



S. Schulz-Stübner · M. Dettenkofer
F. Mattner · E. Meyer · R. Mahlberg *Hrsg.*

Multiresistente Erreger

Diagnostik – Epidemiologie – Hygiene –
Antibiotika-»Stewardship«

 Springer

Multiresistente Erreger

Sebastian Schulz-Stübner
Markus Dettenkofer
Frauke Mattner
Elisabeth Meyer
Rolf Mahlberg
(Hrsg.)

Multiresistente Erreger

Diagnostik – Epidemiologie – Hygiene – Antibiotika-
„Stewardship“

Mit 15 Abbildungen

Herausgeber

Sebastian Schulz-Stübner
Freiburg, Deutschland

Elisabeth Meyer
Berlin, Deutschland

Markus Dettenkofer
Radolfzell, Deutschland

Rolf Mahlberg
Trier, Deutschland

Frauke Mattner
Köln, Deutschland

ISBN 978-3-662-48068-7 ISBN 978-3-662-48069-4 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-48069-4

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

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

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 Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

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.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: (c) royaltystockphoto/iStock

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
(www.springer.com)

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.

Die Herausgeber dieses Buches haben es sich daher zum Ziel gesetzt, mit einer gründlichen Zusammenfassung der Mikrobiologie, Epidemiologie und evidenzbasierter krankenhaushygienischer Maßnahmen sowie der Präventionskonzepte des so genannten „antibiotic stewardship“ den Themenkomplex „MRE“ zu demystifizieren.

So ist einerseits dieses Nachschlagewerk mit den wesentlichen, wissenschaftlichen Fakten und erforderlichen krankenhaushygienischen und generalpräventiven Maßnahmen entstanden als auch ein für den Praktiker/Kliniker am Krankenbett verwendbares Kitteltaschenbuch zur Antibiotikatherapie von MRE-Infektionen, welches als separates Werk „Antibiotika bei Infektionen mit multiresistenten Erregern“ erscheint.

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 Herausgeberteam

S. Schulz-Stübner

Freiburg, im August 2015

Über die Herausgeber und Autoren

Dr. med. Alik Dawson ist Mitarbeiter am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universitätsklinik des Saarlandes. Nach 1½ Jahren klinischer Tätigkeit im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe befindet er sich nun in der Weiterbildung zum Facharzt für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Epidemiologie. Er ist Mitglied des MRSAar/netz, des saarländischen MRE-Netzwerks zur Prävention und Kontrolle von MRSA und betätigt sich auch wissenschaftlich in diesem Bereich.

Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer ist Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin. Er war langjährig Leiter der Sektion Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Freiburg und ist seit 2015 Chefarzt und Leiter des Instituts für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention im Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz. Er engagiert sich unter anderem in der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases und ist Verfasser zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

Prof. Dr. med. Mathias Herrmann ist Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie sowie Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Infektiologie. Er ist Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität und des Universitätsklinikums des Saarlandes. Derzeit ist er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der Biologie, Epidemiologie und Infektionsmedizin von Staphylokokken und ihren Erkrankungen.

Dr. med. Rolf Mahlberg ist Facharzt für Innere Medizin mit dem Teilgebiet Hämato-Onkologie und den Zusatzbezeichnungen: Infektiologie, internistische Intensivmedizin und Sportmedizin. Er ist Chefarzt der Inneren Medizin I am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen mit den Arbeitsbereichen: Hämato-Onkologie, Infektiologie, Mukoviszidose und Kardiologie. Er ist seit langem Mitarbeiter der AGIHO und der DGI und dort auch an der Erstellung von Leitlinien infektiologische Themen betreffend beteiligt. Desweiteren ist er Autor bzw. Koautor mehrerer Lehrbücher und Fachartikel.

Prof. 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, Universitätsklinikum der privaten Universität Witten-Herdecke. Sie engagiert sich in Fachgesellschaften und der Landesärztekammer und ist Verfasserin zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

PD Dr. med. Elisabeth Meyer ist Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin und Fachärztin für Innere Medizin, Infektiologie DGI. Ihre Interessens- und Forschungsschwerpunkte sind Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung bakterieller Erreger.

PD 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 Mitge-

Über die Herausgeber und Autoren

sellschafter und hauptamtlich einer der Ärztlichen Leiter des Deutschen Beratungszentrums für Hygiene (BZH GmbH) in Freiburg und nebenberuflich als Notarzt und Schmerz- und Psychotherapeut tätig sowie Autor zahlreicher wissenschaftlicher Fachartikel und Fachbücher.

Inhaltsverzeichnis

Autorenverzeichnis	X
1 Geschichtliche Entwicklung und Public-Health-Aspekte	1
<i>Sebastian Schulz-Stübner</i>	
1.1 Geschichtliche Entwicklung	2
1.2 Public-Health-Aspekte	2
Literatur	12
2 MRSA-Infektionen	15
<i>Alik Dawson, Mathias Herrmann und Sebastian Schulz-Stübner</i>	
2.1 Epidemiologie	16
2.2 Typisierungsmethoden (Auswahl)	20
2.3 Resistenzmechanismus	22
2.4 Diagnostik	27
2.5 Risikofaktoren	30
2.6 Dekolonisierung	31
Literatur	33
3 Vancomycin-resistente Enterokokken	37
<i>Markus Dettkenkofer und Sebastian Schulz-Stübner</i>	
3.1 Einführung	38
3.2 Pathogenität	38
3.3 Resistenztypen	38
3.4 Vorkommen und Verbreitung von Enterokokken	39
3.5 Epidemiologie von VRE	39
3.6 Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von VRE	41
Literatur	44
4 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)	47
<i>Frauke Mattner</i>	
4.1 Gramnegative Stäbchen (GNE)	48
4.2 Antibiotikaresistenzmechanismen bei gramnegativen Erregern (GNE)	48
4.3 Definition einer Multiresistenz von gramnegativen Stäbchen	49
4.4 Definition von Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae	52
4.5 Epidemiologie der MRGN in Deutschland	53
4.6 Umweltresistenz der verschiedenen MR-gramnegativen Erreger	53
4.7 Reservoirs der MR-gramnegativen Erreger im Krankenhaus	54
4.8 Übertragbarkeit verschiedener MR-gramnegativer Erreger im Krankenhaus	54
4.9 Hygienemaßnahmen zur Verringerung von MRGN im Krankenhaus	54
Literatur	59
5 Tuberkulose	61
<i>Rolf Mahlberg</i>	
5.1 Epidemiologie	62
5.2 Risikogruppen	63

5.3	Meldepflicht und zu übermittelnde Angaben gemäß dem Infektionsschutzgesetz	64
5.4	Tuberkulose-Falldefinition (Stand 01.01.2015)	64
5.5	Definition des klinischen Bildes	64
5.6	Erregercharakterisierung	65
5.7	Übertragungsmechanismus	65
5.8	Bakteriologische Diagnostik	65
5.9	Infektionsweg	67
5.10	Inkubationszeit	67
5.11	Dauer der Ansteckungsfähigkeit	67
5.12	Klinische Symptomatik	68
5.13	Röntgendiagnostik	68
5.14	Prinzipien der Tuberkulosebehandlung	68
5.15	Medikamentöse Tuberkulosetherapie	70
5.16	Therapie der resistenten Tuberkulose	71
	Literatur	72
6	 Prävention der Resistenzentwicklung in Krankenhaus, Arztpraxis und in der Veterinärmedizin	73
	<i>Elisabeth Meyer</i>	
6.1	Antibiotika – was ist das Problem?	74
6.2	Antibiotika und ihre Wirkung auf das Mikrobiom	74
6.3	Antibiotika und Resistenzentwicklung	76
6.4	Antibiotika in der Humanmedizin: wie viel, warum und was kann verbessert werden?	77
6.5	Preiselastizität – je billiger desto mehr	80
6.6	Antibiotic stewardship	80
6.7	Antibiotika in der Veterinärmedizin: wie viel, warum und was kann verbessert werden?	85
	Literatur	89
7	 Psychologische Aspekte im Umgang mit MRE	91
	<i>Sebastian Schulz-Stübner</i>	
7.1	Aus Sicht von Patienten	92
7.2	Aus Sicht der Angehörigen	98
7.3	Aus Sicht des medizinischen Personals	98
7.4	Aus Sicht der Öffentlichkeit	99
	Literatur	100
	 Serviceteil	101
	Stichwortverzeichnis	102

Autorenverzeichnis

PD Dr. med. Schulz-Stübner Sebastian

Deutsches Beratungszentrum für Hygiene
BZH GmbH
Schnewlinstr. 10
79098 Freiburg Germany
schulz-stuebner@bzh-freiburg.de

Prof. Dr. med. Herrmann Mathias

Inst. f. Med. Mikrobiologie & Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 100
66424 Homburg/Saar Germany
mathias.herrmann@uks.eu

Prof. Dr. med. Dettenkofer Markus

Institut für Krankenhaushygiene &
Infektionsprävention
Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz
Hausherrenstraße 12
78315 Radolfzell
markus.dettenkofer@glkn.de

PD Dr. med. Meyer Elisabeth

Klinikhygiene
Klinikum München
Kölner Platz 1
80804 München Germany
Elisabeth.Meyer2@charite.de

Prof. Dr. med. Mattner Frauke

Institut für Hygiene
Kliniken der Stadt Köln
Ostmerheimerstr. 200
51109 Köln Germany
mattnerf@kliniken-koeln.de

Dr. med. med. Mahlberg Rolf

Innere Medizin I und Onkologisches Zentrum
Klinikum Mutterhaus der Borroämerinnen
Feldstr. 16
54290 Trier Germany
Mahlberg@mutterhaus.de

Dr. med. Dawson Alik

Inst. f. Med. Mikrobiologie & Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. 100
66424 Homburg/Saar Germany
alick.dawson@uks.eu

Geschichtliche Entwicklung und Public-Health-Aspekte

Sebastian Schulz-Stübner

- 1.1 **Geschichtliche Entwicklung – 2**
- 1.2 **Public-Health-Aspekte – 2**
 - 1.2.1 Resistenzprävention – 5
 - Literatur – 12**

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

1.1 Geschichtliche Entwicklung

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Flemming und seine Erstbeschreibung 1929 (Flemming 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 Jahren und erst in den 1940er Jahre erfolgte der breite klinische Einsatz, vor allem bei den Verwundeten im Zweiten Weltkrieg. Rasch bildeten sich penicillinasebildende 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 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. Inzwischen sind auch einzelne Fälle mit Vancomycin- und Methicillin-resistenten Staphylokokken (VRSA) bzw. Linezolid-resistenten Staphylokokken aufgetreten, allerdings haben diese (noch) keine klonale Verbreitung gefunden und die Anzahl der individuellen Fälle bemisst sich im zweistelligen Bereich weltweit.

1.2 Public-Health-Aspekte

Der Wettlauf zwischen Erreger und Resistenz über die **Multiresistenz** (MDR) über die **extreme Resistenz** (XDR) bis hin zur **Panresistenz** (PDR) spiegelt sich besonders deutlich beim Tuberkuloseerreger, dem *Mycobacterium tuberculosis*, wider (► Kap. 5). Eine in der Nomenklatur ähnliche Klassifikation klinisch bedeutsamer grampositiver und gramnegativer Erreger wurde 2012 von Magiorakos veröffentlicht (■ Tab. 1.1).

2007 kommt der Arzneimittelbericht zu folgender Feststellung: „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 10 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 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“ (AMB 2007).