

Sebastian Schulz-Stübner
Markus Dettenkofer
Frauke Mattner
Alik Dawson · Rolf Mahlberg

Multiresistente Erreger

Diagnostik – Epidemiologie –
Therapie

3. Auflage

 Springer

Multiresistente Erreger

Sebastian Schulz-Stübner
Markus Dettenkofer
Frauke Mattner
Alik Dawson • Rolf Mahlberg

Multiresistente Erreger

Diagnostik - Epidemiologie -
Therapie

3. Auflage

 Springer

Sebastian Schulz-Stübner
Deutsches Beratungszentrum für
Hygiene (BZH GmbH)
Freiburg im Breisgau, Deutschland

Markus Dettenkofer
Hygiene und Infektiologie
Sana Kliniken AG
Ismaning, Deutschland

Frauke Mattner
Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln
Köln, Deutschland

Alik Dawson
amedes MVZ für
Laboratoriumsdiagnostik
und Medizinische Mikrobiologie
Halle, Deutschland

Rolf Mahlberg
Innere Medizin I/Infektiologie
Klinikum Mutterhaus der
Borromäerinnen
Trier, Deutschland

ISBN 978-3-662-65707-2

ISBN 978-3-662-65708-9 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-65708-9>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2016, 2019, 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung: Anna Kraetz

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Multiresistente Erreger (MRE) sind in den vergangenen Jahren nicht nur zu einem medizinischen Problem geworden, sondern auch zu einem gesamtgesellschaftlichen Thema mit weitreichenden Public-Health- und individualpsychologischen Aspekten für Patienten, Angehörige und medizinisches Fachpersonal. Dies wurde auch und gerade im Rahmen der Corona-Pandemie deutlich.

Die Herausgeber dieses Buches haben es sich daher zum Ziel gesetzt, mit einer gründlichen Zusammenfassung von Mikrobiologie, Epidemiologie und evidenzbasierten krankenhaushygienischen Maßnahmen sowie der Präventionskonzepte der „Antibiotic Stewardship“ den Themenkomplex „MRE“ zu demystifizieren. Die in den Voraufgaben getrennten Therapieempfehlungen wurden nun zu einem Gesamtwerk zusammengefasst.

So ist sowohl ein Nachschlagewerk mit den wesentlichen wissenschaftlichen Fakten und erforderlichen krankenhaushygienischen und generalpräventiven Maßnahmen entstanden als auch ein für den Praktiker/Kliniker am Krankenbett verwendbares Kisteltaschenbuch zur Antibiotikatherapie von MRE-Infektionen aus einem Guss.

Wir hoffen, damit einen Beitrag leisten zu können, das Resistenzproblem zukünftig besser in den Griff zu bekommen, und die uns anvertrauten Patienten sicher und erfolgreich behandeln zu können, ohne unbegründete Ängste und Unsicherheiten zu schüren.

Für das Herausgaberteam

Freiburg, Deutschland
im Herbst 2022

Sebastian Schulz-Stübner

Inhaltsverzeichnis

1	Geschichtliche Entwicklung, Public-Health-Aspekte und allgemeine Hygienemaßnahmen	1
	Sebastian Schulz-Stübner	
2	Prävention der Resistenzentwicklung in Krankenhaus, Arztpraxis und Veterinärmedizin. . . .	33
	Sebastian Schulz-Stübner	
3	Psychologische Aspekte im Umgang mit MRE	71
	Sebastian Schulz-Stübner	
4	Grundlagen der Therapie.	95
	Sebastian Schulz-Stübner	
5	Methicillinresistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	103
	Alik Dawson und Sebastian Schulz-Stübner	
6	Vancomycin-resistente Enterokokken.	167
	Markus Dettenkofer und Sebastian Schulz-Stübner	
7	Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)	189
	Frauke Mattner und Sebastian Schulz-Stübner	
8	Tuberkulose	219
	Rolf Mahlberg und Philipp Weber	
9	Wichtige Substanzen.	251
	Sebastian Schulz-Stübner	
	Stichwortverzeichnis.	351

Über die Autoren

Dr. med. Alik Dawson absolvierte seine Ausbildung zum Facharzt für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Epidemiologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universitätsklinik des Saarlandes, wo er sich als Mitglied des saarländischen MRE-Netzwerks zur Prävention und Kontrolle von MRSA auch wissenschaftlich in diesem Bereich betätigte. Nachdem er drei Jahre als Oberarzt in der Abteilung für Labor- und Hygienemedizin in der Zentralklinik Bad Berka arbeitete, ist er nun für das amedes MVZ für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie Halle/Leipzig GmbH in Halle an der Saale tätig.

Professor Dr. med. Markus Dettenkofer ist Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin. Er war langjähriger Leiter der Sektion Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Freiburg und leitet jetzt den Bereich Hygiene und Infektiologie der Sana Kliniken AG, Ismaning. Er engagiert sich unter anderem in der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases und ist Verfasser zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

Dr. med. Rolf Mahlberg ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Teilgebiet Hämato-Onkologie mit den Zusatzbezeichnungen Infektiologie, internistische Intensivmedizin und Sportmedizin. Er ist Chefarzt der Inneren Medizin I am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier mit den Arbeitsbereichen

Hämato-Onkologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin. Er ist seit Langem Mitarbeiter der AGIHO und der DGI und dort auch an der Erstellung von Leitlinien infektiologische Themen betreffend beteiligt. Des Weiteren ist er Autor bzw. Koautor mehrerer Lehrbücher und Fachartikel.

Professorin Dr. med. Frauke Mattner ist Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin und Fachärztin für Laboratoriumsmedizin. Sie leitet seit 2010 als Krankenhaushygienikerin das Institut für Hygiene an den Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Köln-Merheim, Universitätskrankenhaus der privaten Universität Witten-Herdecke. Sie engagiert sich in Fachgesellschaften und der Landesärztekammer und ist Verfasserin zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

Professor Dr. med. Sebastian Schulz-Stübner ist Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin und Facharzt für Anästhesiologie mit den Zusatzbezeichnungen Intensivmedizin, Notfallmedizin, Spezielle Schmerztherapie, Psychotherapie und Ärztliches Qualitätsmanagement. Er ist hauptamtlich einer der Ärztlichen Leiter des Deutschen Beratungszentrums für Hygiene (BZH GmbH) in Freiburg und nebenberuflich als Notarzt im Rettungsdienst des Hochschwarzwaldes tätig. Er lehrt als Privatdozent für Anästhesiologie an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg sowie als Honorarprofessor an der Pädagogischen Hochschule Freiburg.



Geschichtliche Entwicklung, Public-Health-Aspekte und allgemeine Hygienemaßnahmen

1

Sebastian Schulz-Stübner

Inhaltsverzeichnis

1.1	Geschichtliche Entwicklung.....	2
1.2	Public-Health-Aspekte.....	5
1.2.1	Resistenzprävention.....	12
	Literatur.....	27

- ▶ Multiresistente Erreger stellen ein zunehmendes therapeutisches und sozioökonomisches Problem im Gesundheitswesen dar. Zur Eindämmung dieses Problems sind gesundheitspolitische Weichenstellungen, Aufklärung der Öffentlichkeit, Schulung des medizinischen Personals und koordinierte Forschungsanstrengungen erforderlich. Die praktischen Säulen der Prävention von Resistenzentwicklung und -verbreitung ruhen auf dem zielgerichteten, sparsamen Verbrauch

S. Schulz-Stübner (✉)
Deutsches Beratungszentrum für Hygiene (BZH GmbH),
Freiburg im Breisgau, Deutschland
e-mail: schulz-stuebner@bzh-freiburg.de

© Der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2023
S. Schulz-Stübner et al., *Multiresistente Erreger*,
https://doi.org/10.1007/978-3-662-65708-9_1

1

von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin, konsequenter Standard-/Basishygiene und allgemeinem Problembewusstsein.

1.1 Geschichtliche Entwicklung

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming und seiner Erstbeschreibung 1929 (Fleming 1929) begann nicht nur die therapeutische Ära der Antibiotika, die die moderne Medizin entscheidend geprägt und verändert hat, sondern auch die Geschichte der Resistenzentwicklung der Erreger, wobei sich diese ihre genetische Variabilität, zahlreiche intrinsisch vorhandene Resistenzmechanismen, multiple Modi des Genaustausches und die kurze Generationszeit im Sinne einer raschen Selektion und Mikroevolution zunutze machen können.

Bis zum klinischen Einsatz des Penicillins vergingen über 12 Jahre und erst in den 1940er-Jahren erfolgte der breite klinische Einsatz, vor allem bei den Verwundeten im Zweiten Weltkrieg. Rasch bildeten sich Penicillinase-bildende Staphylokokkenklone heraus und Penicillin G verlor zunehmend an Wirksamkeit. Im Jahr 1959 wurde mit Methicillin eine neue Substanz eingeführt, die gegenüber den Penicillinasen stabil war. Schon zwei Jahre nach der Einführung von Methicillin wurden die ersten methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme beschrieben. Nach 1961 verbreiteten sich die MRSA rasch in den USA und Europa und sind inzwischen ein weltweites Problem mit Prävalenzraten von 1 % der Staphylokokkenisolate in den Niederlanden, über 20 % in Deutschland bis zu 60 % in den USA.

Die heutzutage aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils überwiegend verwendeten verwandten Substanzen wie z. B. Oxacillin oder Flucloxacillin unterliegen dem gleichen Resistenzmechanismus wie Methicillin, doch hat sich der Name MRSA anstelle von ORSA in der Literatur durchgesetzt. Vancomycin wurde in den 1950er-Jahren entwickelt und war über 30 Jahre lang ein Reserveantibiotikum, das gegen praktisch alle grampositiven Erreger wirksam war. Im Jahr 1986 gab es die ersten Berichte über VRE in Europa und wenig später auch in den USA. Inzwi-

schen sind auch einzelne Fälle mit Vancomycin- und Methicillin-resistenten Staphylokokken (VRSA) bzw. Linezolid-resistenten Staphylokokken aufgetreten, allerdings haben diese (noch) keine klonale Verbreitung gefunden.

Die WHO veröffentlichte 2017 eine Liste der „12 gefährlichsten Bakterienfamilien“. Als kritisch werden hier derzeit Carapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae eingestuft. Mit hoher Priorität werden Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), aber auch weniger im Bewusstsein präsenzte Vertreter wie Clarithromycin-resistente *Helicobacter pylori*, Chinolon-resistente *Campylobacter* spp., Salmonellen und Chinolon- und Cephalosporin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* aufgelistet. Mit mittlerer Priorität werden Penicillin-unempfindliche *Streptococcus pneumoniae*, Ampicillin-resistente *Haemophilus influenzae* und Chinolon-resistente *Shigella* spp. genannt (WHO 2017).

Die weltweite epidemiologische Lage stellt sich heterogen dar. Während in den USA beispielsweise der Community-acquired (CA-) MRSA (meist Typ USA 300) inzwischen der dominierende Vertreter ist, kommen CA-MRSA in Deutschland mit ca. 1 % der Isolate verhältnismäßig selten vor und die Gesamtzahl der MRSA-Infektionen ist inzwischen eher rückläufig. Hohe Inzidenzen von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) werden insbesondere in Indien beschrieben, wobei Lübbert et al. auch eine hohe Belastung des Abwassers in der Nähe pharmazeutischer Unternehmen mit Antibiotikarückständen zeigen konnten (Lübbert et al. 2017), aber auch in Deutschland finden sich MRGN in Gewässern und Antibiotikarückstände in Kläranlagen. Eine Verbreitung von MRGN durch Fernreisen lässt sich aus Untersuchungen von Reiserückkehrern aus Endemieregionen ableiten (Lübbert et al. 2015; Kantele et al. 2021). Walter und Lübbert (2020) beschreiben die Situation in einem Übersichtsartikel: „Bemerkenswert ist hierbei, dass es Assoziationen einer Besiedlung mit der Art der Unterkunft und dem Reisegrund gab. Reisende in Hotels und privaten Unterkünften waren häufiger ESBL-besiedelt als Reisende, die in Hostels oder anderen Unterkünften (wie z. B. Camping etc.) unterkamen. Reisen zu

Urlaubszwecken und Dienstreisen waren mit einem niedrigeren Risiko einer Besiedlung assoziiert als Verwandten- und Freundesbesuche und andere Reisegründe (wie z. B. Studienaufenthalte, Praktika oder humanitäre Einsätze). Der Anteil ESBL-besiedelter Reisender variierte dabei um den Faktor 3–4. Diese Unterschiede blieben auch in adjustierten Analysen signifikant und deuten somit darauf hin, dass die Art zu reisen einen Einfluss auf die ESBL-Besiedlungsrate haben kann.“ Allerdings scheint die Dauer der ESBL-Besiedlung nach einer Reise in den meisten Fällen eher kurz zu sein (< 1 Monat), wobei der Einfluss konsekutiver Antibiotikabehandlungen und deren Selektionseffekt unklar bleibt (Walter und Lübbert 2020).

Hinweise für zoonotische Übertragungswege ergeben sich sowohl durch MRSA-Nachweise in der Lebensmittelkette als auch für ESBL-Bildner oder mobile Colistin-Resistenzen (Liu et al. 2015; Exner et al. 2017).

Bei MRSA spielen in Deutschland Healthcare-associated (HA)-MRSA jedoch nach wie vor die Hauptrolle und Lifestock-associated (LA)- und Community-associated (CA)-MRSA eine untergeordnete Rolle, sodass der Verhinderung von Transmission über Kontakte mit dem Gesundheitswesen nach wie vor eine große Bedeutung zukommt. Für die hauptsächlich im Darm als Reservoir anzutreffenden Enterokokken und MRGN spielen allerdings nicht mit dem Gesundheitswesen assoziierte Verbreitungswege innerhalb der Allgemeinbevölkerung eine Rolle, sodass transmissionspräventive Maßnahmen innerhalb von Krankenhäusern alleine zur Verhinderung einer weiteren Ausbreitung nicht effektiv sind, zumal es für diese Erreger keine langfristig wirksamen Dekolonisationsregime im Gegensatz zu MRSA gibt. Dies gilt es, im Rahmen des sog. „One-Health-Approach“ zur Resistenzbekämpfung zu berücksichtigen. Abb. 1.1 gibt eine zusammenfassende epidemiologische Risikobewertung der derzeit klinisch wichtigen Erreger, wobei Resistenzen von Erregern häufiger ambulant erworbener Infektionen (z. B. Harnwegsinfektionen, Pneumonien) bei gleichzeitiger Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung naturgemäß ein anderes epidemiologisches Problempotenzial aufweisen als auf den medizinischen Bereich fokussierte Infektio-

	MRSA	VRE	3-MRGN	4-MRGN
Trend	Abnehmend	Nach deutlicher Zunahme Plateau	Nach deutlicher Zunahme Plateau	Auf niedrigem Niveau stabil
Verbreitung	Nosokomial bzw. bekannte Wiederaufnahme, (selten) zoonotisch (Lifestock-associated MRSA, Nachweise in der Lebensmittelkette)	Hohe Aufnahmeprävalenzen deuten auf zunehmende Verbreitung außerhalb medizinischer Einrichtungen hin.	Verbreitung innerhalb der Bevölkerung, Nachweise in der Lebensmittelkette	Risikogruppen (z.B. medizinische Behandlung in Hochendemie-regionen) aber auch „spontane“ Fälle ohne typisches Risikoprofil
Klinische Bedeutung	Inhelikoren	Viele Kolonisationen, Infektionen v.a. bei Risikopatienten (Immunsuppression, Störungen der Darmbarriere)	Viele Kolonisationen	Komplizierte Therapie bei Infektionen
Krankenhaus-hygienische Bedeutung	Ausbrüche	Ausbrüche, teilweise scheinbar hohe Umweltpenetranz, Assoziation mit Reinigungsregime	Ausbrüche (v.a. <i>Acinetobacter baumannii</i> Klebsiellen, Serratien und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ausbrüche
Eher unproblematisch, beherrschbar				
Problematisch, schwer beherrschbar				
Sehr problematisch, hohes Risiko				

Abb. 1.1 Epidemiologische Risikobewertung für Deutschland auf der Datengrundlage von Noll et al. 2022

nen, die durch konsequente infektionspräventive Maßnahmen im Rahmen der Basishygiene gut beherrschbar sein sollten.

1.2 Public-Health-Aspekte

Der Wettlauf zwischen Erreger und Resistenz von der **Multiresistenz** (MDR) über die **extreme Resistenz** (XDR) bis hin zur **Pan-resistenz** (PDR) spiegelt sich besonders deutlich beim Tuberkuloseerreger, dem *Mycobacterium tuberculosis*, wider (Kap. 8). Eine in der Nomenklatur ähnliche Klassifikation klinisch bedeutsamer grampositiver und gramnegativer Erreger wurde 2012 von Magiorakos veröffentlicht (Tab. 1.1).

Gerade bei XDR-Resistenzen sind oft nur noch wenige Substanzen therapeutisch anwendbar, so dass Lieferengpässe erhebli-

Tab. 1.1 Einteilung multiresistenter Erreger in MDR, XDR und PDR. (Adaptiert nach Magiorakos et al. 2012)

Bakterium	Antibiotikaklassen	MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	Aminoglykoside Ansamycine Anti-MRSA- Cephalosporine Antistaphylokokken- β - Laktame Fluorchinolone Folsäureantagonisten Fucidinsäure Glykopeptide Glykozykline Lincosamine Makrolide Oxazolidine Chloramphenicol Fosfomycin Streptogramine Tetracykline	MRSA oder Resistenz gegen mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen

Enterokokken	Aminoglykoside (Gentamicin „high level“) Streptomycin „high level“ Carbapeneme Fluorchinolone Glykopeptide Glykozykline Lipopeptide Oxazolidine Penicilline Streptogramine Tetrazykline	Resistenz ^{a)} gegen mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz ^{a)} gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

(Fortsetzung)

Tab. 1.1 (Fortsetzung)

Bakterium	Antibiotikaklassen	MDR	XDR	PDR
Enterobacteriaceae	Aminoglykoside Anti-MRSA- Cephalosporine Anti-Pseudomonas- Penicilline mit β -Laktamase-Inhibitor Carbapeneme Cephalosporine der 1./2. Generation Cephalosporine der 3./4. Generation Cephamycine Fluorchinolone Folsäureantagonisten Glykozykline Monobaktame Penicilline mit β -Laktamase-Inhibitor Chloramphenicol Fosfomycin Polymyxin (Colistin) Tetrazykline	Resistenz ^a gegen mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz ^a gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aminoglykoside Anti-Pseudomonas- Carbapeneme Anti-Pseudomonas- Cephalosporine Anti-Pseudomonas- Fluorchinolone Anti-Pseudomonas- Penicilline mit β -Laktamase-Inhibitor Monobaktame Fosfomycin Polymyxin (Colistin)	Resistenz gegen mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------

(Fortsetzung)

Tab. 1.1 (Fortsetzung)

Bakterium	Antibiotikaklassen	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter spp.</i>	Aminoglykoside Anti-Pseudomonas- Carbapeneme Anti-Pseudomonas- Cephalosporine Anti-Pseudomonas- Fluorchinolone Anti-Pseudomonas- Penicilline mit β -Laktamase-Inhibitor Cephalosporine der 3./4. Generation Folsäureantagonisten Penicilline mit β -Laktamase-Inhibitor Polymyxin (Colistin) Tetrazykline	Resistenz gegen mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen

^aLiegt eine intrinsische Resistenz bei der jeweiligen Spezies vor, wird diese nicht gezählt

che Auswirkungen auf die individuellen Versorgungsmöglichkeiten haben können. Auf der anderen Seite bewirken Probleme bei der Versorgung mit Basisantibiotika das Ausweichen auf Reserveantibiotika und damit verbunden den Aufbau von Selektionsdruck. Daher kommt der Versorgungssicherheit mit Antiinfektiva ein nicht zu vernachlässigender Stellenwert im Kampf gegen multiresistente Erreger zu.

- ▶ Oftmals werden Grundsubstanzen dieser lebenswichtigen Medikamente weltweit nur noch in ein oder zwei Produktionsstätten hergestellt, sodass Ausfälle einen globalen Versorgungsengpass zur Folge haben.

Die Motivation der Pharmaindustrie zur Forschung in diesem Bereich ist angesichts der zu erwartenden Umsatzzahlen, der Preisdeckelung und der Patentlaufzeiten eher gering. Hier wäre ein Ansatz zur Motivationsförderung durch deutlich verlängerte Patentlaufzeiten am ehesten geeignet, die Forschungsanstrengungen für die Unternehmen auch wirtschaftlich zu gestalten. Hinzu müssten Anstrengungen der **Grundlagenforschung** durch staatliche Institutionen und Universitäten kommen sowie Auflagen zur **Produktionssicherheit** und nationale Reservestrategien zur Versorgungssicherheit.

- ▶ Die Bereiche Forschungsförderung und Produktionssicherheit bei Antibiotika waren bislang Stiefkinder der öffentlichen Diskussion beim Thema multiresistente Erreger, sind aber durch die SARS-CoV2-Pandemie mit in den Fokus der Aufmerksamkeit gerutscht.

Dennoch wurde in den letzten 10 Jahren eine Reihe von neuen Antibiotika zur Marktreife gebracht. Insgesamt handelt es sich auch hier häufig um Weiterentwicklungen oder Kombinationen bestehender Substanzen mit erweitertem Spektrum.

Daneben gibt es Ansätze aus der Grundlagenforschung zur Entdeckung neuer Naturstoffe wie Teixobactin aus dem im Boden lebenden Bakterium *Eleftheria terrae* oder des Malacidins, welches ebenfalls aus der systematischen Untersuchung des Bo-

denmikrobioms gewonnen wurde. Mit dem Lugdunin wurde ein thiazolidinhaltiges Cyclopeptid-Antibiotikum entdeckt, welches durch *Staphylococcus lugdunensis* produziert wird. Alle diese Substanzen können auch für Erklärungsversuche der lokalen und regionalen Mikrobiotadiversität herangezogen und vielleicht bald therapeutisch genutzt werden. Allerdings ist der Weg von der Identifikation zur klinischen Anwendung lang und nicht wenige Substanzen fallen aufgrund von Nebenwirkungen, Schwierigkeiten bei der Synthese oder galenischen Präparation auf dem Weg bis zu einer Zulassung durch. Andere Forschungsanstrengungen suchen nach spezifischen monoklonalen Antikörper z. B. gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* oder *Klebsiella pneumoniae*, um das therapeutische Arsenal zu erweitern. Einfacher ist mitunter die Wiederentdeckung und Modifikation „alter“ Antibiotika oder die Umnutzung bereits zugelassener Arzneimittel, die bereits eine klinische Testung in anderer Indikation hinter sich haben.

1.2.1 Resistenzprävention

- ▶ Wichtigste Säule der Resistenzprävention ist der **verantwortungsbewusste Umgang** mit Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin (Kap. 2).

Hierzu wurden in den letzten Jahren erhebliche Anstrengungen auf institutioneller Ebene vor allem in den Krankenhäusern unternommen und durch gesetzliche Regelungen (§ 23 Infektionsschutzgesetz) flankiert.

Auch im ambulanten Versorgungsbereich (z. B. Behandlung von Atemwegsinfektionen mit Antibiotika trotz meist viraler Genese) oder bei der Versorgung von Bewohnern in Pflegeheimen bei Infektionserkrankungen zeigen Maßnahmen zum Antibiotika-Stewardship Wirkung. Eine Studie aus Boston zeigte 2014 deutliche Verbesserungspotenziale gerade in Pflegeeinrichtungen hinsichtlich der Einbeziehung von Antibiotika in die Entscheidungsfindung bei Therapiezieländerungen. Dies hat inzwischen

Eingang in zahlreiche Therapieleitlinien z. B. zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie oder der Sepsis gefunden.

Beispiel

Bei 362 Bewohnern von Pflegeheimen mit schwerer Demenz wurden 496 Verdachtsdiagnosen einer Infektion gestellt und 72,4 % mit Antibiotika (meistens Chinolone oder Cephalosporine der 3. oder 4. Generation) behandelt, obwohl bei 94,8 % der betroffenen ein palliatives Therapieziel definiert war und bei 44 % keine starken klinischen Kriterien zur Unterstützung der Therapieindikation vorlagen. Die kumulative Inzidenz der Akquisition multiresistenter Erreger in der Kohorte lag bei zu Beginn unkolonisierten Bewohnern bei 48 % nach einem Jahr, wobei Chinolon-Gebrauch mit einem relativen Risiko von 1,89 (95 %-Konfidenzintervall 1,28–2,81) und 3.- oder 4.-Generations-Cephalosporine mit einem relativen Risiko von 1,57 (95 %-Konfidenzintervall 1,04–2,4) assoziiert waren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Behandlungen nicht selten entgegen den Wünschen der Bewohner und den festgelegten Therapiezielen selbst bei fragwürdiger primärer Indikation durchgeführt wurden und das Risiko der Ausbreitung multiresistenter Erreger billigend in Kauf genommen wird (Mitchell et al. 2014). ◀

- ▶ Falsche Erwartungen von Patienten und Angehörigen und fehlende Aufklärung über sinnvollen Antibiotikaeinsatz und Risiken und Nebenwirkungen ihrer Anwendung führen zu unverhältnismäßigem Gebrauch im Sinne von (voraussetzender) Erwartungserfüllung und forensischer Absicherung seitens der behandelnden Ärzte.

Neben dem individuellen **Aufklärungsgespräch** durch die behandelnden Ärzte sind hier auch allgemeine Aufklärungskampagnen zum richtigen Antibiotikagebrauch z. B. durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung oder vergleichbare Einrichtungen zur Schaffung eines öffentlichen Bewusstseins vonnöten.

Ist bei Kontaktübertragung von Patient zu Patient im Krankenhaus eine Unterbrechung von Übertragungsketten durch klassische krankenhaushygienische Maßnahmen wie Barrierepflege und Einzelzimmerunterbringung in Ausbruchssituationen meist relativ gut wirksam, stoßen derartige Konzepte bei Verbreitung in der Bevölkerung z. B. durch Lebensmittelvektoren oder Tiere an ihre Grenzen. Beide Mechanismen werden sowohl bei MRSA (Stichwort Lifestock-associated MRSA) als auch bei ESBL-Bildnern beobachtet. Insofern müssen Präventionsanstrengungen weit über das Krankenhaus hinaus reichen und betreffen auch die Lebensmittelhygiene und vor allem in unterentwickelten Ländern die Wasser- und Toilettenhygiene.

Das **zoonotische Potenzial** manifester Infektionen durch multi-resistente Erreger tierischen Ursprungs bleibt nach wie vor schwer abschätzbar. Cox und Popken (2014) berechneten für LA-MRSA (ST 398) aufgrund von Prävalenzdaten bei Tieren, auf Schlachthöfen und im Fleischhandel, bei Arbeitern in der landwirtschaftlichen Produktion und bei Krankenhauspatienten eine zusätzliche MRSA-Infektion pro Jahr bei exponierten Landwirten und eine zusätzliche Infektion in 31 Jahren in der Normalbevölkerung der USA. Köck et al. (2021) berechnen aus verschiedenen Quellen einen geschätzten Anteil von Quellen von ESBL-Besiedlungen durch Tiere (Pferde, Katzen und Hunde) von 7,9 %, über Lebensmittel von 18,9 % und durch berufliche Exposition in der Landwirtschaft von 1 % gegenüber 60,1 % Mensch-zu-Mensch-Übertragungen in der Allgemeinbevölkerung.

Weiterer Forschungsbedarf besteht auch hinsichtlich **regionaler Unterschiede** in der endemischen Verbreitung von multi-resistenten Erregern, wie dies beispielsweise bei VRE der Fall zu sein scheint. Hier konnten Gastmeier et al. (2014) mithilfe von Daten aus dem KISS-System von Intensivstationen zeigen, dass es zu einer deutlichen Zunahme der Wundinfektionen und kateterassoziierten Blutstrominfektionen gekommen ist, die sich jedoch vor allem in vier Bundesländern in einem Gürtel zwischen Nordrhein-Westfalen und Sachsen manifestiert. Ähnliche Beobachtungen, teilweise zwischen Landkreisgrenzen, sind dem praktisch tätigen Epidemiologen aus der alltäglichen Beratung von Krankenhäusern vertraut, ohne dass Versorgungsschwerpunkte,

Zuweisungsströme, Ausbrüche oder manifeste Hygieneprobleme dafür prima vista verantwortlich gemacht werden können. Über regional schützende oder begünstigende Unterschiede der Mikrobiomtypen kann spekuliert werden.

Da die Übertragungswege für multiresistente Erreger sich nicht von denen ihrer nicht resistenten Speziesgenossen unterscheiden, kommt der **Basishygiene** bei der Prävention in Einrichtungen des Gesundheitswesens die überragende Bedeutung zu, zumal nur bei einem Bruchteil der behandelten Patienten der Besiedlungsstatus zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bekannt ist.

- ▶ Versäumnisse in der Basishygiene können auch durch besondere Hygienemaßnahmen bei multiresistenten Erregern nicht ausgeglichen werden.

Basishygienemaßnahmen (auch Standardhygienemaßnahmen genannt) werden bei allen Patienten unabhängig von ihrem Kolonisations- oder Infektionsstatus (diagnoseunabhängig) durchgeführt, um eine Übertragung von Erregern auf den Patienten und das Personal zu verhindern und das Risiko einer nosokomialen Weiterverbreitung von (potenziellen) Krankheitserregern zu minimieren. Hierzu gehören vor allem die hygienische Händedesinfektion und der situationsbedingte Einsatz von speziellen Barriemaßnahmen sowie die sichere Injektions- und Infusionstechnik, die ordnungsgemäße Aufbereitung von Medizinprodukten, die adäquate Reinigung und Desinfektion der Patientenumgebung, aber auch der vollständige Impfschutz des Personals (KRINKO 2015).

Konsequent angewendet schützen Basishygienemaßnahmen auch vor Übertragung bei unerkannt mit multiresistenten Erregern besiedelten Patienten.

Die wesentlichen Elemente der Basishygiene sind:

- Händehygiene
- Gebrauch persönlicher Schutzausrüstung (PSA)
- Korrekte Handhabung und Aufbereitung von Pflegeutensilien/ Medizinprodukten
- Korrekte Reinigung/Desinfektion der Patientenumgebung

- Einzelunterbringung von Patienten, die ihre Umgebung kontaminieren (unkontrollierter Husten/Diarrhö; fehlende Hygienecompliance)
- Korrektes Verhalten bei Husten, Niesen, Schnäuzen
- Sichere Injektions- und Infusionstechniken
- Hygienische Grundregeln für medizinisches Personal:
 - Bei Tätigkeiten, die eine hygienische Händedesinfektion erfordern, Schmuck wie Ringe (auch Ehering), Armreifen, Uhren und Freundschaftsbänder ablegen (gemäß TRBA 250).
 - Auf gepflegte, kurze und unbehandelte Fingernägel achten (gemäß TRBA 250).
 - Keine künstlichen Fingernägel, keine Nagelverlängerungen, keine Gel-Nägel verwenden (gemäß TRBA 250), keine farbig lackierten Fingernägel (Ausnahme: medizinische Indikation).
 - Lange Haare vor Dienstbeginn zusammenbinden.
 - Die Dienstkleidung ist geschlossen zu tragen und muss optisch sauber sein, ggf. täglich wechseln.

Händehygiene

Bei sichtbarer massiver Verschmutzung erfolgt eine gezielte Dekontamination/Händewaschung (Umgebungscontamination vermeiden, Kleidung nicht bespritzen) und anschließende hygienische Händedesinfektion.

Zur Prävention nosokomialer Infektionen ist die **hygienische Händedesinfektion** die entscheidende Maßnahme, wobei die gesamte Haut der Hände zu berücksichtigen ist, also auch Fingerkuppen, Daumen, Fingerzwischenräume und Falten der Handinnenflächen.

Abb. 1.2 zeigt die fünf Indikationen der Händedesinfektion nach den Empfehlungen der WHO bzw. der Aktion Saubere Hände (www.aktion-sauberehaende.de).

Die hygienische Händedesinfektion erfolgt mit alkoholischen Präparaten, vorzugsweise ohne Duft- und Farbstoffe.

- ▶ Bei Händedesinfektionsmittelflaschen und Flüssigseife nur Originalgebinde benutzen.

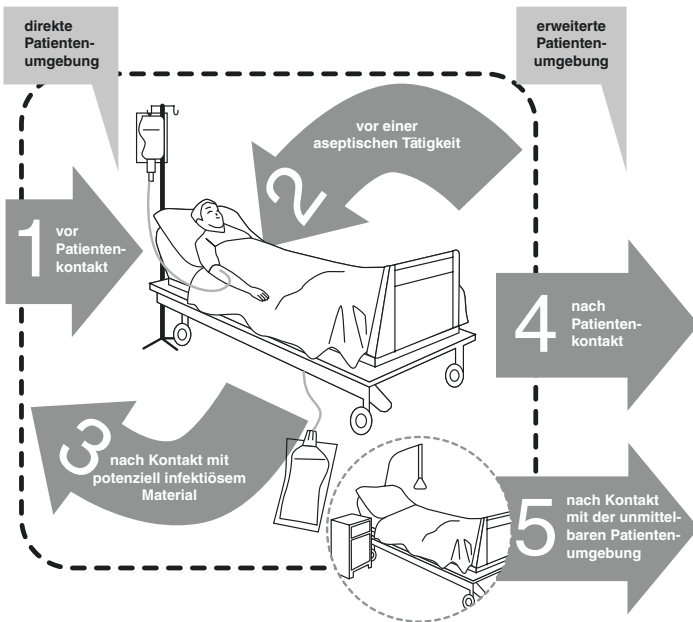


Abb. 1.2 Die fünf Momente zur Händedesinfektion nach den Empfehlungen der WHO bzw. der Aktion Saubere Hände

In Arbeitspausen oder nach Arbeitsende ist auf gründliche Hautpflege zu achten (Hautschutzplan).

Der Haut des Handrückens fehlt das Unterhautfettgewebe. Die Haut erscheint hier besonders dünn und trocknet schneller aus. Die Creme daher auf die pflegebedürftigen Handrücken auftragen und diese dann gegeneinander reiben, bis die Creme gut einzieht. Anschließend die Creme gründlich in die Haut der Finger, Fingerzwischenräume, Fingerkuppen und Nagelfalze einarbeiten. Cremereste in der Handfläche verreiben. Die Menge ist dabei so gering, dass die Hände trotzdem griffig bleiben.

Schutzkleidung – persönliche Schutzausrüstung (PSA)

PSA ist zu tragen, wenn bei der Patientenversorgung Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten zu erwarten ist. Arztkittel oder Bereichskleidung sind keine Schutzkleidung im Sinne einer PSA.

Die persönliche Schutzausrüstung dient dazu, eine Kontamination der Haut oder Kleidung mit potenziellen Krankheitserregern zu unterbinden.

- Der Arbeitgeber muss dafür sorgen, dass ausreichend und passende PSA verfügbar und dem medizinischen Personal leicht zugänglich ist.
- Medizinisches Personal und Reinigungspersonal müssen über die richtige Wahl und den richtigen Gebrauch von PSA fortgebildet werden.
- PSA unmittelbar nach Gebrauch ausziehen und entsorgen. Wichtig ist hierbei das richtige Ausziehen, da ansonsten der Nutzen der Schutzkleidung ad absurdum geführt wird.

Medizinische Einmalhandschuhe

- Handschuhe tragen, wenn Kontakt mit Blut oder anderen potenziell infektiösen Substanzen, Schleimhaut, nicht intakter Haut oder potenziell kontaminierter intakter Haut zu erwarten ist (z. B. bei stuhl- oder urininkontinenten Patienten).
- Passform und Strapazierfähigkeit der Handschuhe müssen an die jeweilige Tätigkeit angepasst sein, z. B. m
- Medizinische Einmalhandschuhe für die direkte Patientenversorgung und begrenzte Flächendesinfektionsmaßnahmen (z. B. Arbeitsflächen vor dem Richten von Infusionen); entsprechend robustere, chemikalienfeste Handschuhe mit längeren Stulpen für systematische Reinigungs- und Desinfektionsarbeiten (Reinigungspersonal) oder bei der Aufbereitung von Medizinprodukten (Personal in Aufbereitungseinheiten für Medizinprodukte, AEMP).
- Handschuhe nach Kontakt mit einem Patienten und/oder der Patientenumgebung (einschl. Medizinprodukten) unter Beachtung der richtigen Technik ausziehen, um eine Händekontamination zu vermeiden, anschließend hygienische Händedesinfektion.
- Nicht dasselbe Paar Handschuhe zur Versorgung von mehr als einem Patienten benutzen.

- Handschuhe nicht zum Zweck der Wiederverwendung desinfizieren. Eine Ausnahme ist möglich beim Wechsel zu aseptischen Tätigkeiten oder von einer kontaminierten Körperregion (z. B. Perinealregion) zu einer sauberen Körperregion (z. B. Gesicht) am selben Patienten, wobei geeignete Desinfektionsmittelbeständige Handschuhe (nach EN 374) getragen werden müssen und nicht mehr als fünf Desinfektionen der behandschuhten Hände erfolgen sollten. Bei sichtbarer Kontamination müssen die Handschuhe aber in jedem Fall auch während der Versorgung desselben Patienten gewechselt werden.

Schutzkittel/Schürze

- Bei der Patientenversorgung und anderen Maßnahmen, bei denen Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten, Sekreten oder Ausscheidungen zu erwarten ist, Schutzkittel tragen, um eine Verunreinigung oder Kontamination von Haut und Kleidung zu verhindern.
- Vor Verlassen der Patientenumgebung Schutzkittel ausziehen und Händehygiene durchführen.
- Schutzkittel nicht wiederverwenden (auch bei wiederholtem Kontakt mit demselben Patienten).

Atemschutz, Augenschutz

PSA zum Schutz von Augen-, Nasen- und Mundschleimhaut tragen, falls mit Verspritzung von Blut, Körperflüssigkeiten, Sekreten oder Ausscheidungen zu rechnen ist. Auswahl von Atemschutz, Schutzbrille, Visier je nach dem zu erwartenden Expositionsrisiko.

Bei möglicher Aerosolexposition sollte zusätzlich zu Handschuhen und Schutzkittel eine der folgenden Schutzausrüstungen getragen werden (bei bestimmten Erregern kann höherwertiger Atemschutz, d. h. FFP-2- oder -3-Maske, erforderlich sein):

- Atemschutz (Medizinischer Mund-Nasenschutz) und Schutzbrille
- Visier, das die Vorderseite und die Seiten des Gesichts vollständig bedeckt
- Atemschutz mit integriertem Visier

Würden diese Maßnahmen bei ausreichendem Personalschlüssel konsequent durchgeführt, wären die meisten Diskussionen über besondere Hygienemaßnahmen bei multiresistenten Erregern überflüssig und der primäre Einsatz von Einzelzimmerunterbringung und Anlegen persönlicher Schutzausrüstung schon bei Betreten des Patientenzimmers nur bei besonderem Gefahrenpotenzial der Weiterverbreitung (z. B. XDR- und PDR-Erreger mit Nahdistanzübertragung) indiziert.

Die Technischen Regelungen Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 250 2014) führen zum Einsatz persönlicher Schutzausrüstung bei multiresistenten Erregern aus:

Erreger mit Antibiotikaresistenzen, sog. multiresistente Erreger (MRE), unterscheiden sich bezüglich ihrer Übertragungswege und krankmachenden Wirkungen sowie ihrer Eigenschaften in der Umwelt und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln nicht von gleichen Erregern ohne diese Resistenz. Für den Arbeitsschutz ist deshalb die strikte Einhaltung der allgemeinen Hygienemaßnahmen ausreichend. Barriere-/Isolierungs-Maßnahmen allein können unzureichende oder nicht strikt eingehaltene allgemeine Hygienemaßnahmen nicht ersetzen. Werden Tätigkeiten durchgeführt, bei denen es nicht zum Kontakt mit Körperflüssigkeiten kommt, z. B. bei Betreten des Patientenzimmers zum Austeilen von Essen, und dies auch akzidentiell, z. B. durch unkontrollierte Hustenstöße bei Tracheotomierten, nicht zu erwarten ist, ist keine persönliche Schutzausrüstung erforderlich. Sollte es im Rahmen dieser Tätigkeiten doch zu Kontakt mit Körperflüssigkeiten kommen, z. B. weil der Patient droht, aus dem Bett zu stürzen, so kann durch Wechsel gegebenenfalls kontaminierter Arbeitskleidung das Risiko der MRE-Übertragung vermieden werden. Beim Verlassen des Zimmers ist eine Händedesinfektion erforderlich. Bei vorhersehbarem Kontakt zu Körperflüssigkeiten bei Tätigkeiten an MRE-tragenden Patienten sind Schutzmaßnahmen erforderlich, die dazu dienen, die Beschäftigten zu schützen und den Erreger innerhalb der Einrichtung nicht weiter zu verbreiten. Diese Maßnahmen müssen anhand individueller Risikoanalysen festgelegt werden. Ist ein Kontakt zu den Schleimhäuten von Nase oder Mund ausgeschlossen, ist ein Mund-Nasen-Schutz als Berührungsschutz im Allgemeinen entbehrlich.

- Konsequente Basishygiene würde besondere Maßnahmen bei multiresistenten Erregern in vielen Fällen entbehrlich machen.

Fätkenheuer et al. (2015) setzen sich in einem Viewpoint-Artikel im *Lancet* kritisch mit dem Einsatz von Screeningprotokollen und Isolierungsmaßnahmen mit dem Ziel der Prävention von MRSA-Übertragungen auseinander und kommen zu dem Ergebnis, dass es keine evidenzbasierte Grundlage für viele der geforderten Maßnahmen gibt (Tab. 1.2).

Eine ähnliche Schlussfolgerung zogen Backman et al. (2011) beim Review von 32 Arbeiten zu Screening und Isolierung bei multiresistenten Erregern und die Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Care bei ihrem Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact of Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms (Ho et al. 2012).

Schrank et al. (2020) berichten in einem Vorher-nachher-Design, dass der Verzicht auf Isolierungsmaßnahmen bei MRSA und VRE zu keinem Anstieg der nosokomialen Übertragungsrate führte, und Maechler (2021) betont in einer Übersichtsarbeit zu multiresistenten *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* die Bedeutung von Antibiotic Stewardship als einziger gezielter Präventionsstrategie, für die ein klarer Nutzen gezeigt werden konnte, während die Isolierung von Patienten mit 3 MRGN-Enterobakterien in Nichtrisikobereichen nicht dazu beiträgt, die Verbreitung der Erreger im Krankenhaus zu verhindern.

Während also die Wirksamkeit einzelner Maßnahmen und bestimmter Maßnahmenbündel jenseits des jeweiligen Studiendesigns nur schwer allgemein übertragbar zu sein erscheint, bleibt die Tatsache übrig, dass es nicht so sehr darauf ankommt, was man tut, sondern dass man etwas tut – was in erster Linie auf Bewusstseinsbildung und Erhöhung der (allgemeinen) Hygienecompliance abzielen scheint und dass dies unter qualifizierter Leitung geschieht. Pogorzelska et al. (2012) fanden in einer kalifornischen Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den (heterogenen) MRE-Maßnahmenbündeln der an der Studie beteiligten Krankenhäuser und der Rate von Blutstrominfektionen mit diesen Erregern, wohl aber eine signifikante Reduktion der Blutstrominfektionen bei Vorhandensein eines qualifizierten Krankenhaushygienikers.

Tab. 1.2 Wirksamkeit verschiedener Maßnahmen zur MRSA-Übertragungsprävention. (Adaptiert nach Fätkenheuer 2015)

Studie (Autor und Jahr)	Einrichtung	Screening und Isolierung	Kittel und Handschuhe	Händehygiene	Dekolonisation	
					Universell	Gezielt
Robicsek et al. 2008	Klinik	Wirksam als Teil eines Pakets	-	-	-	-
Harbarth et al. 2008	Chirurgische Stationen	Nicht wirksam	-	-	-	Nicht wirksam
Jain et al. 2011	Klinik	Wirksam als Teil eines Bündels				
Huskins et al. 2011	Intensivstationen	Nicht wirksam	-	-	-	Nicht wirksam
Huang et al. 2013	Intensivstationen und Stammzelltransplantationszentren	Nicht wirksam	-	-	Wirksam	-
Climo et al. 2013	Intensivstationen	-	-	-	Wirksam	-
Harris et al. 2013	Intensivstationen	-	Wirksam	-	-	-
Lee et al. 2011	Chirurgische Stationen	Alleine nicht wirksam	-	Alleine nicht wirksam	-	-
Derde et al. 2014	Intensivstationen	Nicht wirksam	-	Wirksam als Teil eines Bündels		