

18. Forum für Hygiene und Infektiologie des MVZ Labor Dr. Limbach am 20. Juni 2018, Mannheim

## Multiresistente Erreger

An gewohntem Ort, dem Dorint-Hotel in Mannheim, fand am 20. Juni das 18. Forum für Hygiene und Infektiologie des MVZ Labor Dr. Limbach statt. Die 250 Besucher erhielten in diesem Jahr ein Update zum Thema multiresistente Erreger. Jeweils drei Experten referierten über die Themenbereiche Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).

In ihrer Begrüßung sprach Frau **Prof. Dr. Constanze Wendt** über die „Erfolgsgeschichte“ MRSA. Die Untersuchung klinischer Materialien hat ergeben, dass MRSA in den meisten Regionen Deutschlands zurückgegangen ist, „man hat hier offensichtlich einiges richtig gemacht“.

Bei MRGN, die von Jahr zu Jahr zunehmen, müsse noch viel dazu gelernt werden.

Die teilweise rasante Zunahme von VRE-Nachweisen in eingesandten Proben führe zu zahlreichen Diskussionen v.a. über die Präventionsmöglichkeiten. Das Vorgehen bei MRSA lässt sich nicht einfach auf VRE übertragen. „MRE ist nicht gleich MRE“, so Frau Prof. Wendt; MRSA, MRGN und VRE unterscheiden sich bezüglich Kolonisationsort, Infektionswahrscheinlichkeit, Verbreitung, Umweltresistenz und der Möglichkeit der Sanierung.

### MRSA

In den Jahren 2010 bis 2017 sind die MRSA-Screeningraten von unter 10% auf über 30% gestiegen, der Anteil an nosokomialen MRSA-Infektionen ist entsprechend zurückgegangen. Dieser Rückgang führt zur Frage, ob sich ein Screening überhaupt noch lohnt. Darüber diskutierte Herr

**Wolfgang Büchel**, Labor Mönchengladbach, MVZ Dr. Stein.

Er ging u.a. auf die Wertigkeit der Nachweismethoden unter dem Aspekt Prävalenz ein. Der Rückgang der Prävalenz von MRSA führt zur Verschlechterung des positiven Vorhersagewerts von PCR-Schnelltests. Herr Büchel sprach hier vom „Fluch der kleinen Zahlen“. Dies dürfe aber keinesfalls dazu führen, dass auf MRSA-Screenings verzichtet wird. Unter Berücksichtigung von nationalen und lokalen Daten ist das Erkennen von MRSA-Trägern nach wie vor ein wichtiger Bestandteil der Prävention der Verbreitung von MRSA. Bei der Wahl der Nachweismethode sollten lokale MRSA-Populationen berücksichtigt werden. Durch Einsatz der PCR nur bei Populationen mit hohem MRSA-Risiko kann der Anteil falsch positiver Testergebnisse reduziert werden, so Büchel. In Populationen mit mäßig erhöhten MRSA-Risiko seien kulturelle Nachweismethoden in Verbindung mit risikoadaptierter Basishygiene und Isolierung eine gute Alternative zur PCR.

Im nächsten Vortrag berichtete Frau **Gerlinde Angerler** vom Orthopädischen Spital Speising (OSS), Wien, über „sieben Jahre präoperative Staphylokokken-Eradikation in der elektiven Orthopädie“ (siehe auch HygMed 2018;43(3): D27–D33).

Das OSS startete im September 2008 mit dem Projekt Screening. In der Spezialklinik mit hoher Zahl orthopädischer Operationen wurde ein Programm zur präoperativen Staphylokokken-Eradikation eingeführt und auf Grund der praktischen Umsetzungsanforderungen im Verlauf modifiziert. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden knapp 7800 Hüftendoprothesen beobachtet und dabei die Phase

vor der Intervention (2008–2009), die Phase während gezielter Eradikation (2010–2013; Screening und gezielte Eradikation bei positivem Befund) und die Phase der Universaldekontamination (2014–2016; kein Screening; präoperative antiseptische Waschung und Prontoderm® Nasensalbe bei allen Patienten mit großen Metallimplantaten) analysiert.

Demnach waren 17,8% der untersuchten OP-Patienten am OSS mit MRSA besiedelt. Präventive Eradikation führte bei Endoprothesen zum Rückgang der *S. aureus*-Nachweise bei postoperativen Wundinfektionen (SSI) von 53% auf schließlich 27%. Allerdings kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Gesamtzahl an postoperativen Wundinfektionen, weshalb hier eine Verschiebung des Erregerspektrums vermutet wird.

**Dr. Patrick Kern** vom Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer stellte in seinem Vortrag Fälle aus dem Bereich der Intensivmedizin vor, bei denen es zu Superinfektionen mit MRSA gekommen war. Patienten mit Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit, verschiedenen Kathetern oder Verletzungen der Haut sind für *S. aureus*-Infektionen prädisponiert. Besonders gefährdet sind auch Patienten mit Immunsuppression oder bestimmten Infektionen, wie Influenza.

Letzteres traf auch auf den ersten Fall zu, eine Patientin, die mit Dyspnoe, Husten, Fieber und laborchemischen Sepsiszeichen eingeliefert wurde. Sie war durch eine chronische Pyelonephritis immunkompromittiert. Influenza konnte nachgewiesen werden, die Patientin entwickelte unter initialer Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam ein Pleuraempyem und eine Pneumonie, der MRSA-Nachweis gelang



Referenten und Vorsitzende des 18. Forum für Hygiene und Infektiologie:

Foto links: Themenblock MRSA: v.l. Wolfgang Büchel, Gerlinde Angerler, Dr. Patrick Kern, Dr. Joachim Gilly (Vorsitz)

Foto Mitte: Themenblock MRGN: v.l. Dr. Klaus Oberdorfer, Johanna Groß, Prof. Dr. Martin Exner, Dr. Schmitt (Vorsitz)

Foto rechts: Themenblock VRE: v.l. Dr. Wendel (Vorsitz), Prof. Dr. Wiltrud Kalka-Moll, Prof. Dr. Constanze Wendt, Dr. Ulrich Eigner

Quelle: Matthias Württemberger, Labor Limbach

erst nach Bronchoskopie und bronchoalveolärer Lavage (BAL).

Nach thorakoskopischer Empyementlastung, atypischer Lungenteilresektion, MRSA-Eradikation und leitliniengerechter Antibiotikatherapie konnte die Patientin schließlich entlassen werden, ohne weiteren MRSA-Nachweis.

Der zweite Fall, ein 75jähriger Patient, wurde mit gastrointestinaler Blutung unter Marcumar® eingeliefert. MRSA-Besiedlung war vor Aufnahme bekannt. Der Patient litt an zahlreichen Vorerkrankungen, war immunkompromittiert durch hämorrhagischen Schock, chronische Niereninsuffizienz mit Dialyse und Leberzirrhose. Er musste über mehrere Wochen hämofiltriert und intubiert werden. Der Patient entwickelte eine MRSA-Sepsis. Nach leitliniengerechter Antibiotikatherapie (mit Vancomycin und Rifampicin) und MRSA-Eradikation nach Protokoll konnte in den Blutkulturen, in der Nase und auf der Haut schließlich kein MRSA mehr nachgewiesen werden. Dennoch verschlechterte sich nach sieben Wochen auf der ITS der Zustand des Patienten nach vorübergehender Verbesserung. Er wurde auf die Palliativstation verlegt, die Hämofiltration wurde eingestellt und er verstarb schließlich.

Die Letalität durch MRSA-Infektionen auf ITS sei nach wie vor hoch (ca. 10% im Jahr 2015), nicht zuletzt aufgrund der Multimorbiditäten vieler Patienten, so Dr. Kern.

## MRGN

Im zweiten Themenblock zu MRGN ging **Dr. Klaus Oberdorfer**, MVZ Labor Dr. Limbach, Heidelberg, auf die Folge von Änderungen in der Resistenzbewertung der Antibiotikanormen ein.

Die Klassifizierung der gramnegativen Bakterien in 3- oder 4MRGN erfolgt gemäß der Empfehlung der KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) durch Bewertung der Resistenz gegenüber der vier Antibiotikagruppen Piperacillin, den 3. Generations-Cephalosporinen (Cefotaxim und/oder Ceftazidim), Carbapenemen (Imipenen und/oder Meropenem) und Ciprofloxacin. Internationale Normenkomitees legen hierfür in aufwändigen Verfahren fest, bei welcher MHK (minimalen Hemmkonzentration) bzw. bei welchem Hemmhofdurchmesser die Erreger als sensibel, intermediär oder resistent bewertet werden. Die EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) ist die in Deutschland am häufigsten angewandte Antibiotikanorm.

Wenn es nun zu einer Änderung der Grenzwerte eines der vier Antibiotikagruppen kommt, so kann dies den Anteil an 3MRGN deutlich beeinflussen. So änderte die EUCAST 2017 den Grenzwert zur Einstufung von sensibel und intermediär für Ciprofloxacin; dieser wurde um eine MHK Stufe verschärft, wodurch *E. coli* schon bei einer MHK von 0,5 (statt zuvor 1) als intermediär und bei einer MHK von 1 (statt zuvor von 2) als resistent gegenüber Ciprofloxacin bewertet wird. Dadurch werden mehr *Enterobacteriaceae* als 3MRGN eingestuft, Berechnungen der Daten aus dem Labor Dr. Limbach zufolge, dürfte dies zu einem Anstieg der Gesamtzahl an 3MRGN um 4–5% führen.

Es sind somit bei der Beurteilung der Resistenzdaten und der Bewertung von 3MRGN-Daten auch Änderungen in der Resistenzbewertung der Antibiotikanormen zu berücksichtigen.

Im nächsten Vortrag sprach **Prof. Dr. Martin Exner**, Bonn, über Abwasser bzw. abwasserführende Systeme als bislang wenig beachtetes Infektionsreservoir für Antibiotika-resistente gramnegative Infektionserreger und als Ausgangspunkt von Ausbrüchen. Er stellte zudem Erkenntnisse aus aktuellen Forschungsprojekten vor, wie das BMBF-Förderprojekt HyReKA (Hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern aus durch Abwasser verursachten Ausbrüchen; vgl. Hyg Med 2018; 43(5): D46–D54). Abwässer aus vier Risikobereichen (Klinikabwässer, landwirtschaftliche Abwässer, kommunale Abwässer sowie anthropogen genutzte Grund- und Oberflächenwässer) wurden auf das Auftreten und die Verbreitung von Antibiotika-resistenten Bakterien und von deren Resistenzgenen untersucht.

Demnach sind Abwassersysteme in medizinischen Einrichtungen eine der wichtigsten persistierenden Infektionsquellen für Antibiotika-resistente Mikroorganismen und stellen die wichtigste Eintragsquelle von MRGN in die Umwelt dar. Die Klinik müsse als primärer Focus von Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle gesehen werden, so Prof. Exner. Hier werden hohe Konzentrationen an Antibiotika-resistenten Erregern in unmittelbarer Umgebung des Patienten nachgewiesen; der Sanitärbereich fungiert als „Bioreaktor“. Multiresistente Keime persistieren z.T. für die Dauer von Jahren. Es sei zu prüfen, ob eine dezentrale Aufbereitung von Klinikabwässern sinnvoll ist. Bei Ausbrüchen mit Carbapenem-resistenten Erregern sollte in Zukunft

immer das abwasserführende System in die Quellsuche mit aufgenommen werden.

Eine KRINKO-Empfehlung zu Anforderungen der Hygiene an abwasserführende Systeme in medizinischen Einrichtungen ist derzeit in Bearbeitung

**Frau Johanna Groß** von den Schön Kliniken in Prien, Chiemsee, ging auf die Bedeutung der Hygiene in Nasszellen von Patientenzimmern ein. Letztere geraten bei gehäuftem Auftreten nosokomialer MRGN-Nachweise zunehmend in den Fokus von Ausbruchsgeschehen.

Dabei müssen insbesondere Abflüsse und Siphons in Sanitärbereichen, Waschbecken, Ablagen, Duschköpfe, Toiletten und WC-Spülränder mikrobiologisch beprobt werden.

Frau Groß berichtete über Ergebnisse aus verschiedenen Häufungsuntersuchungen ihrer Klinikgruppe (Bereich neurologische Frührehabilitation). Trotz strikter Aufnahme- und Verlaufsscreenings, standardmäßiger Ausstattung mit Hygiene-Siphons und Pilzdeckeln, regelmäßiger Wechsel der Siphons alle drei Monate und täglicher Aufbereitung der Pilzdeckel waren in 50% der Nasszellen *P. aeruginosa* 4MRGN nachweisbar (in Pilzdeckeln, Siphons und Waschbecken). Eine retrograde Kontamination der Waschbecken ist durch Aufstau des ablaufenden Wassers möglich. Nachgewiesen werden konnte der Erreger auch in Nasszellen ohne Nutzung mit kolonisierten Patienten.

Frau Groß betonte, dass die Nutzung der Nasszellen klare Regeln braucht. So sei z.B. ein Aufstauen von Wasser im Waschbecken und Kontakt zu Handtüchern von Mitpatienten zu vermeiden. Waschbecken, Duschwannen und Toiletten gelten als unreine Bereiche. Die Reinigung und Desinfektion von Nasszellen ist komplex und es bedarf einer Anleitung der Mitarbeiter anhand einer Sollbeschreibung, Übung und Kontrolle.

## VRE

Der letzte Themenblock des Forums befasste sich mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Die in den letzten Jahren teilweise rasante Zunahme an VRE-Nach-

weisen in der Infektionsdiagnostik lässt u.a. die Frage aufkommen, wann Patienten mit VRE-Nachweis behandelt werden müssen. Mit dieser Frage beschäftigte sich Frau **Prof. Dr. Wiltrud Kalka-Moll**, Limbach Gruppe, in ihrem Vortrag. Enterokokken sind permanenter Bestandteil der physiologischen Flora und zahlenmäßig unterlegener, aber wichtiger Bestandteil des Mikrobioms. Von den mehr als 40 Spezies sind 18 humanpathogen. Der meist Ampicillin-sensible *Enterococcus faecalis* sowie der überwiegend Ampicillin-resistente *Enterococcus faecium* sind dabei als Auslöser nahezu aller Infektion zu nennen. Bei Enterokokken-Nachweis ist eine Differenzierung zwischen Besiedlung und Infektion erforderlich, um über die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie entscheiden zu können. So sind Enterokokken als Bestandteil einer Mischinfektion mit unkompliziertem Verlauf z.T. nicht therapiebedürftig. Werden Enterokokken in tiefem Weichgewebe, Knochen, Blut oder Liquor nachgewiesen, ist hingegen eine Antibiotikatherapie und häufig sogar eine chirurgische Sanierung (wie z.B. Herzklappenersatz bei Endokarditis) notwendig.

**Dr. Ulrich Eigner** vom Labor Dr. Limbach, Heidelberg, sprach in seinem Vortrag über die Erregertypisierung mit molekulargenetischen Methoden, mittels derer Ausbrüche und Übertragungsketten von VRE in Krankenhäusern analysiert werden können. Zunächst stellte Eigner moderne Sequenziermethoden vor, wie die Multilocus-Sequenzierungs-Methode (MLST). Bei der Whole Genome MLST wird das gesamte Erreger-Genom mittels Next Generation Sequencing sequenziert, anschließend werden die Verwandtschaftsverhältnisse der Isolate in Diagrammen dargestellt. Alle Erreger, die in mehr als 2000 Genen übereinstimmen werden in einem Kreis zusammengefasst, Verbindungslinien zwischen den Kreisen geben die Anzahl der Gene an, die sich zwischen den Isolaten unterscheiden. Nach Been et al.\* werden die Verwandtschaftsverhältnisse so interpretiert, dass Isolate mit 0 – 20 Allelen Unterschied identisch oder nah verwandt, solche mit 20–40 unterschiedlichen Allelen möglicherweise verwandt und Isolate mit mehr als 40 unterschiedlichen Allelen nicht ver-

wandt sind. Die Erreger-Typisierung ermöglicht somit eine gute Beurteilung, ob es sich bei den isolierten Stämmen um nah verwandte und somit um Ausbruchsstämme handelt.

Die KRINKO-Empfehlung zur Prävention von Infektionen durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen steht kurz vor der Veröffentlichung. Da nach der Anhörung nun noch die Diskussion der Rückmeldungen bei der KRINKO aussteht, konnte Frau **Prof. Dr. Wendt** noch keine Einzelheiten des Dokuments vorstellen.

„Grundsätzlich verzeichnen wir derzeit eine deutliche Zunahme von Infektionen mit VRE“, so Prof. Wendt. Aufgrund der speziellen Erregereigenschaften ist zu erwarten, dass die KRINKO Maßnahmen in Abhängigkeit von der Risikobewertung empfohlen wird. Probleme bei der Prävention der Verbreitung von VRE sind die Tatsache, dass eine Sanierung von Trägern nicht möglich ist, die Sensitivität des Screenings nur mäßig ist und dadurch Träger häufig unbekannt bleiben können. Enterokokken können leicht übertragen werden; sie werden über den Darm abgegeben und überleben lange in der Umgebung. Jedoch komme es vergleichsweise seltener zu antibiotikatherapiebedürftigen Infektionen mit VRE, was eine risikoorientierte Präventionsstrategie erlaube. Ziel muss es sein, VRE-Infektionen zu verhindern. Jedes Haus müsse selbst prüfen, wo Patienten mit den meisten Infektionen liegen um dort spezielle, über die Basishygiene hinausgehende Maßnahmen einzusetzen.

Zur Prävention kommen Maßnahmen wie aktives Screening, Isolierung von allen Trägern oder Trägern mit erhöhtem Streuerisiko, antiseptisches Waschen aller Patienten oder aller Träger, Einbeziehung von Patienten in die Händehygiene und intensivierte Reinigung/Dekontamination der Umgebung in Frage.

Frau Prof. Wendt kündigte an, dass die KRINKO-Empfehlung voraussichtlich im Herbst im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht wird.

In ihrem Schlusswort bedankte sich Frau Prof. Wendt bei allen Vortragenden und beim Organisationsteam, Frau Daniela Kilig und Herrn Matthias Würtemberger, und lud zum nächsten **Forum für Hygiene und Infektiologie** ein, das am **22. Mai 2019** wieder im Dorint-Hotel in Mannheim stattfinden wird.

\* de Been M. et al. Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for High-Resolution Typing of *Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol 53: 3788–97.