DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 57; Ausgabe 08 / 2007

Probleme mit multiresistenten Krankheitserregern: Was ist zu tun?

p >Zusammenfassung: Infektionen mit multiresistenten Erregern führen weltweit zu erhöhter Letalität und steigenden Kosten. Nur durch konsequent durchgeführte Kontrollmaßnahmen in allen medizinischen Bereichen (ambulant, stationär, Pflegeeinrichtungen) lässt sich die Verbreitung dieser Erreger eindämmen. Dazu gehören Dekolonisation, mikrobiologisches Screening und Diagnostik, standardisierte Hygiene-Maßnahmen, Isolierung der Betroffenen und sehr restriktiver Einsatz von Antibiotika. In Anbetracht der Häufung von Resistenzen bei einzelnen bakteriellen Spezies sowie dem Fehlen therapeutischer Alternativen müssen diese Empfehlungen unbedingt eingehalten werden.

Multiresistente Erreger bedienen sich unterschiedlicher Resistenzmechanismen, die zum Teil chromosomal festgelegt sind und nur auf die direkten Nachkommen des resistenten Bakteriums übertragen werden. Manche dieser Resistenzinformationen sind aber auch auf extrachromosomalen DNA-Abschnitten, so genannten Plasmiden, lokalisiert und können leicht von einem Bakterium auf ein anderes übertragen werden, wobei die unterschiedlichen Spezies sehr effiziente Austauschmechanismen von DNA-Fragmenten entwickelt haben. Sobald ein Antibiotikum gegeben wird, entsteht ein massiver Selektionsdruck, der das Überleben resistenter Stämme begünstigt.

Zu den Resistenzmechanismen multiresistenter Erreger gehören vor allem Enzyme, die Antibiotika inaktivieren (z.B. hydrolysieren) und andere, welche die Zellwand verändern und damit weniger angreifbar für Antibiotika machen. Weitere Mechanismen sind die Ausbildung von Efflux-Pumpen, die verschiedene Substanzen und auch Antibiotika rasch und effizient aus dem Bakterieninneren eliminieren.

Multiresistente Erreger verursachen erhebliche Kostensteigerungen im Gesundheitswesen. Bei nosokomialen Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) ist errechnet worden, dass die Verweildauer im Krankenhaus um 12 Tage verlängert wird; bei einer Infektion mit einem Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA) verlängert sich der Krankenhausaufenthalt im Mittel um vier Tage. Dies entspricht in den USA zusätzlichen Kosten von ca. 27000 $ pro MRSA-Infektion im Vergleich zu ca. 10000 $ bei einer Infektion mit einem MSSA. An Infektionen mit multiresistenten Erregern sterben in den USA pro Jahr90000 Patienten (1, 2).

In den letzten Jahren haben viele der großen Pharmafirmen die Forschung im Bereich Antiinfektiva komplett aufgegeben. Die wenigen neueren Substanzen der letzten Jahre sind häufig durch kleinere, spezialisierte Unternehmen entwickelt worden. Seit 1998 sind in den USA nur zehn neue Antibiotika zugelassen worden; davon waren nur zwei Substanzen neuartig und ohne Kreuzresistenzen gegenüber Antibiotika, die bereits klinisch verwendet werden. Ein Grund für die Zurückhaltung der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

großen Pharmafirmen ist unter anderem, dass Antibiotika meist nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben werden müssen, im Gegensatz zu vielen Substanzen für chronische Erkrankungen (Karzinome, chronische Schmerzen, Hypertonie) sowie „Lifestyle Drugs". Die deutlich reduzierte Forschung und Entwicklungsarbeit im Antibiotikabereich führt zu einem Mangel therapeutischer Alternativen und verschärft die Probleme bei schwer therapierbaren Infektionen (3). Ein Bericht der „Infectious Disease Society of America" aus dem Jahr 2004 mit dem Titel „Bad bugs, no drugs" drückt die Besorgnis der amerikanischen Infektiologen aus, dass in naher Zukunft keine wirksamen Antibiotika verfügbar sein könnten, um schwerkranke Patienten zu behandeln (12).

Im Folgenden werden einige klinisch wichtige Bereiche besprochen, die in den Kliniken und Ambulanzen zu großen Problemen führen können. Die Diskussion kann sich dabei auf zwei wichtige Gruppen beschränken: Staphylokokken und Enterokokken sowie auf die sogenannten „Extended Spectrum Betalaktamases" (ESBL), eine Klasse von bakteriellen Enzymen, die in der Lage ist, fast alle Betalaktam-Antibiotika zu inaktivieren. Weitere Erregergruppen (wie z.B. multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis oder Penicillin-resistente Pneumokokken) können ebenfalls zu großen therapeutischen Problemen führen, werden aber in der folgenden Übersicht nicht besprochen.

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE): Enterokokken sind Teil der physiologischen Darmflora des Menschen und vieler Tierarten. Klinisch bedeutsam sind hauptsächlich zwei Spezies: E. faecalis und E. faecium, wobei E. faecalis häufiger für Infektionen verantwortlich ist (ca. 80% der Isolate), während E. faecium sehr viel häufiger Vancomycin-resistent ist. Bei Menschen mit intaktem Immunsystem führen Enterokokken hauptsächlich zu Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und selten zu einer subakuten bakteriellen Endokarditis.

Vancomycin wurde in den 50iger Jahren entwickelt und war über 30 Jahre lang ein Reserveantibiotikum, das gegen praktisch alle gram-positiven Erreger wirksam war. Im Jahr 1986 gab es die ersten Berichte über VRE in Europa und wenig später auch in den USA (4). Seitdem hat der Anteil Vancomycin-resistenter Isolate ständig zugenommen. Er liegt heutzutage in großen amerikanischen Universitätskliniken bei 50-70%. Bis 2004 lagen diese Zahlen in Europa deutlich niedriger, wobei sie jedoch in den letzten zwei Jahren auch hier, vor allem in Deutschland, zunehmen.

Neuere molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass praktisch alle VRE, die im Zusammenhang mit Ausbrüchen in Kliniken isoliert wurden, klonal verwandt sind. Die weltweite Verbreitung eines einzelnen Klons innerhalb von 20 Jahren spricht dafür, dass dieser Stamm über Virulenzfaktoren verfügen muss, die seine Verbreitung in Krankenhäusern ermöglichen, wobei es bisher keine Vorstellungen gibt, worin genau diese Pathogenitätsfaktoren bestehen.

Hinsichtlich der Antibiotikatherapie muss streng zwischen dem häufigeren Vancomycin-resistenten E. faecium und dem seltenen Vancomycin-resistenten E. faecalis unterschieden werden. Vancomycin-resistente E. faecium sind meist auch resistent gegen Ampicillin und weitere Betalaktam-Antibiotika. Deshalb stehen heute nur einige wenige neuere Substanzen zur Verfügung (z.B. Linezolid = Zyvoxid®, Quinupristin/Dalfopristin = Synercid®, Tigecyclin = Tygacil®, evtl. auch Daptomycin = Cubicin®), wobei Resistenzen auch gegen einzelne dieser Substanzen beschrieben wurden. Bei Vancomyin-resistenten E. faecalis ist Ampicillin (bzw. Penicillin G oder auch Acylureidopenicilline) meist wirksam. Ansonsten

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

müssen die oben erwähnten neueren Substanzen verwendet werden, wobei Quinupristin/Dalfopristin nicht gegen E. faecalis wirksam ist (5).

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus: Bei der Einführung von Penicillin G in den 40iger Jahren waren praktisch alle Staphylokokken gegen dieses Antibiotikum empfindlich. In den folgenden Jahren verbreitete sich die Resistenz gegen Penicillin jedoch äußerst rasch, weshalb im Jahr 1959 mit Methicillin eine neue Substanz eingeführt wurde, die gegenüber den Penicillinasen der Staphylokokken stabil war. Heutzutage wird Methicillin wegen seiner Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt. Statt dessen werden verwandte Substanzen, wie z.B. Oxacillin oder Flucloxacillin, verwendet. Hinsichtlich der Resistenzmechanismen verhalten sich diese Antibiotika jedoch identisch. Im allgemeinen Sprachgebrauch verwendet man aber weiterhin den Begriff „Methicillin-Resistenz".

Schon zwei Jahre nach der Einführung von Methicillin wurden die ersten MRSA-Stämme beschrieben. Penicilline und andere Betalaktamantibiotika wirken normalerweise über die Bindung an die sogenannten Penicillin-bindenden Proteine, die am Aufbau der normalen gram-positiven Zellwand beteiligt sind. MRSA bilden ein modifiziertes Penicillin-bindendes Protein, das eine sehr viel niedrigere Affinität zu Penicillinen hat. Aus diesem Grund wirken alle chemisch und vom Wirkungsmechanismus her verwandten Substanzen (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) gleich schlecht.

Nach 1961 verbreiteten sich die MRSA rasch in den USA und Europa. Sie führen in Krankenhäusern zu Ausbrüchen und Übertragungen von Patient zu Patient. In den letzten Jahren sind aber immer häufiger auch Übertragungen in Pflegeheimen von Bedeutung, da diese Erreger wiederum in Kliniken eingebracht werden und dort dann epidemische Ausbrüche verursachen (3). Andererseits führt die Verlegung von MRSA-Patienten aus der Klinik in Pflegeheime dort zu einer endemischen Ausbreitung dieser Erreger.

Eine neuere Variante sind die „community-acquired MRSA" (CA-MRSA), Methicillin-resistente S. aureus-Stämme, die bei ansonsten Gesunden isoliert werden, die keinen nachweisbaren Kontakt zu Kliniken oder Pflegeheimen hatten. Diese Fälle sind besonders Besorgnis erregend, da die normalerweise bei Infektionen mit S. aureus verwendeten Betalaktam-Antibiotika nicht wirksam sind. Häufig handelt es sich um Haut- und Weichteilinfektionen, die nicht selten schwer (Sepsis, Todesfälle) verlaufen, da CA-MRSA meist auch Toxine exprimieren. In den USA sind epidemische Übertragungen beschrieben, vor allem bei Sportlern, in Kindergärten, bei Rekruten oder Studenten. Bei entsprechenden Infektionen und hinreichendem Verdacht werden in den USA primär Vancomycin oder andere Substanzen gegeben, die auch bei Methicillin-resistenten S. aureus wirksam sind. Nach Diagnose des Erregers kann entsprechend dem Antibiogramm „deeskaliert" werden (6). In Deutschland sind CA-MRSA bisher eher eine Rarität. Allerdings hat das Robert-Koch-Institut bereits einige Fälle in verschiedenen Regionen Deutschlands beschrieben.

Gefährlich ist das Auftreten so genannter VRSA, S. aureus-Stämme, die nicht nur gegen Methicillin, sondern auch gegen Vancomycin resistent sind. Bisher sind weltweit wahrscheinlich weniger als zehn solcher Isolate gefunden worden. Dennoch hat die Tatsache, dass S. aureus auch gegen das Reserveantibiotikum Vancomycin resistent sein kann, in der Fachwelt großes Entsetzen ausgelöst (7).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Neben den VRSA-Stämmen wurden in den letzten Jahren auch Stämme mit reduzierter Vancomycin-Empfindlichkeit, jedoch keiner vollständigen Resistenz, beschrieben, die mit dem Akronym VISA (Vancomycin- intermediate sensitive S. aureus) bezeichnet wurden. Auch bei diesen Stämmen ist Vancomycin allein meist nicht in der Lage, die Infektion zu eliminieren.

Die Therapie von MRSA besteht meist in der Gabe von Vancomycin oder Teicoplanin. Einige neuere Substanzen, wie zum Beispiel Linezolid (s.a. 13), Quinupristin/Dalfopristin oder Daptomycin sind ebenfalls wirksam.

Extended spectrum betalactamases: Enterische gram-negative Bakterien (z.B. E. coli und Klebsiellen) verfügen häufig über Enzyme (Betalaktamasen), die Ampicillin durch Hydrolyse unwirksam machen. Die Einführung von Cephalosporinen der 3. Generation in den 80iger Jahren war ein großer Erfolg, weil damit gut verträgliche Antibiotika verfügbar waren, mit denen auch Infektionen mit Ampicillin-resistenten Erregern behandelt werden konnten. Schon bald wurden jedoch die ersten Plasmid-kodierten Betalaktamasen identifiziert, die auch diese Antibiotika inaktivieren konnten und die in der Folge als extended spectrum betalactamases (ESBL) bezeichnet wurden. Bisher sind über 200 unterschiedliche ESBL bekannt. Eine Arbeitsdefinition beschreibt ESBL als bakterielle Enzyme, die Penicilline, Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation sowie Aztreonam hydrolysieren können. Nosokomiale Epidemien mit ESBL wurden aus vielen Ländern Europas berichtet; hautsächlich von Intensivstationen, auf denen ca. 25% der Klebsiellen ESBL hatten (8). Die Epidemiologie, d.h. Auftreten, Übertragung und Verbreitung von ESBL, ist komplex und noch nicht vollständig geklärt.

Betalaktamase-Inhibitoren (wie z.B. Sulbactam oder Clavulansäure) sind häufig wirksam, wenn bei einem Erreger nur eine einzelne ESBL vorliegt. Da jedoch viele Erreger mehrere ESBL bilden, sind auch diese Substanzen nicht sicher wirksam. So konnte z.B. in einer größeren Studie in 35 europäischen Intensivstationen zwischen 1994 und 1998 ein Anstieg von Piperacillin-Tazobactam-resistenten Klebsiellen von 31% auf 63% beobachtet werden. Dadurch bleiben praktisch nur Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) zur Therapie schwerer Infektionen übrig. Zwar ist das gleichzeitige Vorkommen von ESBL und Carbapenem-Resistenz eine Rarität, jedoch sind vereinzelt Plasmid-kodierte Carbapenemasen gemeinsam mit ESBL, z.B. in Klebsiella pneumoniae, gefunden worden, so dass eine weitere Ausbreitung dieser Erreger durchaus möglich ist (8).

Was ist zu tun? Grundlage der im Folgenden zusammengefassten Empfehlungen ist eine neue Richtlinie der Centers for Disease Control and Prevention (9).

Dekolonisation: Dekolonisationsmaßnahmen gibt es lediglich für die Besiedelung mit MSSA bzw. MRSA, nämlich die Applikation von Mupirocin-Nasensalbe, einem häufigen Ort der Besiedelung, sowie Ganzkörperwaschungen mit desinfizierender Seife. Diese Maßnahmen sind aufwändig und Rekolonisierungen mit dem gleichen oder einem Mupirocin-resistenten Erreger kommen vor. Bei den anderen genannten Erregern sowie für Situationen, bei denen Mupirocin-Nasensalbe nicht zum Erfolg geführt hat, gibt es keine gesicherten Methoden. Insbesondere die Gabe von Antibiotika (systemisch oder lokal) muss, wenn möglich, vermieden werden, da es hierdurch nur zur Selektion weiterer Resistenzen kommt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Mikrobiologische Diagnostik: Zur Erkennung und Bekämpfung von drohenden Problemen mit multiresistenten Erregern ist eine adäquate mikrobiologische Diagnostik wichtig. Bei einer Häufung klinisch-manifester Infektionen mit einem Problemkeim muss davon ausgegangen werden, dass das eigentliche Problem „unter der Oberfläche" schlummert. Dies kann z.B. bei VRE oder MRSA eine unerkannte größere Anzahl kolonisierter Patienten sein. In Kliniken, im ambulanten Bereich oder in Pflegeheimen sollte mit dem mikrobiologischen Labor vereinbart werden, dass die Isolation eines multiresistenten Erregers den für die Hygiene Verantwortlichen sofort mitgeteilt wird. Außerdem sollten die Resistenzprofile der isolierten Bakterien in regelmäßigen Abständen mit der Ausgangssituation verglichen werden.

Screening-Untersuchungen: Bei Verdacht auf gehäuftes Auftreten von multiresistenten Erregern sollten Screening-Untersuchungen durchgeführt werden, um kolonisierte Patienten zu identifizieren. Dies kann z.B. ein Screening der Patienten schon bei der Aufnahme auf Stationen sein, wo eine entsprechende Problematik vermutet wird (Dialyseabteilung, Intensivstation). Es können auch einmalig alle Patienten des entsprechenden Bereichs mittels Abstrich-Untersuchung untersucht werden. Die Abstriche sollten von Haut (z.B. Axilla) und Nase (bei MRSA) bzw. rektal (bei VRE oder ESBL) erfolgen. Die Identifizierung asymptomatisch Kolonisierter ist die Grundlage für gezielte Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen.

Isolierung kolonisierter oder infizierter Patienten (10, 11): Im Krankenhaus sollten Patienten, die mit einem multiresistenten Erreger kolonisiert oder infiziert sind, entweder in einem Einzelzimmer oder in einer so genannten Kohort-Isolierung (d.h. gemeinsam mit ebenfalls kolonisierten oder infizierten Patienten) behandelt werden. Wenn in einem Pflegeheim oder einem kleineren Haus keine Isolierungsmöglichkeit besteht, sollten kolonisierte Patienten in Räumen mit Bewohnern/Patienten untergebracht werden, die dadurch nicht gefährdet werden. Es müssen überall Verfahren organisiert werden, die das Personal bei Aufnahme eines Patienten darauf hinweisen, dass dieser in der Vergangenheit mit einem multiresistenten Erreger kolonisiert und/oder infiziert war (Aufnahmekartei, Krankheitspass); entsprechend dieser Information können dann gezielte Isolierungs- oder Kohortierungsmaßnahmen bereits bei der Aufnahme ergriffen werden. Alle Kliniken und Pflegeeinrichtungen, die mit dem Problem multiresistenter Erreger konfrontiert werden, sollten einen Verantwortlichen möglichst aus dem ärztlichen Bereich bestimmen, der die Vorgehensweise festlegt (Hygienebeauftragter). Generell gilt, dass in allen Bereichen (ambulant oder stationär) bei allen Patienten Standardhygienemaßnahmen durchgeführt werden. In Krankenhäusern soll bei Patienten mit nachgewiesener Infektion oder Kolonisation durch multiresistente Erreger die so genannte Kontaktisolierung praktiziert werden (vor und nach jedem Patientenkontakt Händedesinfektion, nicht-sterile Handschuhe, Kittel). In Pflegeeinrichtungen sollten diese Richtlinien den lokalen Gegebenheiten angepasst werden.

Überprüfung und Optimierung der Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen: Alle Hygienemaßnahmen des Krankenhausbereichs bzw. der Station müssen überprüft werden und das Personal muss hinsichtlich der speziell notwendigen Hygienemaßnahmen durch den Hygienebeauftragten geschult werden. Absolute Priorität hat dabei die Händehygiene, aber auch Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen müssen optimiert werden. Epidemien mit jedem der oben

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

genannten Erreger aufgrund kontaminierter und nicht ausreichend desinfizierter Geräte oder Einrichtungsgegenstände (Thermometer, Ultraschallgeräte, Endoskope, Türklinken, Toiletten, Nachttische etc.) sind beschrieben worden. Die patientennahen Oberflächen sollten bei Auftreten multiresistenter Erreger häufiger gereinigt und desinfiziert werden.

Umgang mit Antibiotika: Alle oben genannten Resistenzmechanismen werden durch die Gabe von Antibiotika induziert und/oder selektiert. Deshalb müssen Antibiotika generell sehr restriktiv und möglichst gezielt, d.h. nach klinischer Wahrscheinlichkeit des Erregers gegeben werden. Der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika muss limitiert und nach einer initialen empirischen Therapie schnell auf eine getestete Substanz mit schmalerem Spektrum umgesetzt werden. Cephalosporine haben eine Enterokokken-Lücke und selektieren VRE sowie ESBL, während der großzügige Einsatz von Chinolonen mit dem Auftreten von MRSA assoziiert ist. Der unkritische Einsatz von Vancomycin in den USA war sicher eine der Ursachen für die rasche Verbreitung von VRE in 80iger und 90iger Jahren. Kliniken, aber auch niedergelassene Ärzte, die für Patienten in Pflegeheimen verantwortlich sind, sollten schriftliche Richtlinien für den sinnvollen und gezielten Einsatz von Antibiotika festlegen.

Literatur

1. Bristol, N.: Lancet Infect. Dis. 2006, **6**, 763.2. Abramson, M.A, und Sexton, D.J.: Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999, **20**, 408. Link zur Quelle
2. Noskin, G.A.: Contemporary diagnosis and management of antimicrobial resistant bacteria. Handbooks in Health Care Co., 1st Ed., Newtown, Pa., 2006.

4. DiazGranados, C.A., et al.: Clin. Infect. Dis. 2005, **41**, 327. Link zur Quelle

5. Huebner, J., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2005, **130**, 2463. Link zur Quelle

6. Kollef, M.H., und Micek, S.T.: Curr. Opin. Infect. Dis. 2006, **19**, 161. Link zur Quelle

7. Hiramatsu, K.: Lancet Infect. Dis. 2001, **1**, 147. Link zur Quelle

8. Paterson, D.L., und Bonomo, R.A.: Clin. Microbiol. Rev. 2005, **18**, 657 . Link zur Quelle

3. Siegel, J.D., et al.: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf. Link zur Quelle
4. Contact Precautions: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_contact.html. Link zur Quelle
5. Standard Precautions: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_standard.html. Link zur Quelle

12.www.idsociety.org. Link zur Quelle

13.AMB 2005, **39**, 32. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.