

Empfehlung zum Umgang mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen erschienen

Bericht über eine Fortbildungsveranstaltung des MRE-Netz Rhein-Main

Im September ist endlich die lange erwartete Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (MRGN) [1] erschienen. Auf Einladung des MRE-Netz Rhein-Main stellte die Leiterin der KRINKO-Arbeitsgruppe, Professor Dr. med. Constanze Wendt, Heidelberg, diese umfangreiche Empfehlung (44 Seiten, 422 Literaturstellen) auf zwei Fortbildungsveranstaltungen im Amt für Gesundheit in Frankfurt/Main vor.

Angesichts vieler verschiedener Definitionen der Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen in der Literatur, teilweise beruhend rein auf den genotypischen Resistenzmechanismen wie β -Laktamasen (ESBL), Carbapenemasen (z.B. KPC *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, NDM New Delhi Metallobetalaktamase etc.), aber auch auf phänotypischen Beschreibungen wie MDR (multidrug-resistant), XDR (extensively drug-resistant, oder PDR (pandrug-resistant), die aber im Alltag wenig praktikabel sind, entschied sich die KRINKO, eine eigene, einfach handhabbare Defini-

tion zu erarbeiten, die die klinische Relevanz in den Mittelpunkt stellt. Ausgehend von den vier Antibiotikagruppen, die generell zur Behandlung gramnegativer Stäbchen eingesetzt werden, nämlich Acylureidopenicilline, 3./4.Generations-Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone wurden anhand von Leitsubstanzen aus den vier Gruppen (Piperacillin, Cefotaxim und/oder Ceftazidim, Imipenem und/oder Meropenem sowie Ciprofloxacin) die Systematik der MRGN festgelegt. Bei den Erregern mit Carbapenemresistenz gibt es dann – außer Colistin – praktisch keine therapeutischen Optionen mehr.

Multiresistenz beginnt bei Resistenz gegen drei Antibiotikagruppen

Enterobakterien und *Acinetobacter baumannii* werden eingeteilt in solche, die gegen drei der vier Antibiotikagruppen resistent und nur noch gegen Carbapeneme sensibel sind (3MRGN) und solche Erreger mit Resistenz auch gegen die Carbapeneme als vierte Antibiotikagruppe (4MRGN). *Pseudomonas aeruginosa* folgt nicht unbedingt diesem Muster, hier gibt es durch-

aus Erreger, die gegen Carbapeneme resistent und gegen Chinolone sensibel sind (3MRGN) und Erreger mit Resistenz gegen alle diese Gruppen (4MRGN) [1, 2] (Tabelle 1). Die bisher gebräuchliche Definition Enterobakterien mit erweitertem Resistenzspektrum (ESBL) beinhaltet u.U. Erreger mit Resistenz gegen Penicilline und 3./4.-Generationscephalosporine oder auch 3MRGN, sie sollte jetzt entfallen. „Multiresistenz fängt bei Resistenz gegen drei Antibiotikagruppen an, 2MRGN gibt es nach dieser Definition nicht, das ist keine Multiresistenz“, so Professor Wendt.

Kriterien für die Erarbeitung der Empfehlungen zum Hygienemanagement bei MRGN

Die Sichtung der Literatur zur Erstellung der Empfehlungen erfolgte unter zwei Kriterien:

1. Klinische Konsequenz, d.h. ist eine Infektion mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden?
2. Epidemiologie: ist die Weiterverbreitung tatsächlich durch Hygienemaßnahmen im Krankenhaus beeinflussbar?

Professor Wendt verglich das Vorgehen der Empfehlung bei 3MRGN oder 4MRGN wiederholt mit dem Vorgehen bei methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Eine Sepsis mit den resistenten Erregern (MRSA, VRE) ist mit einem etwa doppelt so hohen Mortalitätsrisiko verbunden wie mit sensiblen *S. aureus*- oder Enterokokkus-Stämmen. Deswegen werden bei diesen Erregern intensivierte Hygienemaßnahmen in der Klinik vorgenommen. Auch Sepsen mit ESBL-

Tabelle 1

Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften [1]

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

R: resistent; S: sensibel

tragenden Enterobacteriaceae und solche mit carbapenemresistenten *A. baumannii* oder *Pseudomonas aeruginosa* sind mit einer signifikant höheren Mortalität verbunden. Allerdings sind die Daten bei Sepsen mit AmpC-tragenden Enterobacteriaceae oder 3MRGN-*A. baumannii* uneinheitlich.

Anhand umfangreicher Daten aus den letzten zehn bis zwölf Jahren aus ihrem Labor (Labor Limbach) zeigte sie bei MRSA einen Anstieg auf ca. 30 % MRSA bezogen auf *S. aureus*-Isolate. Der Anstieg der MRSA-Prävalenz in Dialyse erfolgte zwei bis drei Jahre später als in den Kliniken, in den niedergelassenen Arztpraxen noch weitere zwei Jahre später. Während in den Kliniken seit 2005 deutliche Abnahme in den *S. aureus*-Isolaten auf ca. 20 % zu verzeichnen ist, ist der zeitversetzte Anstieg in den ambulanten Dialysen und Arztpraxen ungebrochen. Diese Epidemiologie unterstreicht, dass die MRSA-Problematik eine Krankenhaus-basierte ist und von dort aus in den ambulanten Bereich gelangt. „Die Bekämpfung muss im Krankenhaus vorgenommen werden“, so Wendt.

Bei Enterobacter ist keine Zunahme der Resistenzen erkennbar. Bei den 3- und 4MRGN *E. coli* und Klebsiellen zeigt sich jedoch in allen Bereichen – Klinik, Dialyse und Arztpraxis ein gleiches Bild mit einer leichten Zunahme, ca. 3-5 % MRGN. „Die Epidemiologie ist offenbar nicht vom Krankenhaus getrieben, wirkt sich aber sehr auf die Kliniken aus“. Bei *Pseudomonas aeruginosa* ist ab ca. 2005 ein deutlicher Anstieg der Resistenzentwicklung erkennbar – in allen Bereichen, also auch hier kein Hinweis auf die Ursache Krankenhaus. Eine Sonderstellung nimmt *Acinetobacter baumannii* ein mit 15-20 % 3MRGN und 4MRGN in der Klinik. Auch hier ist die Epidemiologie nicht prioritär krankenhausetrieben, obwohl einzelne Peaks eindeutig durch Ausbrüche im Krankenhaus bedingt waren.

Inzwischen sind MRGN ein deutlich größeres Problem als MRSA

„Auch wenn der Anteil resistenter Stämme bei den MRGN noch etwas unter dem bei MRSA liegt, in absoluten Zahlen gibt es heute deutlich mehr Patienten mit 3- und 4MRGN *E. coli* oder Klebsiellen als MRSA-Patienten“.

Reiseanamnese als Hinweis auf 3MRGN wichtig – aber nicht ausreichend

Einige Untersuchungen zeigen, dass 3MRGN *E. coli* und Klebsiellen auf Reisen erworben wurden. In einer schwedischen Studie mit mehr als 100 Freiwilligen, die vor Reisean-

tritt ESBL-negativ waren, waren ca. 30 % der Rückkehrer aus Asien (ohne Indien) und dem mittleren Osten und über 80 % der Reiserückkehrer aus Indien ESBL-besiedelt [2].

In New Dehli wurden *E. coli* mit Metallo-beta-laktamasen (NDM *E. coli*) in Pfützen und Trinkwasser nachgewiesen [3]. Auch diese Verbreitung erfolgt somit außerhalb des Krankenhauses und ist durch Hygiene in medizinischen Einrichtungen alleine nicht einzudämmen. Allerdings ist bei diesen Erregern eine strikte Hygiene im Krankenhaus unerlässlich, damit sie nicht auf andere schwerkranke Patienten übertragen werden – mit extrem eingeschränkter Behandlungsmöglichkeit.

Tabelle 2

Rationale für die Durchführung krankenhaushygienischer Maßnahmen bei Besiedelung oder Infektion mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen in der endemischen Situation

		Krankenhaus-assoziierte Verbreitung	Infektionsrate	Gegenüber sensiblen Isolaten erhöhte Mortalität	Über Basis-hygiene hinausgehende Maßnahmen
E coli	3MRGN	Nein	30 %	Ja	Ja (Risikobereiche)
	4MRGN	Ja	Keine Daten	Ja	Ja (alle Bereiche)
Klebsiella spp.	3MRGN	Ungenügende Daten	10-20 %	Ja	Ja (mindestens Risikobereiche)
	4MRGN	Ja	40-80 %	Ja	Ja (alle Bereiche)
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein	10-20 %	Nein	Nein
	4MRGN	Ja	Keine Daten	Ja	Ja (alle Bereiche)
Andere Enterobakterien	3MRGN	Nein	Keine Daten	Ungenügende Daten	Nein
	4MRGN	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten	Ja (alle Bereiche)
P aeruginosa	3MRGN	Einige Stämme	15-25 %	Ja	Ja (Risikobereiche)
	4MRGN	Einige Stämme	15-25 %	Ja	Ja (alle Bereiche)
Acinetobacter baumannii	3MRGN	Ungenügende Daten	Ca. 20 %	Ungenügende Daten	Ja (mindestens Risikobereiche)
	4MRGN	Ja	Ca. 20 %	ja	Ja (alle Bereiche)

Aber: Reiseanamnese hilft nicht immer. Professor Wendt berichtete von einem Ausbruch mit carbapenemresistenten Klebsiellen in einem großen Krankenhaus in Heidelberg, mit neun Fällen, darunter fünf besiedelte und vier infizierte Patienten, wovon drei verstarben [4]. Die Indexpatientin war eine Odenwälder Hausfrau ohne jegliche Reiseanamnese. D.h. wahrscheinlich war der Erreger von einem anderen besiedelten Patienten unerkannt in die Klinik eingetragen worden und hatte sich dort verbreitet. Unbekannt ist, wieviele Patienten unerkannt besiedelt gesund nach Hause entlassen wurden.

Während der KPC-Ausbruch in Heidelberg rasch beendet werden konnte, gibt es derzeit einen großen KPC-Ausbruch in einer großen Leipziger Klinik mit mehr als 85 Patienten (Stand 31. August 2012) und zahlreichen Todesfällen. „Wir sehen hier offenbar nur die Spitze des Eisbergs und die Erreger sind bei uns als Besiedeler schon weiter verbreitet als wir denken.“

Auf Basis der verfügbaren Literatur hat die KRINKO die Daten aus der Epidemiologie und der klinischen Relevanz tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 2 mod nach KRINKO). Es ist erkennbar, dass bei

den 4MRGN in der Regel eine krankenhausessoziierte Verbreitung gefunden wurde, bei den 3MRGN – ausreichende Daten vorausgesetzt – eher nicht.

Wie geht man nun sinnvoll mit diesen Problemen um auf der Basis des Wissens zur klinischen Bedeutung und Epidemiologie?

Wer soll wie gescreent werden?

Ein Screening soll immer erfolgen, wenn im Krankenhaus dadurch etwas erreicht werden kann – entweder um die Weiterverbreitung zu vermeiden oder um Risikopatienten zu schützen. Liegen Erreger vor, die sich im Wesentlichen außerhalb medizinischer Einrichtungen ambulant verbreiten, wird die Weiterverbreitung durch ein Aufnahmescreening nicht wirksam unterbrochen. Screeningprogramme in speziellen Bereichen können jedoch geeignet sein, bei Infektionszeichen die kalkulierte Therapie entsprechend einzusetzen und Risikopatienten zu schützen.

Generell sind die Screeningverfahren für gramnegative Erreger nicht ausreichend gut – die Sensitivitäten liegen bei bis 50-60 % und Schnelltests sind (noch?) nicht

verfügbar. Es müssen also Kulturen angelegt werden, deren Ergebnis erst nach mindestens drei Tagen vorliegt.

Risikopatienten (Auslandsverlegung und Kontaktpersonen im Krankenhaus) sollen an folgenden Körperstellen gescreent werden: bei V.a. E coli und Klebsiella spec. rektal, ggf. Wunden und Urin, bei V.a. andere Enterobakterien rektal, bei V.a. Pseudomonas aeruginosa rektal und Rachen und bei V.a. A baumannii Mund-Rachen-Raum und Haut.

Werden Patienten mit Verdacht auf 4MRGN gescreent, z.B. solche, die aus einem ausländischen Krankenhaus zuverlegt wurden (aus solchen Ländern, wo man den Arztbrief nicht lesen/verstehen kann), sollen diese unbedingt bis zum Erhalt des Ergebnisses auch isoliert werden. Auch wenn man dabei eher an Patienten aus Saudi Arabien, Griechenland und auch Italien (!) denkt, darf nicht vergessen werden, dass aus Holland, das ja immer als Paradebeispiel für niedrige MRSA-Raten genannt wird, häufig Ausbruchsbeschreibungen für carbapenemresistente A.baumannii vorliegen.

Hygienemaßnahmen im Krankenhaus zur Prävention der Übertragung

Da es in der Literatur keine Studien zur Barrierepflege gibt, konnte die KRINKO diese nicht literaturbasiert und kategorisiert empfehlen. Sie unterscheidet zwischen **Basishygiene oder Isolierung im Einzelzimmer**. Einen Überblick über die empfohlenen Screening- und Hygienemaßnahmen gibt Tabelle 3. Generell ist erkennbar, dass bei 3MRGN in Risikobereichen eine Isolierung empfohlen wird, auf Normalstationen in den Kliniken werden jedoch keine über die Basishygiene hinausgehenden Maßnahmen gefordert. Pa-

Tabelle 4

Informativer Anhang ohne Empfehlungscharakter KRINKO

Maßnahmen im Umgang mit Patienten, die mit multiresistenten gramnegativen Mikroorganismen besiedelt oder infiziert sind zur Berücksichtigung bei Erstellung eines Hygieneplans

1. Standardmaßnahmen für ALLE Patienten, da eine Besiedelung unerkannt vorliegen kann (Standardhygiene).

- Händedesinfektion vor und nach direktem Kontakt mit dem Patienten, vor aseptischen Tätigkeiten, nach Kontamination (Kontakt mit Blut, Sekreten oder Exkreten), nach Kontakt mit der Patientenumgebung, sowie nach Ablegen der Handschuhe
- Handschuhe tragen bei Umgang mit Blut, Sekreten, Exkreten oder sichtbar kontaminierten Flächen
- Tragen von Mund-Nasen-Schutz und Schutzbrille, wenn Verspritzen von, oder Tröpfchenbildung aus Blut, Sekreten oder Exkreten möglich ist
- Tragen einer Schürze, um Dienstkleidung bei Eingriffen oder Pflegemaßnahmen vor Blut, Sekreten oder Exkreten zu schützen
- Einzelzimmer für Patienten, denen adäquates hygienisches Verhalten nicht möglich ist
- Behandlung von Ausrüstung und Geräten, Oberflächen und Einrichtung, Bettwäsche und Abfall so, dass keine Übertragungsgefahr davon ausgeht
- Desinfektion und Reinigung (Flächen: Routinemaßnahmen gemäß Reinigungs- und Desinfektionsplan, Instrumente: Desinfektion aller zur Wiederverwendung bestimmter Instrumente mit geeignetem Verfahren. Geschirr: Desinfizierende Reinigung. Wäsche: Routine-Waschverfahren für Krankenhauswäsche)
- Abfallentsorgung gemäß Abfallentsorgungsplan (Krankenhausmüll).

2. Zusatzmaßnahmen bei Isolierung

Zusätzlich zu den Maßnahmen der Standardhygiene werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

- Unterbringung im Einzelzimmer mit eigener Nasszelle oder Kohortierung mit Patienten mit gleicher Spezies und gleichem Resistenzphänotyp
- Tragen eines langärmeligen Schutzkittels bei allen direkten Patientenkontakten (Für 4MRGN A. baumannii: Anlegen des Schutzkittels vor Betreten des Zimmers)
- Handschuhe tragen bei möglichem Kontakt zu Blut, Sekreten, Exkreten oder kontaminierten Oberflächen
- Zuordnung von unkritischen Geräten/Instrumenten zum Patienten während der Dauer des Aufenthaltes
- Desinfektion und Reinigung von Flächen (Routinemaßnahmen gemäß Reinigungs- und Desinfektionsplan für Bereiche mit Patienten, die Erreger so in oder an sich tragen, dass im Einzelfall die Gefahr einer Weiterverbreitung besteht)
- Benachrichtigung der durchführenden oder aufnehmenden Abteilung bei Durchführung von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen oder Verlegung des Patienten
- Schlussdesinfektion des Zimmers mit der Nasszelle nach Entlassung oder Verlegung.

Tabelle 3

Maßnahmen zur Prävention der Verbreitung von MRGN im Krankenhaus (KRINKO)

		Aktives Screening und Isolierung bis zum Befund	Prävention der Übertragung		Sanierung
			Normal- bereiche	Risiko- bereiche	
E coli	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Isolie- rung	Nicht empfohlen
	4MRGN	Risikopopulation (Rektal, ggf. Wunden, Urin)	Isolie- rung	Isolie- rung	Nicht empfohlen
Klebsiella spp.	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Isolie- rung	Nicht empfohlen
	4MRGN	Risikopopulation (Rektal, ggf. Wunden, Urin)	Isolie- rung	Isolie- rung	Nicht empfohlen
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Basis- hygiene	Nicht empfohlen
	4MRGN	Risikopopulation (Rektal)	Isolie- rung	Isolie- rung	Nicht empfohlen
Andere Entero- bakterien	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Basis- hygiene	Nicht empfohlen
	4MRGN	Risikopopulation (Rektal)	Isolie- rung	Isolie- rung	Nicht empfohlen
P aeruginosa	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Isolie- rung	Nicht empfohlen
	4MRGN	Risikopopulation (Rektal, Rachen)	Isolie- rung	Isolie- rung	Nicht empfohlen
Acineto- bacter baumannii	3MRGN	Nein	Basis- hygiene	Isolie- rung	ungeklärt
	4MRGN	Risikopopulation (Mund-Rachen- Raum, Haut)	Isolie- rung	Isolie- rung	ungeklärt

tienten mit 4MRGN sollen in allen Bereichen – Normal- und Risikobereiche – isoliert werden, mit Ausnahme von anderen Enterobakterien, für die auch bei 3MRGN in Risikobereichen Basishygiene als ausreichend erachtet wird.

Als Risikobereiche gelten auf jeden Fall Intensivstationen, Neonatologien und ggf. in Abhängigkeit von den baulich-strukturellen Gegebenheiten auch weitere Bereiche; eine Festlegung muss das jeweilige Haus anhand seiner Struktur selbst festlegen. In einem „informativen Anhang ohne Empfehlungscharakter“ (Tabelle 4) werden die Maßnahmen der Basishygiene und die Zusatzmaßnahmen bei Isolierung zusammengefasst.

In der **Diskussion** wurde nochmals darauf hingewiesen, dass die KRINKO ihre Empfehlungen auf den Krankenhausbereich fokussiert hat. In Alten- und Pflegeheimen soll eine Abwägung nach [5] stattfinden. Allerdings schreibt die KRINKO: „Aufgrund der Eigenschaften der gramnegative Stäbchen sollten die Maßnahmen in Heimen nicht über die Maßnahmen, die für MRSA-positive Bewohner festgelegt sind, hinausgehen“, d.h. eine Isolierung im Altenpflegeheim ist nicht erforderlich. Wichtig

erscheint, dass im Gegensatz zu MRSA auch kein Mund-Nasen-Schutz erforderlich ist, da die Nasenschleimhaut üblicherweise von Enterobakterien nicht besiedelt wird.

Analog kann auch im Rettungsdienst und Krankentransportverfahren werden, nämlich Basishygiene bei Patienten mit 3MRGN. Bei Transporten von Patienten 4MRGN sollten bei engem Patientenkontakt Schutzhandschuhe und Handschuhe getragen werden und nach dem Transport eine Desinfektion der patientennahen Kontaktflächen erfolgen (Eine Schlussdesinfektion ist hier – ebenso wie bei MRSA-Transporten – nicht erforderlich).

Die KRINKO Empfehlung und weitere Informationen sind auf der homepage des MRE-Netz Rhein-Main (www.mre-rhein-main.de) eingestellt.

Literatur

1. *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 2012; 55: 1311-1354. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?__blob=publicationFile*

2. *Tängden T, Cars O, Melhus A, Löwdin E: Foreign Travel is a Major Risk Factor for Colonization with Escherichia coli producing CTX-M-Type Extended Spectrum β -Lactamase: a Prospective Study with Swedish Volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010; 3564-3568.*
3. *Walsh TR et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the new Dehly environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis 2011; 11(5): 355-362.*
4. *Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, Weigand MA, Zimmermann S, Biehler K, Jonas D. First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 May;29(5):563-70. Epub 2010 Mar 7.*
5. *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsprävention in Heimen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 2005; 48: 1061-1080 http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Heimp_Rili.pdf?__blob=publicationFile*

Anschrift der Verfasserin

Priv.-Doz. Dr. med. Ursel Heudorf
 Amt für Gesundheit
 Abteilung Medizinische Dienste
 und Hygiene
 Breite Gasse 28
 60313 Frankfurt
 E-Mail: ursel.heudorf@stadt-frankfurt.de

Spessart-Klinik Bad Orb

1. Zukunftswerkstatt (psycho)somatische Rehabilitation

7. Dezember 2012, 12-18 Uhr

Hotel an der Therme Bad Orb, Horststraße 1, 63619 Bad Orb

Teilnahmegebühr: 40 Euro

Auskunft und Anmeldung: Sekretariat Psychosomatik, Frau Walter, E-Mail: iwalter@spessartklinik.de