



Sebastian Schulz-Stübner

Antibiotic Stewardship im Krankenhaus

MOREMEDIA



Springer

Antibiotic Stewardship im Krankenhaus

Sebastian Schulz-Stübner

Antibiotic Stewardship im Krankenhaus

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

ISBN 978-3-662-60557-8 ISBN 978-3-662-60558-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-60558-5>

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

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021

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.

Fotonachweis Umschlag: © Sedna
Umschlaggestaltung: deblik Berlin

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

Antibiotic Stewardship, Diagnostic Stewardship und Antiseptic Stewardship sind der neue Dreiklang in Ergänzung zu krankenhaushygienischen Interventionen, um der Ausbreitung von multiresistenten Erregern Einhalt zu gebieten. Dieses Buch hat es sich zum Ziel gesetzt, die einschlägigen Leitlinien in eine praktische Anwendungsform zu übersetzen und die Inhalte der strukturierten curricularen Fortbildung „Antibiotic Stewardship (ABS)“ so abzubilden, dass das Buch sowohl als Lehrbuch für die Fortbildung als auch als Nachschlagewerk in der Klinik verwendet werden kann.

Dem „Steward“ obliegt dabei die Rolle des intelligenten, verantwortungsvollen Kümmers und nicht des Überwachers oder Besserwissers. Daher beschäftigt sich ein Kapitel auch explizit mit den Fragen der psychologischen Umsetzung unter dem Stichwort Implementierungsstrategien.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Barbara Maier für das kritische Lesen des Manuskripts und wertvolle Tipps sowie dem Antibiotic-Stewardship-Team des Deutschen Beratungszentrums für Hygiene für viele Falldiskussionen und praktische Anwendungserfahrungen.

Freiburg
Januar 2020

Sebastian Schulz-Stübner

Inhaltsverzeichnis

- 1 Multiresistente Erreger (MRE) – Entwicklung, Epidemiologie, Einordnung in krankenhaushygienische und infektionspräventive Zusammenhänge 1**
 - 1.1 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) 9
 - 1.2 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) 11
 - 1.3 Enterokokken mit besonderen Resistenzen 18
 - Literatur. 21

- 2 One Health Approach und die Bedeutung von Antibiotic Stewardship. 23**
 - 2.1 Antibiotikaverbräuche in der Veterinärmedizin 29
 - Literatur. 30

- 3 Gesetzliche Grundlagen 33**
 - 3.1 Infektionsschutzgesetz, gesetzliche Qualitätssicherung 33
 - 3.2 Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln 46
 - 3.3 Versorgungssicherheit – Umgang mit Lieferengpässen. 47
 - 3.4 Interessenkonflikte 54
 - Literatur. 57

- 4 Das ABS-Team. 59**
 - 4.1 Beispiel einer Geschäftsordnung eines Antibiotic-Stewardship-Programms (ABS) 61
 - 4.2 Implementierungsstrategien 63
 - 4.3 Einbeziehung der Pflegenden 66
 - 4.4 Einbeziehung von Patienten und Angehörigen 69
 - 4.5 Entlass- und Überleitungsmanagement 76
 - Literatur. 78

- 5 Der Antibiotic-Stewardship-Werkzeugkasten 79**
 - 5.1 Bewertung der Resistenzstatistik 79
 - 5.2 Bewertung des Antibiotikaverbrauchs 85
 - 5.3 Surveillance-Systeme und Benchmarking 88

5.4	Punktprävalenzvisiten	93
5.5	ABS-Visiten/infektiologische Visiten	94
5.6	Konsildienst	98
5.7	Die Hausliste (Antinfektivaliste)	100
5.8	Entwicklung und Implementierung von Antiinfektiva-Leitlinien	101
5.9	Restriktionsmaßnahmen, Sonderrezepte und Freigaberegeln	103
5.10	Enablement	104
5.11	Remindertechniken, elektronische Verordnung, Expertensysteme	105
5.12	Überprüfung der Allergianamnese	107
	Literatur.	118
6	Wer viel misst, misst viel Mist?	121
6.1	Sinnvolle Auswahl von Qualitätsindikatoren	121
7	Spezielle Strategien und ihre Umsetzung im Alltag.	129
7.1	Deeskalation.	130
7.2	Therapiedauer	131
7.3	Oralisierungstrategien und Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT)	133
7.4	Dosisoptimierung und therapeutisches Drugmonitoring (TDM).	137
	Literatur.	144
8	Diagnostic Stewardship	145
	Literatur.	147
9	Bewertung mikrobiologischer Befunde.	149
	Literatur.	151
10	Substanzklassen und Anwendungsgebiete in der Übersicht unter ABS-Gesichtspunkten.	153
10.1	Schwangerschaft und Stillzeit	154
10.2	Anpassung an die Leber- und Nierenfunktion	172
10.3	Physikalische Stabilität und Wechselwirkungen	175
	Literatur.	179
11	Wichtige Antibiotikaindikationen und Krankheitsbilder unter ASB-Gesichtspunkten.	181
11.1	Präoperative Antibiotikaphylaxe (PAP)	182
11.2	Antibiotikaphylaxen und Dauertherapien in der konservativen Medizin	187
11.3	Septischer Schock und Sepsis	192
11.4	Pneumonie	196
11.5	Haut- und Weichteilinfektionen	201
11.6	Knochen- und Gelenkinfektionen, periprothetische Infektionen	207
11.7	Harnwegsinfektionen (HWI)	209

11.8 Gastrointestinale Infektionen (Durchfall und Erbrechen) 211

11.9 Intraabdominelle Infektionen/Peritonitis 214

11.10 Endokarditis 221

11.11 *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB) 228

11.12 Neutropenes Fieber 230

11.13 Meningitis 231

11.14 HNO/MKG 234

11.15 Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten. 237

Literatur. 246

12 Wie würden Sie entscheiden? Fallvignetten aus der ABS-Beratung 249

12.1 Fall 1 249

12.2 Fall 2 250

12.3 Fall 3 250

12.4 Fall 4 250

12.5 Fall 5 251

12.6 Fall 6 251

12.7 Fall 7 251

12.8 Fall 8 252

12.9 Fall 9 252

12.10 Fall 10 252

13 Suche nach neuen Antibiotika und Therapiealternativen. 253

Literatur. 255

Anhang. 257

Stichwortverzeichnis. 261

Multiresistente Erreger (MRE) – Entwicklung, Epidemiologie, Einordnung in krankenhaushygienische und infektionspräventive Zusammenhänge

1

Inhaltsverzeichnis

1.1 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)	9
1.2 Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	11
1.3 Enterokokken mit besonderen Resistenzen	18
Literatur	21

Der Begriff der Resistenz wurde bereits verwendet, als Kossiakoff 1887 bemerkte, dass Bakterien, die ursprünglich von Borsäure, Phenol und Quecksilber getötet wurden, mit der Zeit tolerant gegenüber diesen Substanzen wurden (Kossiakoff 1887). Diese machen sich ihre genetische Variabilität, zahlreiche intrinsisch vorhandene Resistenzmechanismen, multiple Modi des Genaustauschs und die kurze Generationszeit im Sinne einer raschen Selektion und Mikroevolution zunutze (Abb. 1.1).

Mit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Flemming und seine Erstbeschreibung 1929 begann nicht nur die therapeutische Ära der Antibiotika, die die Medizin entscheidend geprägt und verändert hat, sondern auch die moderne Geschichte der Resistenzentwicklung (Tab. 1.1) der Erreger (Fleming 1929). Bis zum ersten klinischen Einsatz von Penicillin vergingen über 12 Jahre, in denen aber bereits Resistenzen beobachtet wurden. Erst in den 1940er-Jahren erfolgte der breite klinische Einsatz, vor allem bei den Verwundeten im Zweiten Weltkrieg. Rasch bildeten sich penicillinasebildende *Staphylokokken*-klone heraus, die sich weltweit verbreiteten, und Penicillin G verlor zunehmend an Wirksamkeit.

Im Jahr 1959 wurde mit Methicillin eine neue Substanz eingeführt, die gegenüber den Penicillinasen stabil war. Schon 2 Jahre nach der Einführung von Methicillin wurden die ersten methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Stämme beschrieben. Nach

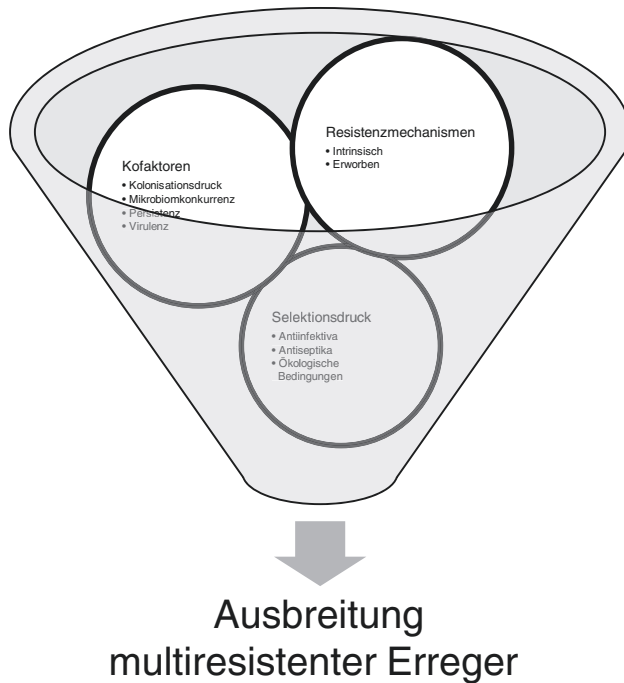


Abb. 1.1 Faktoren für die Entstehung und Verbreitung von multiresistenten Erregern

1961 verbreiteten sich die MRSA in den USA und Europa und sind inzwischen ein weltweites Problem mit Prävalenzraten von 1 % der *Staphylococcus-aureus*-Isolate in den Niederlanden, über 20 % in Deutschland bis zu 60 % in den USA.

Die heutzutage aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils überwiegend verwendeten Substanzen, wie z. B. Oxacillin oder Flucloxacillin, unterliegen dem gleichen Resistenzmechanismus wie Methicillin, doch hat sich der Name MRSA anstelle von Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (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.

Das Problem unnötiger Antibiotikaverschreibungen, z. B. bei viralen Infekten oder fehlender klarer Diagnose einer Infektion, ist nicht neu. Schon 1970 beschrieben Scheckler et al., dass 60 % aller Antibiotikaverschreibungen fehlerhaft seien (Scheckler et al. 1971), und Fritsche und Schulz-Stübner (1973) dokumentierte den Trend zur Resistenzentwicklung in Deutschland.

Tab. 1.1 Zeit der Markteinführung von Antibiotika und Nachweise resistenter Erreger in den USA. (Mit freundlicher Genehmigung des Centers für Disease Control and Prevention, USA)

Antibiotikum	Jahr der Zulassung oder Markteinführung in den USA	Antibiotikaresistenter Erreger	Jahr der Erstbeschreibung
Penicillin	1941	Penicillin-resistenter <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1967
		Penicillinase-produzierende <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1976
Vancomycin	1958	Plasmid-mediated Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i>	1988
		Vancomycin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	2002
Amphotericin B	1959	Amphotericin B-resistente <i>Candida auris</i>	2016
Methicillin	1960	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	1960
Extended-spectrum- Cephalosporine	1980 (Cefotaxime)	Extended-spectrum beta-Lactamase-produzierende <i>Escherichia coli</i>	1983
Azithromycin	1980	Azithromycin-resistente <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2011
Imipenem	1985	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase (KPC)-produzierende <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1996
Ciprofloxacin	1987	Ciprofloxacin-resistente <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2007
Fluconazol	1990 (FDA approved)	Fluconazole-resistente <i>Candida</i>	1988
Caspofungin	2001	Caspofungin-resistente <i>Candida</i>	2004
Daptomycin	2003	Daptomycin-resistenter Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	2004
Ceftazidim-Avibactam	2015	Ceftazidim-Avibactam-resistente KPC-produzierende <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2015

Verschiebungen der bakteriellen Ökologie und konsekutiv das Auftreten anderer Infektionserreger durch den Einfluss von Antibiotika werden ebenfalls seit den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben. Damals wurde eine Abnahme der *Staphylococcus-aureus*-Infektion und eine Zunahme von Enterobacterales- und Pilzinfektionen beobachtet (Finland 1970).

Die WHO veröffentlichte unlängst eine Liste der „12 gefährlichsten Bakterienfamilien“. Als kritisch werden hier derzeit Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacterales eingestuft. Mit hoher Priorität werden Vancomy-

cin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), aber auch weniger im Bewusstsein präsente 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 Einteilung orientiert sich an den Auswirkungen fehlender Behandlungsoptionen auf große Bevölkerungsgruppen weltweit, wobei auch wirtschaftliche Faktoren (z. B. fehlender Zugang zu Reserveantibiotika) eine Rolle spielen.

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2019a, b) benennen in ihrem Antibiotic-Resistance Threat Report (2019) folgende Erreger als

- dringliche Bedrohung – „urgent threats“:
 - Carbapenem-resistant Acinetobacter,
 - *Candida auris*,
 - *Clostridioides difficile*,
 - Carbapenem-resistant Enterobacterales,
 - Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*,
- ernste Bedrohung – „serious threats“:
 - Drug-resistant Campylobacter,
 - Drug-resistant Candida,
 - ESBL-producing Enterobacterales,
 - Vancomycin-resistant Enterococci (VRE),
 - Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*,
 - Drug-resistant nontyphoidal Salmonella,
 - Drug-resistant *Salmonella serotype Typhi*,
 - Drug-resistant Shigella,
 - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),
 - Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*,
 - Drug-resistant Tuberculosis,
- besorgniserregende Bedrohung – „concerning threats“:
 - Erythromycin-Resistant Group A Streptococcus,
 - Clindamycin-resistant Group B Streptococcus.

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) benennen auf einer sogenannten „Watch List“

- Erreger mit Problempotenzial:
 - Azole-resistant *Aspergillus fumigatus*,
 - Drug-resistant *Mycoplasma genitalium*,
 - Drug-resistant *Bordetella pertussis*.

Die weltweite epidemiologische Lage der Verbreitung resistenter bakterieller Erreger stellt sich heterogen dar. Hohe Inzidenzen von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) werden insbesondere in Indien und im südostasiatischen Raum beschrieben, wo Antibiotika unkontrolliert ohne Verschreibungspflicht abgegeben und eingenommen werden. Lübbert et al. beschreiben außerdem eine hohe Belastung des Abwassers in der Nähe pharmazeutischer Unternehmen mit Antibiotikarückständen (Lübbert et al. 2017). Die Forscher wiesen in den Gewässern in der Nähe der Produktionsanlagen nicht nur hohe Antibiotikaspiegel, sondern auch eine Vielzahl multiresistenter Erreger nach. Ein Großteil der weltweiten produzierten Antibiotika wird in außereuropäischen Ländern, v. a. in Indien und China hergestellt. Ein Ausfall in diesen Produktionsstätten (gerade bei Grundsubstanzen) führt dann häufig zu weltweiten Lieferengpässen (s. auch Abschn. 3.2.).

Eine Verbreitung von MRGN durch Fernreisen lässt sich aus Untersuchungen von Reisrückkehrern aus Endemieregionen ableiten (Lübbert et al. 2015), aber auch in Deutschland finden sich MRGN in Gewässern und Antibiotikarückstände in Kläranlagen. Im Rahmen des Projektes HyReKA (Hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Erreger in Abwässern und die Bedeutung für Rohwässer) ergaben sich folgende Ergebnisse:

„Der Vergleich der bisherigen Untersuchungsergebnisse von Abwässern aus dem Klinikbereich bzw. von Klinik-beeinflussten städtischen Abwässern mit kommunalen Abwässern mit ländlich geprägten Einzugsgebieten zeigt qualitativ eine höhere Belastung der Klinik-beeinflussten städtischen Abwässer mit Gram-negativen Erregern, die gegen 4 Antibiotikagruppen einschließlich Carbapenemen und z. T. Colistin-resistent sind. Der Anteil an 4MRGN an allen getesteten Gram-negativen Isolaten betrug bei den urbanen Abwässern inkl. Kliniken 28,4 %, der Anteil an 4MRGN mit zusätzlicher Colistin-Resistenz betrug 9,7 %. Im Vergleich ließen sich nur in 0,4 % bzw. 0,18 % der Gewässer- und Abwasserisolate aus einem ländlichen Fließgewässereinzugsgebiet inklusive kommunaler Abwässer 4MRGN bzw. 4MRGN mit Colistin-Resistenzen nachweisen. Die Reduktion der kulturell nachweisbaren resistenten Bakterien im Zuge der Abwasserbehandlung beträgt dabei in den Kläranlagen des urbanen als auch des ländlichen Raumes rund 2–3 Log-Stufen“ (Exner et al. 2018).

Daraus leiten die Autoren die Forderung nach einer Verbesserung der mikrobiologischen Wirkung von Kläranlagen ab.

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

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.

- Bei MRSA spielen in Deutschland Healthcare-Associated (HA)-MRSA 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 Bedeu-

tung zukommt.

Für die hauptsächlich im Darm als Reservoir anzutreffenden Enterokokken und MRGN spielen allerdings nicht mit dem Gesundheitswesen assoziierte Verbreitungswege innerhalb der Allgemeinbevölkerung ebenso 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 Dekolonisationsregimes – im Gegensatz zu MRSA – gibt.

Derartige Unterschiede in der Epidemiologie gilt es im Rahmen des sogenannten One-Health-Ansatzes (s. Kap. 2) zur Resistenzbekämpfung zu berücksichtigen. Tab. 1.2 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 medizi-

Tab. 1.2 Epidemiologische Risikobewertung für Deutschland. (Aus: Schulz-Stübner et al. 2019)

	MRSA	VRE	3 MRGN	4 MRGN
Trend	Abnehmend	Zunehmend	Zunehmend	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	Infektionen	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				

nischen Bereich fokussierte Infektionen, die durch konsequente infektionspräventive Maßnahmen im Rahmen der Basishygiene gut beherrschbar sein sollten.

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 Tuberkuloserreger, dem *Mycobacterium tuberculosis*, wider. Eine in der Nomenklatur ähnliche Klassifikation klinisch bedeutsamer grampositiver und gramnegativer Erreger wurde 2012 von Magiorakos veröffentlicht (Tab. 1.3), wobei sich die Einteilung nicht an klinisch gebräuchlichen oder in Deutschland erhältlichen Antibiotika, sondern an einem eher theoretischen, systematischen Ansatz orientiert, was den klinischen Nutzen der Klassifikation insbesondere bei der Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Erregern, aber auch innerhalb einer Spezies einschränkt. So wird ein MRSA ebenso als MDR klas-

Tab. 1.3 Einteilung multiresistenter Erreger in MDR, XDR und PDR. (Adaptiert nach Magiorakos et al. 2012)

Bakterium	Antibiotikaklassen	Multiresistenz (MDR)	Extreme Resistenz (XDR)	Panresistenz (PDR)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Aminoglykoside Ansamycine Anti-MRSA-Cephalosporine Antistaphylokokken-Betalaktame Fluorchinolone Folsäureantagonisten Fucidinsäure Glykopeptide Glykozykline Lincosamine Makrolide Oxazolidine Chloramphenicol Fosfomycin Streptogramine Tetracycline	MRSA oder Resistenz in 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 Tetracycline	Resistenz ^a in mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz ^a gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen

(Fortsetzung)

Tab. 1.3 (Fortsetzung)

Bakterium	Antibiotikaklassen	Multiresistenz (MDR)	Extreme Resistenz (XDR)	Panresistenz (PDR)
Enterobacterales	Aminoglykoside Anti-MRSA-Cephalosporine Anti-Pseudomonas-Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitor Carbapeneme Cephalosporine der 1./2. Generation Cephalosporine der 3./4. Generation Cephamyline Fluorchinolone Folsäureantagonisten Glykozykline Monobaktame Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitor Chloramphenicol Fosfomycin Polymyxin (Colistin) Tetracycline	Resistenz ^a in 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 Betalaktamase-Inhibitor Monobaktame Fosfomycin Polymyxin (Colistin)	Resistenz in mindestens 3 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle außer 2 der gelisteten Antibiotikaklassen	Resistenz gegen alle der gelisteten Antibiotikaklassen
<i>Acinetobacter</i> spp.	Aminoglykoside Anti-Pseudomonas-Carbapeneme Anti-Pseudomonas-Cephalosporine Anti-Pseudomonas-Fluorchinolone Anti-Pseudomonas-Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitor Cephalosporine der 3./4. Generation Folsäureantagonisten Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitor Polymyxin (Colistin) Tetracycline	Resistenz in 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

sifiziert wie ein *Staphylococcus aureus* mit Resistenz gegen Makrolide, Lincosamide und Streptogramin B (MLSB-Resistenz).

1.1 Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Während in die Definitionen der ESCMID zu MDR, XDR oder PDR alle Antibiotikaklassen eingebunden wurden (Magiorakos et al. 2012), hat man für Deutschland eine vereinfachte Kategorisierung der multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN) hinsichtlich ihrer Resistenz gegenüber 4 Leitantibiotikaklassen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone) vorgenommen: Dabei sind bei den 3MRGN die Erreger noch in einer Antibiotikagruppe sensibel, bei den 4MRGN sind alle vier Antibiotikagruppen resistent. Eine Bewertung etwaiger Empfindlichkeiten gegenüber anderen Antibiotikagruppen (z. B. gegenüber Aminoglykosiden) wurde bewusst ausgeschlossen. Diese Einteilung wurde primär aus krankenhaushygienischer Sicht entwickelt. Im internationalen Schrifttum wird meist nach den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen, z. B. ESBL-Bildner, Carbapenemasebildner etc. unterschieden.

Zum 01.01.2019 hat das EUCAST die Kategorien S und I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen neu definiert:

Das I in der Bedeutung von „intermediär“ bzw. „vermindert empfindlich“ oder als „Pufferzone für technische Messschwierigkeiten“ gibt es nicht mehr.

- S in der neuen Definition bedeutet „sensibel bei normaler Exposition“, d. h. wenn bei normaler Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz (Standarddosis in der üblichen Darreichungsform) eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht.
- I in der neuen Definition bedeutet „sensibel bei erhöhter Exposition“, d. h. wenn bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht. Die erhöhte Exposition kann z. B. durch eine erhöhte Dosis, eine veränderte Verabreichungsform o.Ä. erreicht werden.
- R in der neuen Definition bedeutet resistent, d. h. auch bei erhöhter Exposition besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Versagens.

Die MRGN-Definitionen wurden aufgrund der Veränderungen hinsichtlich der Definition der intermediären Sensibilität des EUCAST im Jahr 2019 durch die KRINKO (KRINKO 2019) angepasst (Tab. 1.4).

Für die sehr spezielle Risikopopulation neonatologischer Patienten gibt es darüber hinaus die Definition von 2MRGN NeoPäd, da Chinolone in dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden können. Dabei werden für Enterobacterales, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter species* bei resistent getesteten Markerpenicillinen und Cephalosporinen diese Erreger bei

Tab. 1.4 KRINKO-Klassifikation der multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN). (Aus: Ergänzung (2019) zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotikaresistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epid Bull 9: 82–83, DOI 10.25646/5916; mit freundlicher Genehmigung)

Antibiotika- gruppe	Leitsubstanz	Enterobacteriales		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>	
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylurei- dopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibioti- kagruppen wirksam	R	R	R
Cepha- losporine der 3./4. Genera- tion	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbape- neme	Imipenem und/oder Meropenem	S/I	R		R	S/I	R
Fluorchino- lone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

3MRGN MRGN mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen

4MRGN MRGN mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen *oder* Enterobacteriales (z. B. *E. coli*, *K. pneumoniae*) mit einer Resistenz, die auf eine Carbapenemase hinweist bzw. deren Carbapenemasenachweis per PCR bestätigt wurde unabhängig von der Empfindlichkeit der verbleibenden Antibiotikaklassen

sensibel getesteten Chinolonen und Carbapenemen als 2MRGN NeoPäd bezeichnet. Aus dieser Definition werden dann spezielle Hygienemaßnahmen in Analogie zu den 3MRGN abgeleitet.

- Die 4MRGN sollten eine besondere infektions- und transmissionspräventive Beachtung erhalten, da die Behandlungsoptionen stark eingeschränkt sind.

Gramnegative Stäbchen mit „normalem“ Resistenzmuster weisen recht charakteristische Antibiogramme auf, auf deren Grundlage bei bekannter Speziesidentifizierung bereits gut empirisch behandelt werden kann.

Ambler und Bush haben die wichtigsten molekularen Resistenzmechanismen von gramnegativen Erregern zusammengestellt und kategorisiert (Bush et al. 1995). Diese sind in Tab. 1.5 dargestellt.

Die KISS-Referenzwerte von Januar 2014 bis Dezember 2018 von allen Stationen zeigten eine Gesamtprävalenz von 3MRGN und 4MRGN 0,63 im Median bzw. 0,73 (gepoolter arithmetischer Mittelwert) pro 100 Patienten, die damit etwas höher als die MRSA-

Tab. 1.5 Molekulare Resistenzmechanismen gramnegativer Erreger „Ambler-Schema“. (Aus: Mattner 2019)

Bush-Jacoby-Medeiros-Gruppe	Molekulare Klasse (nach Ambler)	Synonym	Bevorzugte Substrate	Hemmbar durch	Repräsentative Enzyme (Beispiele)
1	C		Cephalosporine		Chromosomale AmpC von <i>Enterobacter spp.</i>
2a	A		Penicilline	Clavulansäure	Penicillinasen grampositiver Erreger
2b(x)	A	Extended-beta-Laktamasen (ESBL), KPC-Carbapenemasen	Penicilline, Cephalosporine, Monobaktame Carbapeneme	(Clavulansäure)	TEM-1, TEM-2, SHV-1, KPC, CTX-M
2c	A		Penicilline, Carbenicillin	Clavulansäure	PSE-1, 3, 4
2d	D		Penicilline, Cloxacillin	Clavulansäure	OXA-1, ...11, ...48
2e	A		Cephalosporine	(Clavulansäure)	Cephalosporinase von <i>P. vulgaris</i>
3	B	Metallo-Betalaktamasen	Fast alle Betalaktame einschließlich Carbapenemen	EDTA	VIM, IMP, GIM, NDM-1

Clav=Clavulansäure

Molekulare Klassen A, C und D – Betalaktamasen enthalten Serin im katalytischen Zentrum

Prävalenz (Median 0,51 pro 100 Patienten, arithmetisches Mittel 0,58 pro 100 Patienten) und deutlich höher als die VRE-Gesamtprävalenz (Median 0,05 pro 100 Patienten, arithmetisches Mittel 0,21 pro 100 Patienten) lag (www.nrz-hygiene.de, Erstellungsdatum 02.07.2019).

1.2 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA steht als Akronym für Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*. Methicillin steht als Leitsubstanz prototypisch für die Wirkungsweise fast aller Betalaktame, auch wenn sie klinisch heutzutage nicht mehr verwendet wird.

Der Hauptangriffspunkt der Betalaktame ist die Zellwandsynthese der Bakterien. Eine intakte Zellwand erlaubt Bakterienzellen u. a., hohen osmotischen Druckschwankungen zu

widerstehen. Die die bakterielle Zytoplasmamembran umhüllende Zellwand besteht aus polymerisiertem Peptidoglykan und ist damit ein großes Molekül. Die Disaccharide N-Acetylglukosamin und N-Acetylmuramin werden miteinander über glykosidische Bindungen zu Zuckerketten zusammengesetzt und stellen die Grundeinheiten des Peptidoglykans dar. Die Quervernetzung erfolgt weiter über die Oligopeptid-Seitenketten des Zuckergrundgerüsts. Die für diese Quervernetzung notwendigen Reaktionen der Transpeptidierung und (vermutlich von geringerer Bedeutung) der Carboxypeptidierung werden nun über sogenannte Penicillin-bindende Proteine (PBP) katalysiert, welche zum Teil in die Zytoplasmamembran integriert sind.

Betalaktame haben eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Oligopeptiden, also dem eigentlichen Substrat der PBP. Auf diese Weise können sie stabile Komplexe bilden und somit dessen Funktion inhibieren. Die von MRSA ausgebildete Resistenz gegenüber den meisten Betalaktamen erklärt sich dadurch, dass es ein modifiziertes PBP exprimiert. Dieses als PBP2a oder auch als PBP2' bezeichnete Protein ist ein PBP der Klasse B und 78 kDa groß.

Das PBP2a wird durch das sogenannte *mecA*-Gen kodiert. Dieses befindet sich auf einem mobilen genetischen Element, welches „staphylococcal chromosomal cassette“ (SCCmec) genannt wird. Diese SCCmec bestehen aus 3 Teilen:

- einem *mec*-Gen-Komplex, welcher das jeweilige *mec*-Gen sowie dessen Regulatorgene beinhaltet,
- einer chromosomale Kassetten-Rekombinase (*ccr*), welche für die Mobilität verantwortlich ist, und
- den restlichen Regionen, welche unter dem Begriff „j(junkyard)-regions“ subsumiert werden und ebenfalls variable Längen aufweisen.

Bis 2011 war nur dieses eine *mecA*-Gen, wenn auch in verschiedenen Varianten, bekannt. In jenem Jahr wurde in einem bovinen MRSA-Isolat ein neues *mecA*-Gen-Homolog – ursprünglich als *mecA*(LGA251) benannt – nachgewiesen mit starken Sequenzunterschieden von den bisher bekannten *mecA*-Gen-Clustern. Dieses *mecC* benannte Homolog lag wiederum auf einem ebenfalls bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannten SCCmec, dem SCCmec XI. Das *mecC*-Gen weist zum *mecA*-Gen eine Sequenzhomologie von 61 % auf (Dawson und Schulz-Stübner 2019).

Obwohl beide Gene für die Expression von PBP2a kodieren, unterscheiden sie sich in einigen Eigenschaften. Beispielsweise weist das PBP2a des *mecC*-Gens eine höhere relative Affinität zu Oxacillin als zu Cefoxitin auf (Kim 2012). Die Unterschiede sowohl auf Gen- als auch auf Proteinebene stellen eine Herausforderung in der Diagnostik dar. Neue Testverfahren, welche auch diesen Genotyp nachweisen können, sind mittlerweile erhältlich.

Zusätzlich zu den für die Betalaktamresistenz verantwortlichen *mec*-Genen beherbergen diese SCCmec-Elemente oft weitere genetische Informationen (sei es in Form von Insertionssequenzen, Transposons oder auch integrierten Plasmiden), die wiederum für

eine Vielzahl anderer Ko-Resistenzen kodieren. Die SCCmec-Elemente Typ IV, seltener auch Typ V und VI, sind mit CA- und LA-MRSA assoziiert. Sie sind deutlich kleiner (ca. 15 kb), was sich in einer erhöhten Mobilisationsrate bemerkbar macht, und beinhalten in der Regel ein weniger breitgefächertes Resistenz-Arsenal im Vergleich zu „klassischen“ HA-MRSA. Ein möglicher Erklärungsansatz beruht auf der Beobachtung, dass mit dem Vorhandensein der größeren SCCmec-Elemente eine langsamere Wachstumsrate einhergeht. In einer Umgebung, in der Antibiotika, anders als im Krankenhaus, nicht mehr den wesentlichen Anteil des Selektionsdrucks darstellen, mag das Tragen dieser Elemente eher zum Nachteil gereichen, wenn es um den Wettbewerb mit schnell wachsenden Bakterien geht. Der Nachweis der SCCmec-Typen IV–VI ist häufig mit dem Nachweis des Panton-Valentine-Toxin vergesellschaftet (Dawson und Schulz-Stübner 2019).

Daneben ist die Low-level-Mupirocin-Resistenz in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen und hat mittlerweile beinahe 7 % erreicht hat. Dies ist möglicherweise mit der vermehrten topischen Anwendung von Mupirocin-haltiger Nasensalbe erklärbar. Diese Vermutung wird von Studien gestützt, die einen Zusammenhang zwischen der umfangreichen topischen Anwendung (z. T. auch bei infizierten Wunden oder Hautläsionen) von Mupirocin und einem schnellen Anstieg der Resistenz beobachten konnten (Vivoni et al. 2005; Lee et al. 2011). Die klinische Bedeutung dieser Low-level-Resistenzen ist noch unklar.

Hinsichtlich der Reserveantibiotika Linezolid und der Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin scheint die Resistenzlage, trotz episodenhaften Auftretens einzelner resistenter Stämme, innerhalb Deutschlands insgesamt noch relativ unkritisch. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Linezolid-Resistenz zum Großteil durch Punktmutationen des 23S-rRNA-Gens verursacht wird, die jedoch durch das Vorhandensein mehrerer Kopien des betroffenen Gens kompensiert werden können, was in der Regel eher in eine Low-level-Resistenz mündet. Zumindest in einigen Fällen ist allerdings auch ein Plasmid-lokalisiertes Resistenz-Gen, das (cfr)-Gen, vorhanden, welches prinzipiell auf andere Stämme übertragbar ist.

Zwei Typen von reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptiden sind bisher beschrieben worden. Die intermediäre Resistenz wird unter anderem durch eine veränderte Zellwand von *S. aureus* hervorgerufen, während die vollständige Resistenz durch die Akquisition von Transposons vermittelt wird, die als Äquivalent zu den VanA- und VanB-Resistenzen der Enterokokken anzusehen sind. Beide Varianten können zu Therapieversagen führen (Dawson und Schulz-Stübner 2019).

In Bezug auf Daptomycin aus der Gruppe der zyklischen Lipopeptide sind gegenwärtig zwar auch relativ niedrige Resistenzraten zu verzeichnen, doch zeigen die Zahlen der PEG-Resistenzstudien eine stetige Zunahme an (2014 betrug sie laut PEG-Studie 2,9 %). Die verminderte Empfindlichkeit von *S. aureus* beinhaltet mehrere Komponenten wie etwa alterierte Zellmembrane und Zellwände sowie metabolische Anpassungen hinsichtlich der regulatorischen Signalwege zur Stressadaptation. Interessanterweise scheint es trotz der unterschiedlichen Wirkweise von Daptomycin und den Glykopeptiden einen Mechanismus zu geben, der in manchen Fällen zu einer Kreuzresistenz führt, sodass bei einer

festgestellten verminderten Empfindlichkeit der einen Substanz die andere nur nach genauester Testung als Alternative gegeben werden sollte.

Erhöhte MHK-Werte ($>1 \mu\text{g/ml}$) gegenüber Daptomycin werden dabei durchaus unterschiedlich interpretiert: Während die US-amerikanische CLSI diese – aufgrund der typischen Abwesenheit eines Resistenzmechanismus – als „Nicht-Suszeptibilität“ (d. h. als Selektion von Wildtyp-Varianten) beschreibt, bezeichnet das europäische EUCAST diese als „resistent“ (und impliziert damit einen Resistenzmechanismus). Für die Therapieentscheidung hat diese Feinheit jedoch keinen Einfluss, da in beiden Fällen nicht mit Daptomycin behandelt würde.

Unabhängig von dieser eher nomenklatorischen Interpretation sind klinische Therapieversager unter laufender Daptomycin-Therapie mit dem Nachweis solch erhöhter MHK-Werte assoziiert, wobei die Besonderheit ganz offensichtlich darin besteht, dass die erhöhten MHK-Werte bei MRSA typischerweise im Kontext mit tiefsitzenden, therapierefraktären Infektionen auftreten und beispielsweise durch einen undrainierten Abszess, eine durch konservative Therapie nicht zu kurierende Endokarditis oder eine (anhaltende) katheterassoziierte Bakteriämie verursacht werden. Daraus ergibt sich die Forderung, dass die Behandlung mit Daptomycin bei invasiver, fokusassoziiierter Infektion durch Methicillin-resistenten, ggf. Glykopeptid-intermediär-empfindlichen *S. aureus* eine aggressive Identifizierung und wenn immer möglich eine Sanierung (Abszessdrainage, Fremdkörperentfernung) zum Ziel haben muss und Daptomycin in hoher Dosierung eingesetzt wird – auch wenn dies einen „off-label use“ bedeutet.

Die Bezeichnung HA („healthcare-acquired“ bzw. „healthcare-associated“)-MRSA umfasst die Stämme, die, wie die Anfang der 1960er- und 1970er-Jahre initial aufgetretenen MRSA-Isolate, weiterhin gehäuft bei Patienten in medizinischen Einrichtungen vorkommen.

Diese Patienten weisen die klassischen Risikofaktoren für eine MRSA-Besiedlung bzw. -Infektion auf:

- Antibiotikaeinnahme,
- invasive medizinische Eingriffe,
- und Multimorbidität etc.

► Der Trend zu immer kürzeren Verweilzeiten im Krankenhaus führt zu einem neuen Phänomen. Die dort während des Aufenthalts erworbenen MRSA-Stämme treten – sei es als Erreger von Infektionen oder als reine Besiedler – häufig erst nach Entlassung im häuslichen Umfeld auf. Um dieser Entwicklung gerecht zu werden, wurde zusätzlich die Bezeichnung HCA („hospital associated community onset“)-MRSA eingeführt.

Mit dem Ausdruck CA („community-acquired“ bzw. „community-associated“)-MRSA wird eine Entwicklung beschrieben, die Mitte bis Ende der 1990er-Jahre auftrat und die bisher bekannte Epidemiologie veränderte. Stammten die ersten Berichte hierzu noch aus

Australien, folgten Meldungen aus Neuseeland, den USA und bald darauf auch aus Europa, wobei die europäischen Stämme mit einem von den nordamerikanischen Ausbruchsisolaten deutlich unterschiedlichen molekular-epidemiologischen Profil möglicherweise ihren Ursprung in Sub-Sahara-Afrika aufweisen.

Im Vergleich zu den „klassischen“ hospitalassoziierten MRSA waren nun gesunde immunkompetente Individuen von Infektionen mit MRSA-Stämmen betroffen, die vor der Erkrankung keinerlei Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitssystems gehabt hatten. Die unterschiedliche HA- und CA-MRSA-Epidemiologie hat sich daher nach aller vorliegenden Erkenntnis voneinander unabhängig entwickelt und kann – aufgrund der besonderen Ausstattung mit besonderen MRSA-Resistenzkassetten (für CA-MRSA sind vorherrschend SC-Cmec Typ IV und V) und zumindest in einem Teil der prävalenten Klone mit dem Panton-Valentine-Leukozidin (luk-PV) – unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen.

CA-MRSA wird hauptsächlich mit Weichteil- und Gewebsinfektionen in Verbindung gebracht. CA-MRSA-Stämme weisen im Vergleich zu den HA-MRSA-Stämmen ein kleineres Resistenzspektrum auf. 90–100 % der getesteten Stämme sind *in vitro* auf Cotrimoxazol empfindlich. Auch gegenüber Clindamycin weisen immerhin noch über 80 % eine Empfindlichkeit auf. Bezüglich der Resistenz gegenüber Tetracyclinen gibt es je nach Stamm sehr deutliche Unterschiede. Der CA-MRSA ST80 scheint generell gegen diese Wirkstoffgruppe unempfindlich zu sein, während innerhalb der HA-MRSA-Linien häufig eine hohe Empfindlichkeit besteht.

Dass MRSA auch Tiere besiedelt, konnte schon in den 1970er-Jahren nachgewiesen werden. Erste Berichte Mitte 2000 aus den Niederlanden stellten eine ungewöhnliche Häufung von MRSA-Besiedelung bei Tieren aus Schweinemasthaltung und nachfolgend auch bei Angehörigen entsprechender Betriebe dar. In entsprechenden Regionen in den Niederlanden und Norddeutschland zeigte sich, dass in bis zu 70 % der schweinehaltenden Betriebe der Nachweis von LA-MRSA möglich ist. In Deutschland sind über 90 % der gefundenen LA-MRSA-Isolate dem Sequenztyp 398 aus dem gleichnamigen klonalen Komplex (CC) 398 zugehörig. Gemäß ihrem Reservoir werden diese Stämme als LA („lifestock-associated“)-MRSA bezeichnet.

- Das Vorkommen von LA-MRSA beschränkt sich nicht nur auf Schweinemastbetriebe, sondern erstreckt sich auch auf Masttrühhähne, Legehennen, Milchkühe sowie Mastkälber. Hinsichtlich der Bandbreite an Infektionen beim Menschen (Wundinfektionen, Endokarditiden, Bakteriämien, Pneumonien und Knocheninfektionen) scheinen sich LA-MRSA und HA-MRSA nicht relevant zu unterscheiden.

Nicht jeder molekularbiologisch differenzierte Stamm lässt sich zweifelsfrei in dieses epidemiologische Schema eingliedern, zumal die Grenzen fließend sind und vermutlich ein ständiger Austausch zwischen den Einrichtungen des Gesundheitswesens (Krankenhäuser, Altenheime, Arztpraxen etc.), der Allgemeinbevölkerung und der Landwirtschaft besteht. Auch sind die ursprünglich ambulant erworbenen Ausbruchsstämme inzwischen

Anlass auch für dokumentierte Übertragungen in Krankenhäusern, und auch gut dokumentierte nosokomiale Übertragungen von „livestock-associated“-ST398-Stämmen sind beschrieben.

Die Letalität von MRSA-Blutstrominfektionen wird international mit ca. 20–40 % angegeben, und umfangreiche ältere Metaanalysen beziffern das Letalitätsrisiko bei einer Blutstrominfektion durch MRSA als ca. verdoppelt im Vergleich zu MSSA (Cosgrove et al. 2003). Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass die erhöhte Letalität nicht einer im Vergleich zu MSSA-Stämmen erhöhten Virulenz von MRSA-Isolaten zuzuschreiben ist, sondern eher der initial nicht resistenzgerechten Antibiotikatherapie oder dem Vorliegen von Komorbiditäten oder einer Kombination beider Umstände. Neuere Daten (Yaw et al. 2014) stellen die Komorbidität in den Vordergrund, zumal inzwischen zahlreiche gut wirksame und im Vergleich zu Glykopeptiden nebenwirkungsärmere Präparate zur MRSA-Therapie vorhanden sind.

In ihren Empfehlungen aus dem Jahr 2014 nennt die KRINKO überarbeitete Risikofaktoren, welche aus den derzeit in Deutschland vorliegenden epidemiologischen Kenntnissen resultieren und als Grundlage für das Screening verwendet werden (KRINKO 2014).

Risikofaktoren für MRSA

- Patienten mit bekannter MRSA-Anamnese
- Patienten aus Regionen/Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz (z. B. Einrichtungen in Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz oder Einrichtungen mit bekannt hoher MRSA-Prävalenz in Deutschland)
- Dialysepatienten
- Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (>3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten (in einem Krankenhaus in Deutschland oder in anderen Ländern)
- Patienten, die regelmäßig beruflich direkten Kontakt zu MRSA haben, wie z. B. Personen mit Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren (Schweine, Rinder, Geflügel)
- Patienten, die während eines stationären Aufenthaltes Kontakt zu MRSA-Trägern hatten (z. B. bei Unterbringung im gleichen Zimmer)
- Patienten mit chronischen Hautläsionen (z. B. Ulkus, chronische Wunden, tiefe Weichgewebeinfektionen)
- Patienten mit chronischer Pflegebedürftigkeit (z. B. Immobilität, Störungen bei der Nahrungsaufnahme/Schluckstörungen, Inkontinenz, Pflegestufe) und einem der nachfolgenden Risikofaktoren:
 - Antibiotikatherapie in den zurückliegenden 6 Monaten
 - liegende Katheter (z. B. Harnblasenkatheter, PEG-Sonde, Trachealkanüle)

► **Tipp** Im Rahmen des Anstiegs der Anzahl Asylsuchender in Deutschland veröffentlichte das RKI 2016 eine Stellungnahme in der bei Aufnahme dieses Patienten-

Tab. 1.6 Sanierungsschema MRSA. (Nach Dawson und Schulz-Stübner 2019)

Lokalisation	Produkt	Anwendungsart
Nase	Mupirocin-haltige Nasensalbe Alternativ: Octenidin®-haltige Nasensalbe	3× täglich (5 Tage)
Mund-Rachen-Raum	Antiseptische Mundspüllösung	3× täglich (5 Tage)
Haut-/Haarwaschung	Antiseptische Waschlotion	1–2× täglich (5 Tage)
Wunden (chronisch, akut)	Wund- und Schleimhautantiseptikum	1× täglich (5 Tage)
Leibwäsche, Oberbekleidung, Bettwäsche, Handtücher, Waschlappen	Handtücher und Waschlappen müssen nach jedem Gebrauch bei mindestens 60 °C gewaschen werden. Bettwäsche und Leibwäsche täglich wechseln und bei mindestens 60 °C waschen. Oberbekleidung, wenn möglich, ebenfalls bei 60 °C waschen.	
Utensilien	Auf folgende Utensilien sollte während der 5-tägigen Sanierung verzichtet werden, um eine „Wiederbesiedlung“ mit MRSA-Keimen zu vermeiden: – Deoroller, Cremetöpfchen, Lippenstifte und Seifenstücke entsorgen – Schmuck, Uhr, Haarschmuck mit antiseptischer Waschlotion abwischen und erst nach der Sanierung wieder tragen	

kollektivs in Krankenhäusern ein generelles MRSA-Screening in den ersten 12 Monaten nach Ankunft in Deutschland empfohlen wird.

Die in Deutschland gängigen Sanierungskonzepte bestehen aus einer ganzen Reihe von Maßnahmen, die Hand in Hand gehen, um MRSA von der Haut und den Schleimhäuten zu entfernen (Tab. 1.6). Da es bisher keine Daten hinsichtlich der Wirksamkeit von Einzelmaßnahmen gibt, sollte auch bei der Besiedlung nur einer Lokalisation (beispielsweise der Nase) das Gesamtschema durchgeführt werden. Die Sanierung der Nase erfolgt mittels antibiotischer bzw. antiseptischer Nasensalbe, die des Mund-Rachen-Raums mit antiseptischer Mund- und Rachenspüllösung. Durch antiseptische Waschungen wird MRSA von Haut und Haaren entfernt. Mindestens genauso wichtig sind jedoch die supportiven Maßnahmen wie die Händedesinfektion, die Dekontamination der Umgebung und das tägliche Wechseln der Leib- und Bettwäsche, um einen „Ping-Pong-Effekt“ infolge einer Autoinkulation zu vermeiden.

- **Cave** Die Gabe von systemischen Antibiotika zur Dekolonisation ist nur in Ausnahmefällen von Dekolonisationsversagen und dringlicher Indikation zu erwägen.

Die Erfolgsraten einer Dekolonisierung werden initial mit bis zu 90 % beschrieben. Jedoch kommt es häufig zu einer Rekolonisation, sodass effektiv vermutlich eher in 60 % der Fälle eine dauerhafte Eradikation gelingt (Ammerlaan et al. 2009). Es gilt zu beachten, dass das Vorliegen bestimmter Umstände die Erfolgsraten einer Dekolonisation deutlich

senken bis unmöglich machen kann. Die als sanierungshemmend bezeichneten Faktoren sind kein Ausschlusskriterium für den Beginn einer Dekolonisation. Es liegen Berichte von erfolgreichen Therapien trotz vorhandener sanierungshemmender Begleitumstände vor (Reich-Schupke et al. 2010). Dennoch ist es in manchen Fällen sinnvoll, falls möglich, erst diese Faktoren zu beseitigen bzw. die Grunderkrankung, die zu deren Ausbildung führt, zu behandeln, um die Erfolgschancen zu optimieren.

1.3 Enterokokken mit besonderen Resistenzen

Enterokokken sind grampositive, Katalase-negative Bakterien, die als aerotolerante anaerobe Mikroorganismen eingestuft werden (Fehlen von Porphyrinen und Cytochromen). Hauptreservoir ist der Gastrointestinaltrakt von Menschen und Tieren. Die kugelförmigen (kokkoiden) Erreger sind mikroskopisch in Paaren oder kurzen Ketten angeordnet. Die wichtigsten Enterokokkenspezies sind:

- *E. faecalis* (klinisch relevant besonders auch als Erreger von Endokarditiden)
- *E. faecium*
- *E. durans* und *E. hirae* (mit *E. faecium* verwandt; selten)
- *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* (selten)

Enterococcus-faecium-Stämme zeigen intrinsisch ausgeprägte Resistenzen. Gegen Cephalosporine und einige Penicilline besteht bereits eine natürliche Resistenz (sog. Enterokokkenlücke dieser Antibiotika).

Die orale Applikation und Wirkung dieser Antibiotika im Intestinaltrakt als natürliches Habitat von Enterokokken übt einen wirksamen Selektionsdruck aus. Bei Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika besteht dann ein erhöhtes Risiko der Selektion von Vancomycin- bzw. Glykopeptid-resistenten Enterokokken (VRE, GRE).

Als klinisch bedeutsame transferable Glykopeptid-Resistenztypen werden VanA- und VanB-Typ unterschieden. Der VanA-Resistenztyp zeichnet sich durch eine Kreuzresistenz Vancomycin–Teicoplanin aus, während beim VanB-Resistenztyp eine Vancomycin-Resistenz, aber Teicoplanin-Empfindlichkeit vorliegt. Als weitere erworbene Resistenztypen sind VanD, VanE, VanG, VanL, VanM und VanN nachweisbar, ohne dass damit eine bekannte klinische Bedeutung verbunden ist.

In den letzten Jahren hat sich in Deutschland eine gewisse Zunahme von Linezolid-resistenten *E. faecium*-Isolaten (LRE), selten auch in Kombination mit Vancomycin-Resistenz (LVRE) gezeigt. Der Anteil der Linezolid-resistenten Isolate scheint in gewisser Weise mit einem zunehmenden Einsatz der Substanz zu korrelieren. Ansteigende Trends werden allerdings nur in Referenzlaboren auffällig. In klassischen Resistenz-Surveillance-Systemen wie ARS und den Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft ist der Anteil Linezolid-resistenter Enterokokken-Isolate seit Jahren konstant <1 % (KRINKO 2018).

Enterokokken mit erhöhter MHK gegen Daptomycin sind vor allem im angloamerikanischen Raum nachgewiesen worden. Mehrere Faktoren, die mit der Zusammensetzung der Zellmembran, dem Ladungspotenzial und der Fluidität assoziiert sind, stehen im Zusammenhang mit der Ausbildung und Selektion von Resistenzen unter Daptomycin-Therapie. Alle diese Modifikationen beeinflussen im weitesten Sinne die bakterielle Zellwand- und Zellmembranhomöostase und verändern somit die Effektivität von Daptomycin. Das nationale Referenzzentrum für Enterokokken hat bisher nur wenige Enterokokken mit Daptomycin-Unempfindlichkeit erhalten, in welchen die Unempfindlichkeit mit zwei unabhängigen Methoden bestätigt werden konnte. Allerdings ist bekannt, dass in Einrichtungen mit einem häufigen Einsatz der Substanz Daptomycin-resistente Enterokokken selektiert werden. Nicht selten kann eine ursprünglich angezeigte Unempfindlichkeit gegen Daptomycin in nachfolgenden Tests nicht bestätigt werden, was an einem instabilen Resistenzphänotyp liegen kann (KRINKO 2018).

- Die Pathogenität von Enterokokken ist generell als gering bis mäßig einzustufen. Neben Harnwegsinfektionen (häufigste Entität) und Wundinfektionen (hier häufig als Mischinfektion, z. T. mit fraglicher Relevanz) können Enterokokken (einschließlich VRE) vor allem bei schwer kranken Patienten und Immunsupprimierten in selteneren Fällen Infektionen der Blutstrombahn (Sepsis) und Endokarditiden verursachen, mit *E. faecalis* als klinisch häufigster Spezies.

Gefährdet sind neutropene, immunsupprimierte Patienten, mit besonderem Risiko für hämato-onkologische Patienten – insbesondere nach Knochenmarktransplantation (KMT) oder Blutstammzelltransplantation (PBSCT) –, lebertransplantierte Patienten, Patienten nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen und neonatologische Intensivpatienten.

Durch das Hauptreservoir von Enterokokken (Gastrointestinaltrakt von Mensch und Tier) ist eine weite Verbreitung über Ausscheidungen in die Umwelt gegeben. Da sich Enterokokken generell und damit auch VRE durch eine hohe Umweltpersistenz auszeichnen, können die Erreger noch bis zu mehrere Wochen lang auf unbelebten Flächen oder Gegenständen in der Umgebung von Patienten nachweisbar sein.

Die Übertragung von Enterokokken erfolgt ganz überwiegend durch direkten und indirekten Kontakt (Übertragung über die Hände/Handschuhe und auch über kontaminierte Gegenstände). Neben dem Darm sind auch bei Infektion/Kolonisierung sezernierende Wunden und die Harnwege relevante Reservoirs. Besonders bei Patienten mit Inkontinenz, Diarrhö, Enterostoma oder mit Enterokokken besiedelten/infizierten, drainierenden Wunden ist die Umgebungskontamination oft hoch. Dies gilt noch vermehrt bei mangelnder Compliance in Bezug auf Basishygienemaßnahmen. Grundsätzlich besteht das Verbreitungsrisiko so lange, wie eine Kolonisation oder Infektion vorliegt.

Seit den 1980er-Jahren kam es zu einer weltweiten Ausbreitung von VRE als nosokomiale Infektionserreger, hauptsächlich von multiresistenten *E.-faecium*-Stämmen, die als humane und nutztierbezogene Stämme jeweils Assoziationen zu unterschiedlichen geneti-