex-

trem eingeschränkt. Wir sind gezwungen, eigentlich ausrangierte Antibiotika wie Colistin anzuwenden, das eine erhebliche Toxizität hat und nicht allen Patienten gegeben werden kann.“ (1)

Derzeit fehlen nicht nur evidenzbasierte Daten dazu, in welchen Dosierungen und über welchen Zeitraum ältere Substanzen wie Colistin bei diesen Erregern verabreicht werden sollten. Für *Acinetobacter*, aber auch andere hochresistente gramnegative Bakterien wie Klebsiellen oder Pseudomonaden gibt es keine einheitlichen Empfehlungen zur optimalen Behandlung und zu krankenhaushygienischen Maßnahmen.

## Schnelle Kontaktisolierung

„Wir haben sofort eine Kontaktisolierung angeordnet mit Versorgung des Patienten im Einzelzimmer durch jeweils eine Pflegekraft pro Schicht“, erinnert sich Schulte-Sasse. Dann wurden mögliche Kontaktpatienten identifiziert und untersucht. Als sich herausstellte, dass zwei weitere Patienten mit dem panresistenten Keim besiedelt waren, fiel der Entschluss, die Station für Neuaufnahmen so lange zu schließen, bis sie komplett desinfiziert und die Wirk-



**Bakteriell kontaminierte Hände** (hier in der Computeranimation) gelten als Hauptübertragungsweg nosokomialer Infekte.

samkeit der Maßnahmen überprüft ist. Geplante Operationen wurden verschoben, Patienten nach Notfall Eingriffen auf die internistische Intensivstation verlegt, Betten in einer benachbarten Klinik reserviert. „Wegen der Einnahmeausfälle drängen Klinikverwaltungen häufig darauf, das Problem im laufenden Betrieb zu lösen, aber das ist nicht immer möglich“, erklärt Schulte-Sasse.

Der Anteil der oft mehrfachresistenten gramnegativen Bakterien an den Infektionen auf Intensivstationen ist einer internationalen Studie zufolge weltweit dramatisch gestiegen: von 39 Prozent im Jahr 1992 auf 62,2 Prozent im Jahr 2007 (2). Die Ursache: Die Anwendung von Cephalosporinen vor allem der dritten Generation und von Fluorchinolonen. „Das Bewusstsein für die Probleme, die wir durch antibiotikaresistente gramnegative Bakterien zu erwarten haben, ist in den deutschen Kliniken noch wenig ausgeprägt“, sagt Prof. Dr. med. Ulrich Hartenauer, Leitender Arzt am Johannisstift in

**Die unbelebte Krankenhausumgebung** ist ein Reservoir für multiresistente Pathogene: Umweltstabile Keime wie *Acinetobacter* können auf Computertastaturen, Therapieapparaturen oder Türklinken ohne effektive Desinfektion Wochen und Monate überdauern. Infektionen gefährden vor allem immunsupprimierte Patienten.



Münster, der an einem Kurs „Antibiotic Stewardship“ teilnimmt. „Personell und finanziell ist das eine große Herausforderung.“

Der Hochrisikoerregger Acinetobacter ist häufig nicht nur antibiotikaresistent, sondern generell auch sehr umweltstabil. Der Anteil von Acinetobacterarten an Hospitalinfektionen auf westeuropäischen Intensivstationen liegt bereits bei fünf bis sechs Prozent, in Osteuropa, Zentral- und Südamerika, Asien und Afrika ist er drei- bis viermal höher (2).

Die Weltgesundheitsorganisation warnt vor einer globalen Ausbreitung resistenter Infektionserreger in einer „postantibiotischen Ära ohne Option einer kausalen Therapie von Infektionskrankheiten wegen klinischer Unwirksamkeit aller verfügbaren antimikrobiellen Substanzen“ (3–5). Denn weltweit seien nur zwei Antibiotika mit innovativem Wirkmechanismus in der klinischen Entwicklung. Die Folge eines Interessenkonflikts zwischen Industrie und Gesundheitsversorgung: Je gezielter Antibiotika angewandt werden, je ausgeprägter also das Bewusstsein für die gebotene Zurückhaltung gerade auch bei den neueren Reservemedikamenten ist – gefördert durch „antibiotic stewardship“ –, desto geringer ist der Anreiz für Firmen, in Neuentwicklungen zu investieren (5). Gegen gramnegative Bakterien sei für die kommenden zehn Jahre mit gar keinem innovativen Antibiotikum auf dem Markt zu rechnen, stellte Kern beim Kongress für Infektiologie und Tropenmedizin in Köln fest.

Versteht man unter Hospitalinfektionen solche, die sich im Krankenhaus entwickeln, also bei Aufnahme weder vorhanden noch in Inkubation waren, so sind jährlich 4,1 Millionen Patienten in Europa betroffen, schätzt das European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm (6). Circa 37 000 der Infizierten sterben unmittelbar als Konsequenz der Hospitalinfektionen. Sie erhöhen das Letalitätsrisiko, zum Beispiel durch Sepsis, um den Faktor zwei bis drei. Hospitalinfektionen verursachen in Europa direkte Mehrkosten von jährlich sieben Milliarden Euro.

In deutschen Kliniken wird die Zahl jährlicher Hospitalinfektionen

auf 400 000 bis 600 000 nosokomiale Infektionen geschätzt, davon 80 000 bis 180 000 potenziell vermeidbar, inklusive etwa 1 500 bis 4 500 Todesfälle (7, 8). Danach sterben täglich vier bis zwölf Menschen an einer vermeidbaren nosokomialen Infektion.

### Mehr gramnegative Bakterien

Die Situation könnte sich noch verschärfen, wenn der Trend zur Zunahme gramnegativer Erreger weiter anhält. Denn diese sind bei nosokomialen Infektionen für zwei Drittel der Todesfälle verantwortlich (2). Dabei geht es nicht nur um Acinetobacter, sondern auch um die Extended-Spectrum-Betalaktamase (ESBL)-bildenden Stämme von Klebsiella, Escherichia coli und andere gramnegative Bakterien. Sie haben Betalaktamasen, die den Betalaktamring von Penicillinen, Cephalosporinen und Monobactamen hydrolysieren und so die Wirksamkeit dieser Antibiotika erheblich mindern oder ausschalten. Die für ESBL codierenden Gene können über Plasmide zwischen verschiedenen Spezies, selbst über Gattungsgrenzen hinweg, ausgetauscht werden. Oft sind ESBL-Bildner auch

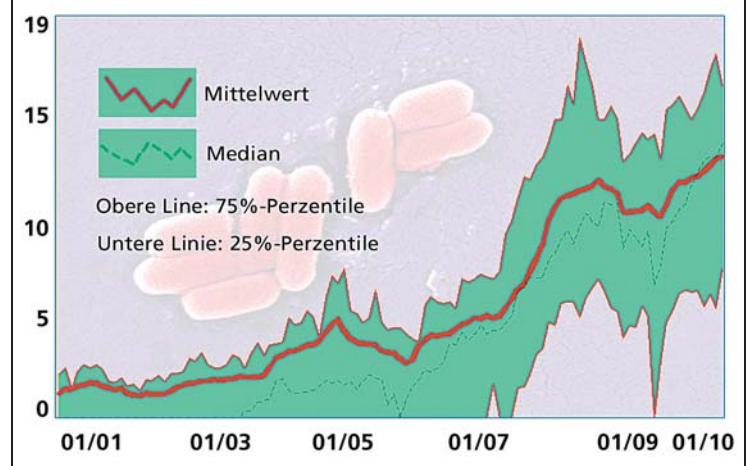
ter die ESBL-Eigenschaft überlagern kann. Zudem ist die Resistenzeigenschaft in vitro nur gering ausgeprägt. So wird in der diagnostischen Routine häufig bei Nichtempfindlichkeit gegen mindestens ein Cephalosporin der dritten Generation der Verdacht auf ESBL-Bildner ausgesprochen (13).

In Deutschland hat sich die Prävalenz der ESBL den Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) zufolge bei Intensivpatienten von 2003 bis 2009 fast verfünffacht (von 0,12 auf 0,56 pro 100 Intensivpatienten; 9, 11). Vor allem große Kliniken mit einem hohen Anteil komplizierter Fällen haben Probleme mit ESBL. 2009 ging bereits die Hälfte der Infektionen durch multiresistente Erreger an der Charité – Universitätsmedizin Berlin auf ESBL zurück, wie Prof. Dr. med. Petra Gastmeier vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité auf dem Kongress berichtete. Erst an zweiter Stelle standen grampositive Methicillin-resistente Stämme von Staphylococcus aureus (MRSA), auf Platz drei Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

Das größte Risiko, mit einem Pathogen infiziert zu sein, haben Inten-

GRAFIK 1

Verlauf der Rate von 3.-Generation-Cephalosporin-resistenten E. coli



**ESBL-bildende Stämme** machen einen wachsenden Anteil der E.-coli-Isolate auf deutschen Intensivstationen aus (Ordinate: Prozent resistente Erreger; Abszisse: Monat/Jahr; modifiziert nach: www.antibiotika-sari.de.

gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden resistent oder vermindert sensibel. Der diagnostische Nachweis von ESBL ist schwierig aufgrund des großen Spektrums an verschiedenen zusätzlichen Resistenzgenen, deren Resistenzmus-

sivpatienten. Je schwerer die Grunderkrankung, je intensiver der Eingriff, je länger der Klinikaufenthalt ist, desto größer ist das Infektionsrisiko. Invasive Beatmung und Venen- oder Harnwegskatheter begünstigen ebenfalls Hospitalinfektionen (5). ▶

Trotz eines Trends zu gramnegativen Keimen: Staphylococcus aureus bleibt weltweit, auch in Deutschland, eine häufige Ursache. Jeder 70. Patient einer deutschen Intensivstation ist mit einem Methicillin-resistenten S. aureus besiedelt oder infiziert (9). Seit 2001 hat sich der Anteil der MRSA bei Intensivpatienten auf 20 bis 23 Prozent der S.-aureus-Isolate eingependelt. „In den Niederlanden und in Skandinavien hält sich der Anteil seit Jahren stabil auf unter drei Prozent“, betont Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Friedrich von der Universitätsklinik Münster. „Das Auftreten von MRSA ist also nicht schicksalhaft.“ (10)

In Deutschland sind 75 Prozent der Nachweise von MRSA-Infektionen auf Intensivabteilungen bereits bei der Stationsaufnahme vorhanden, wie die Daten des KISS belegen (11). Umgekehrt werden im Krankenhaus erworbene MRSA (25 Prozent) in die allgemeine Bevölkerung getragen, verbreiten sich und gelangen mit dem nächsten Klinikbesuch wieder in den stationären Bereich, wenn die Patienten nicht saniert worden sind (Drehtüreffekt). Wie sehr lokal entstandene Probleme nicht nur zu struktur-, sondern auch zu regionenübergreifenden werden, machen Stammbäume der weltweit isolierten MRSA deutlich:

Die Resistenzen entstehen lokal, die Erreger verbreiten sich in- und außerhalb von Kliniken, auch über Kontinente hinweg (12).

Für Friedrich kann ohnehin die Lösung des MRSA-Problems nur in einer kontinuierlichen Zusammenarbeit zwischen ambulanter und stationärer Versorgung in kommunalen, aber auch regionenübergreifenden Netzwerken liegen (10). Aber diese Strategie ist für andere Problemkeime in der Gruppe der grampositiven Erreger nicht evaluiert.

### Vancomycin-Resistenzen

Bis Anfang des Jahrtausends standen nosokomiale Infektionen mit MRSA im Vordergrund der Aufmerksamkeit und der Erstellung von Leitlinien zum Umgang mit Infizierten. Im Bereich der grampositiven Bakterien wandelt sich nun das Erregerspektrum hin zu VRE. Ihr Anteil an den Infektionen auf Intensivstationen ist weltweit gestiegen und liegt derzeit zwischen zwei und fünf Prozent der Isolate, auf deutschen Intensivstationen machen VRE circa fünf Prozent der Enterokokkenisolate aus (2, 13). VRE sind nicht nur vermindert sensibel für das Glykopeptid, sondern auch resistent gegenüber Aminopenicillinen. Eine Auswertung der Daten von 586 der circa 1 000 deutschen

Intensivstationen im Rahmen von KISS ergab eine Zunahme der VRE um den Faktor 20. Zwei von 1 000 Intensivpatienten waren demnach im Jahr 2009 mit VRE kolonisiert (11). Enterococcus faecium und faecalis können Harnwegsinfekte, Wundinfektionen, Cholangitis, Bakteriämien, Endokarditis und Meningitis hervorrufen. Sie sind von Natur aus unsensibel gegenüber vielen Antibiotika, die zusätzliche Resistenz gegen Glykopeptide schränkt die Therapieoptionen international weiter ein.

„Im Gegensatz zu MRSA gibt es keine wissenschaftlich fundierten Maßnahmen zur Eradikation von VRE. Sie wird wegen des natürlichen Reservoirs der Keime im Magen-Darm-Trakt auch nicht versucht“, sagt Prof. Dr. med. Sebastian Lemmen (Uniklinik Aachen). Einzelzimmer oder Kohortenisolation und konsequente Händehygiene können offenbar die Weiterverbreitung verhindern (13–16).

International gilt als Hauptursache für die Entstehung multiresistenter Erreger der unkritische Einsatz von Antibiotika in Kombination mit unzureichender Hygiene. Jede antimikrobielle Chemotherapie führt früher oder später zum Auftreten von resistenten Mikroorganismen. Die Resistenzentwicklung gegen Medikamente wird bestimmt

- durch das genetische Potenzial des jeweiligen Organismus und
- den Selektionsdruck, der auf den Erreger ausgeübt wird (nicht nur durch Antibiotikagebrauch in der Humanmedizin, sondern auch in der Nutztierhaltung).

Antibiotikatherapien sind aber nicht immer vermeidbar; ihr Bedarf steigt tendenziell durch

- eine immer älter werdende, infektionsgefährdete Bevölkerung
- die zunehmende Therapie Schwerstkranker, darunter auch sehr früh geborener Kinder
- die steigende Zahl aufwendiger medizinischer Maßnahmen.

Eckpfeiler der Prävention und Kontrolle sind die Suche nach Infizierten oder Kolonisierten und die Eradikation des Erregers; Letzteres ist nicht immer möglich. Im März 2010 hat das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Informati-

## 3 FRAGEN AN . . .

**Dr. med. Gerhard Kunstmann, Oberarzt in der Abteilung Krankenhaushygiene an den Kliniken der Stadt Köln**



**Sie machen die Weiterbildung „Antibiotic Stewardship“. Was hat Sie motiviert?**

**Kunstmann:** Es fehlt oft praktisches Wissen zum rationalen Einsatz von Antiinfektiva und zur Prävention nosokomialer Infektionen. „Rational“ bedeutet gezielt und sparsam. Beides dient dem Wohl des Patienten und dem des Krankenhauses.

**Das bedeutet im Klinikalltag?**

**Kunstmann:** Der Patient soll das Medikament mit der höchsten Aussicht auf Wirksamkeit so lang wie nötig, aber so kurz wie möglich erhalten, bei gleichzeitig ge-

ringem Risiko für Resistenzbildungen der Erreger. So kann zum Beispiel bei der akuten Pyelonephritis eine Therapie mit einem intravenös gegebenen Betalaktam anstelle eines oralen Fluorchinolons sinnvoll sein, wenn hohe und zunehmende Chinolonresistenzen auftreten. Auch wenn die intravenöse Applikation gegenüber der oralen einen Komfortverlust für den Patienten bedeutet. Jedes Vermeiden einer komplizierten Infektion, aber auch des Einsatzes teurer Reservemittel senkt Kosten. Ein weiteres Prinzip ist, möglichst rasch und wann immer möglich

von Breit- auf Schmalspektrumantibiotika umzustellen.

**Der Weg zum Ziel?**

**Kunstmann:** Der Weg ist, alle Akteure anzusprechen: mit Argumenten und mit Diplomatie. Wir möchten nicht meckern, sondern beraten und zur Etablierung klinikinterner Leitfäden beitragen. Der junge Assistenzarzt, der nachts Dienst hat, braucht Entscheidungshilfen. Und wir schaffen ein Netzwerk mit Ansprechpartnern und damit die auf diesem Gebiet dringend notwendige Diskussionskultur.

on (Köln) in einem Health-Technology-Assessment-Bericht Maßnahmen gegen MRSA als erfolgreich bewertet, die für die meisten Hospitalkeime gelten dürften:

- an die jeweilige Situation angepasste Screenings, um frühzeitig reagieren zu können
- Schulungen zur Verbesserung der Hygiene
- Errichtung von Kontrollen der Hygieneschutzmaßnahmen und Dekolonisation des Patienten vom Erreger (MRSA); eine Sanierung ist nicht bei allen Lokalisationen von MRSA, nicht bei allen Erregern und nicht bei allen Begleiterkrankungen des Patienten möglich
- multimodale Ansätze mit Bündeln verschiedener Maßnahmen.

Außer einem kritischen Umgang mit Antibiotika kommt damit der Händedesinfektion eine Schlüsselstellung zur Verhinderung von ambulant oder im Krankenhaus erworbenen multiresistenten Erregern zu.

**Keimselektion in der Klinik**

Wie wirksam sich die Selektion von ESBL im eigenen Krankenhaus verhindern lässt, belegt eine Studie der Charité und der Universitätsklinik Freiburg: Eine Steigerung des Fluorchinolonverbrauchs um ein Prozent bedingt nach einem Monat eine Zunahme der Inzidenz nosokomialer ESBL-Infektionen um 4,43 Prozent. Ein Plus von einem Prozent bei den aus Kostengründen gern verwendeten Cephalosporinen der dritten Generation führt binnen zwölf Wochen zu einer Verdoppelung der nosokomialen ESBL-Infektionen. Der um ein Prozent gesteigerte Verbrauch alkoholhaltiger Händedesinfektionsmittel lässt dagegen die Infektionsinzidenz nach vier Monaten um sieben Prozent sinken (17).

Die Gründe für eine oft unzureichende Händedesinfektion in Kliniken sieht Gastmeier, eine der Initiatorinnen für die Kampagne „Aktion Saubere Hände“, in

- einem hohen Zeitdruck
- schlechter Erreichbarkeit von Desinfektionsmittelpendern
- Angst vor Hautschäden und
- Zweifeln an der Wirksamkeit der Händedesinfektion.

**GRAFIK 2**



„Hygienefehler Einzelner sind meist ein Problem des Systems: eine aus dem Kostendruck resultierende Überlastung“, meint Schulte-Sasse. „Eine nosokomiale Infektion oder ein Ausbruch mit multiresistenten Erregern ist bei einem Missverhältnis zwischen verfügbaren zu desinfizierenden Händen und zu versorgenden Patienten vorhersehbar.“ Nicht selten müsse auf Intensivstationen eine Krankenschwester vier Schwerkranke pro Schicht versorgen. Zudem stehe häufig nicht genug Hygienefachpersonal zur Verfügung, das wichtige Maßnahmen zur Prävention patienten-, zeitnah und aussagekräftig erldigen könne. „Falsche und patientenferne Entscheidungen über Hygienrichtlinien und Personalbesetzungen zum Beispiel eben den Weg für die Fehler jener, die dann nah am Patienten sind und auch juristisch belangt werden können: Schwestern, Pfleger, Ärzte“, so Schulte-Sasse.

Offensichtlich gibt es Strukturdefizite in den Kliniken: Sie haben häufig keine krankenhaushygiene internen Direktiven zum konkreten Umgang mit Infizierten und zum Gebrauch von Antibiotika. Es gibt aber auch Uneinigigkeiten bei den Fachgesellschaften und den Empfehlungen, die sie publizieren: *Müssen* Patienten, die mit MRSA oder anderen resistenten Erregern infiziert sind, im Einzelzimmer untergebracht oder *sollten* sie – den Klinikressourcen entsprechend –

**Hygienische Maßnahmen** auf der Intensivstation am Universitätsklinikum Aachen (exemplarisch); MRE: mehrfachresistente Erreger; MRSA: Methicillin-resistente Staph. aureus; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; modifiziert nach: SW Lemmen (15)

nur isoliert werden, und wenn ja, wie lange? Diese Frage beantworteten auch die Leitlinien nicht eindeutig, beklagen Ärzte.

Nicht ausdiskutiert ist die Rolle der Politik bei der Lösung der Probleme, zum Beispiel der Finanzierung vorbeugender Maßnahmen, aber auch bei der Frage der Überwachung. Sollte diese hauptsächlich auf kommunaler Ebene geregelt werden, oder bedarf es zusätzlicher Aktivitäten auf Länderebene (etwa mit Krankenhaushygieneverordnungen) oder Bundesebene (gesetzlicher Rahmen für Überwachung)?

„Auch von den Landesärztekammern werden wir in Bezug auf firmenunabhängige Fortbildungen zum Umgang mit Antibiotika im Stich gelassen“, meint Dr. med. Andreas Kirchmann, Chefarzt Anästhesie und Schmerztherapie an der Inland-Klinik Eckernförde. Eine Lücke, die die ABS-Kurse – sie gehören zur Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie – schließen sollen. Mit dem ABS-Abschluss wollen Hartenauer und Kirchmann Leitfäden zur Antibiotikatherapie für ihre Abteilungen entwickeln, aber auch andere konsiliarisch beraten. Sie sind sich sicher: „Die Zusatzqualifikation hat Zukunft.“

Dr. rer. nat. Nicola Siegmund-Schultze

Literatur im Internet: [www.aerzteblatt.de/lit3310](http://www.aerzteblatt.de/lit3310)