

Multiresistente Erreger (MRE)

Worüber sprechen wir?

Dr. med. Martin Just



MRE - Grundlagen



Erreger: Mykobakterium tuberculosis

Antibiogramm: **Keine Resistenzen! Multisensibel!**

MRE - Grundlagen

Bakterien

- Verhältnis Körperzellen : Bakterien = 1:1 bis 1:10
- Die ganze Welt ist „verkeimt“ („Lebensrisiko“)
- Bakterien sind nicht per se schlecht oder gefährlich sondern u. U. lebensnotwendig (good / bad guys)
- Good guy kann bad guy werden
 - Überwindung natürlicher Barrieren (Haut / Schleimhaut)
 - Verschleppung in „unphysiologische“ Regionen
 - (Physiologische) Besiedelung \Rightarrow Infektion
- Faktoren, die das Lebensrisiko bestimmen (bzgl. Bakterien)
 - Hygiene (Umgebung und Verhalten)
 - Immunstatus / chronische Erkrankungen
 - Risikoverhalten
 - Alter

MRE - Grundlagen

Resistenzen

- Warum entwickeln Bakterien Resistenzen?

- „Natürlicher Überlebenstrieb“
Schutz vor tödlicher Bedrohung
- Anpassung an sich verändernde
Lebens- / Überlebensbedingungen
(Evolution)



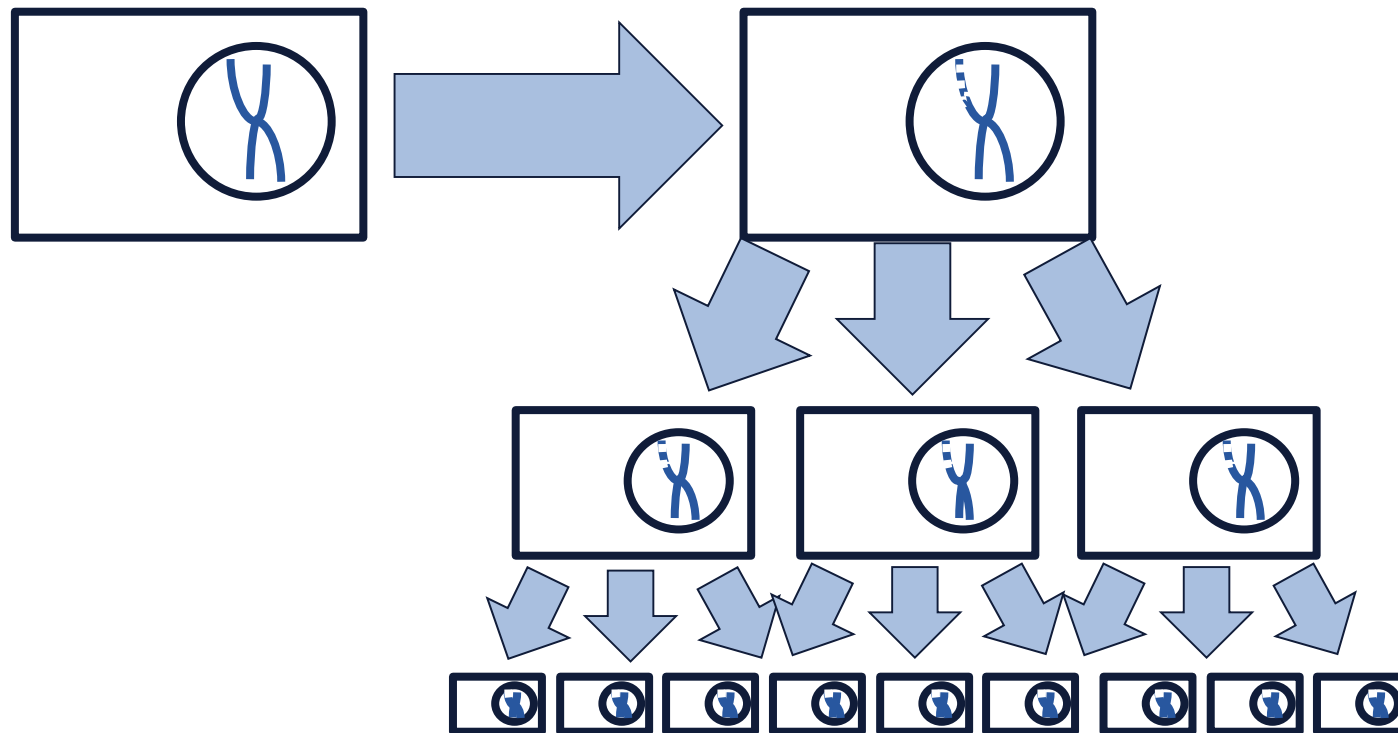
- Resistenz-Arten

- Natürliche Resistenz
- Erworbene Resistenz

MRE - Grundlagen

Resistenzen

- Erworbene Resistenz
 - Weitergabe der veränderten Erb-Information („Resistenz-Mutation“) mit dem Generationswechsel



MRE - Grundlagen

Das who is who der „klassischen“ MRE

■ Gram positiv

- MRSA
- Enterokokken mit speziellen Antibiotika-Resistenzen (VRE, LRE, LVRE, HL-GRE)

■ Gram negativ

- MRGN (**M**ulti-**R**esistente **G**ram-**N**egative) Erreger
 - Enterobakterien
 - E. coli
 - Klebsiella spp.
 - Enterobacter spp.
 - Andere (z.B. Citrobacter, Serratia, Proteus)
 - Nonfermenter
 - Pseudomonas spp.
 - Acinetobacter spp.

MRE – Who is who?

MRSA

- **Methicilin-Resistenter Staphylokokoccus Aureus**
Methicillin-Resistenz seit 1961 beschrieben
- Häufigster Erreger nosokomialer MRE-Infektionen, Trend ↘
- Unterschiedliche Formen (ha-, ca-, la-MRSA)
- Virulenzfaktor PVL (Panton-Valentin-Leukozidin)
 - Rezidivierende tiefe Weichteil-Infektionen
 - Schwere, sich rapide verschlechternde Infektionsverläufe mit hoher Letalität möglich
 - Identifikation (Kultur + gezielte Laboranforderung)
- Hohe Umweltresistenz
- Sanierung möglich

MRE – Who is who?

Enterokokken mit speziellen AB-Resistenzen

- Nosokomiale Infektion
 - Zumeist bestimmte klonale Linien
 - Fast nur *E. faecium*, selten *E. faecalis* (Deutschland / Europa)
 - Besiedelung bei Pat. mit VRE-Kontakt relativ hoch (3-10%)
 - Infektionen bei bis zu 20% der Besiedelten
insbes. Risikopatienten (ITS, Hämatologie / Onkologie, Leber-Tx)
- Ausgeprägte Tendenz zum horizontalen Gen-Transfer der Vancomycin-Resistenz
CAVE: Gemeinsame Unterbringung mit MRSA-Patienten
- Keine Sanierungsmöglichkeit

MRE – Who is who?

MRGN

▪ MultiResistente Gram-Negative Erreger

- Definition der KRINKO (2012)
 - Rein phänotyp. Klassifizierung
 - 4 bakterizide, bei schweren Infektionen eingesetzte „Leit-Antibiotika“
- Physiologische Bakterien der Darmflora
- Umwelt- / Feuchtkeime

Tab. 2 Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline 3./4.Generations-Cephalosporine	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

KRINKO-Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit MRGN
Bundesgesundheitsblatt 2012 · 55:1311–1354

MRE – Who is who?

MRGN

- **MultiResistente Gram-Negative Erreger**
 - Definition der KRINKO (2012)
 - Rein phänotyp. Klassifizierung
 - 4 bakterizide, bei schweren Infektionen eingesetzte „Leit-Antibiotika“
 - Physiologische Bakterien der Darmflora
 - Umwelt- / Feuchtkeime
- Horizontaler Gentransfer – Spezies übergreifend
- Defizitäre Erforschung / Verfügbarkeit neuer Antibiotika
- Keine Sanierungsmöglichkeit

MRE – Who is who?

...und ESBL?

- **Extended Spectrum Beta-Laktamase**
- Beschreibt Eigenschaft, **keinen** Keim
Phänotypisch erweiterte Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika
(Cephalosporine, Monobactam, Aztreonam)
- Vorkommen bei gramnegativen Erregern (meist = 3 MRGN)
- Speziesübergreifende Weitergabe über Plasmide
(horizontaler Gentransfer)

MRE – Who is who?

Nonfermenter

- Pseudomonaden und Acinetobacter
 - Ubiquitär vorkommende Umwelt- / Feuchtkeime
 - Hohe Umwelt-Persistenz

- Opportunistische Erreger nosokomialer Infektionen
 - Pneumonie, Harnwegs- und Wundinfektionen, Sepsis
 - Hohe Letalität

- Übertragung
 - Pseudomonas: Von Person zu Person, Umgebungsreservoir
Bis zu 50% der besiedelten Pat. entwickeln Infektion, insbes. ITS-Patienten
 - Acinetobacter: Direkter o. indirekter Kontakt zu Quellen aus der belebten und unbelebten Patienten-Umgebung
Alle Krankenhausbereiche, bevorzugt ITS

Ausgangssituation bei MRE

Fakten

- Aktuell eine der größten Herausforderungen der Medizin
WHO: „Seuche des 21. Jahrhunderts“
- Begünstige Faktoren
 - Antibiotika (Selektionsdruck)
 - Demographischen Wandel
 - Zunehmende Invasivität der Medizin
 - Globalisierung (Migration / **Tourismus**)
 - Landwirtschaft (?)
- 20% aller Reiserückkehrer aus tropischen Ländern mit niedrigem Hygiene-Standard
- Bis zu 80% der Reiserückkehrer mit Durchfall
Kantele et al., Clinical Infectious diseases 2015, 60; 837
- Binnen 12 Monaten bei bis zu 30% der Fernreise-Rückkehr ESBL-Besiedelung (zumeist Indien und Südostasien)
Lübbert et al.. J Med Microbiol 2015; 305:318
- 76% MRE-Besiedelung (inkl. 11% Colistin-Resistenz) bei Reiserückkehrern aus Indien
Bernansconi et al., Antimicrob Agents Chemother 2016



Ausgangssituation bei MRE

Ambulanter Antibiotikaverbrauch - GERMAP* 2015

- Verbrauchsanteil 85% (Spitzenreiter: Hausärzte)
- Deutschland im europäischen Vergleich im unteren Drittel
- AB-Verbrauch tendenziell seit vielen Jahren leicht ansteigend
- Anteil Reserve-AB nach starkem Anstieg 2014 leicht rückläufig, insgesamt hoch

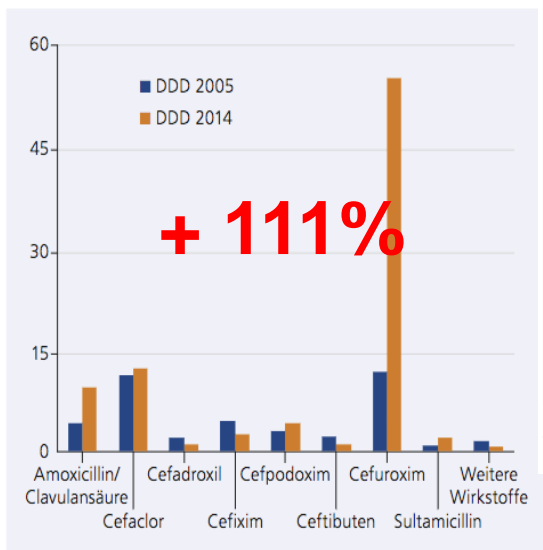


Abb. 2.1.2: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in Mio DDD) 2005–2014 bei ausgewählten Wirkstoffen der Gruppe der β -Lactame (Quelle: WiDo, GKV Arzneimittelindex).

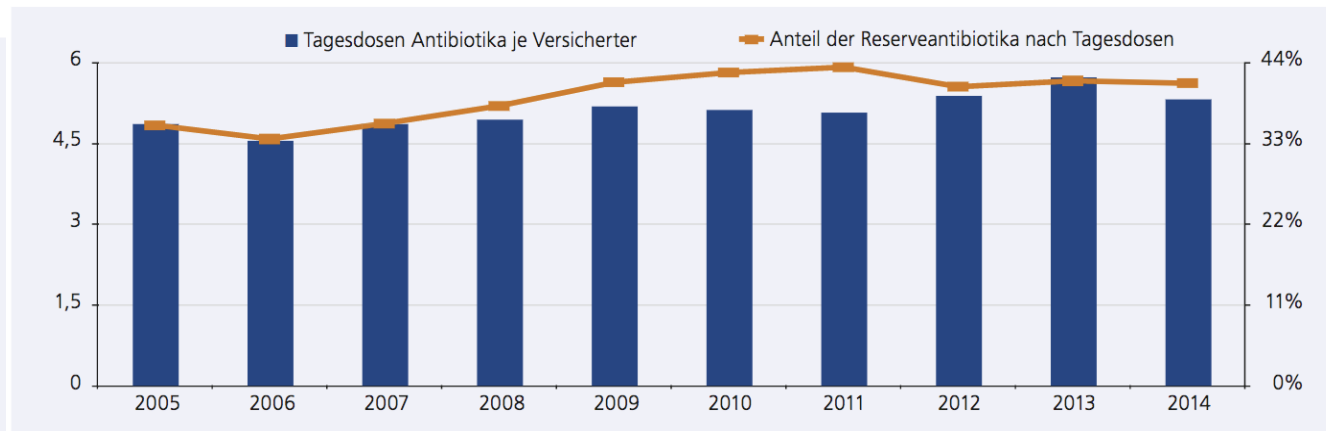


Abb. 2.1.10: Antibiotikaverbrauch in DDD je Versicherter und Jahr und der Anteil der Reserveantibiotika nach DDD seit 2005 bis 2014 (Quelle: WiDo, GKV-Arzneimittelindex)

Reserveantibiotika definiert als:

β -Laktame mit erweitertem Spektrum (einschl. Oral-Cephalosporine)

Neuere Makrolide

Fluorchinolone

* Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland

Ausgangssituation bei MRE

Antibiotika-Verbrauch stationär

- Fazit GERMAP* 2012
 - Stationärer Verbrauchsanteil 15% (ITS : Normalstation 2:1; Anteil ITS 10-12%)
 - AB-Verbrauch weiter ansteigend
 - Zumeist β -Laktam-Antibiotika (ganz überwiegend Cephalosporine und Fluorchinolone)

Tab. 2.2.1: Europäische Studien zur Antibiotikaausgangsdichte im Krankenhaus (Daten in DDD/100 Pflage-tage) und Vergleich mit USA

	DDD/100 Pflage-tage	Quelle
Europa 2004 (n=139)	50	MacKenzie, et al ³
Schweden 2006–2011 (n=80)	53–59	SWEDRES* ⁴
Dänemark 2006–2011 (n=66)	64–91	DANMAP* ⁵
Niederlande 2004–2009 (n=86)	54–71	NETHMAP* ⁶
Deutschland 2004 (n=184)–2011 (n=75)	50–57	GERMAP* ⁷
Frankreich 2007 (n=360 ^{a)})	38–59 ^{b)}	Dumartin, et al ⁸
Frankreich 2000–2010	42–43 ^{c)}	Cavalié ⁹
Frankreich 2010 (n=1.115)	37 ^{c)}	Dumartin, et al ¹⁰
USA 2002–2003 (n=130)	79	Polk, et al ¹¹

- * Die Stichproben in den verschiedenen Zeiträumen waren nicht identisch
- ^{a)} Ohne Rehabilitationszentren und psychiatrische Kliniken
- ^{b)} Die höhere Verbrauchsdichte (59 DDD/100) wurde in Lehrkrankenhäusern (inkl. Universitätskliniken) beobachtet.
- ^{c)} Die Daten von 2010 schließen auch psychiatrische Krankenhäuser und stationäre Rehabilitationszentren ein

* Zusammenfassung von Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland

MRE – Was tun?

Sekundär-Prävention (reaktive Maßnahmen)

- Hygiene-, Schutz- und Barriere-Maßnahmen (Extra-Vorträge)
- MRE-Fallfindung (Screening)
 - Risikobasiertes Aufnahme-Screening (MRSA, MRGN)
 - Verlegungs- / Entlassungs-Screening (?)
- Sanierung von MRSA-Trägern (Extra-Vortrag)

Primär-Prävention (kausale Maßnahmen)

- Rationale Antibiotika-Therapie (Human- u. Veterinärbereich)
- Künstliche Körperzugänge nur fach- und indikationsgerecht
- Gesetze / Interventions-Projekte / Forschung (Prof. Bereich)
- Aufklärung und Information (Laien)

Koordination

- MRE-Netzwerk-Arbeit

Kausale Maßnahmen

Professioneller Bereich (Auswahl)

- Gesetzliche Regelungen
 - Antibiotikaverbrauchs- und Infektions-Surveillance (§ 23 IfSG)
 - ABS-Expertise in Krankenhäusern (§ 12 HHygVO)

- Forschung / Surveillance / Intervention
 - Datenbanken über Antibiotika-Resistenzen (z.B. ARS (RKI); EARS-Net (ECDC))
 - One-Health-Projekte (z.B. DART (BMG, 2015), Forschungsprojekt RESET)
 - SurvCARE Hessen
 - RAI-Projekt (Rationale AB-Therapie durch Information / Kommunikation)
 - Initiative „Klug entscheiden“ (DGIM, 2016)

Kausale Maßnahmen

Initiative Klug entscheiden (DGIM, 2016)



... in der Infektiologie



Negativ-Empfehlungen

1. Patienten mit unkomplizierten akuten oberen Atemwegsinfektionen inklusive Bronchitis sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.
2. Patienten mit asymptomatischer Bakteriurie sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.
3. Der Nachweis von Candida im Bronchialsekret oder in Stuhlproben stellt keine Indikation zur antimykotischen Therapie dar.
4. Die perioperative Antibiotikaphylaxe soll nicht verlängert (das heißt: nach der Operation) fortgeführt werden.

5. Der Nachweis erhöhter Entzündungswerte wie C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT) allein soll keine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellen.

Kausale Maßnahmen

Initiativen zur Information von Laien



Wann muss ich mir Sorgen machen?

Ein Ratgeber von Kinderärzten für Eltern von Kindern mit Atemwegsinfektionen



Ihre Kinder- und Jugendarztpraxis:

Eine Initiative der Universitätskinderklinik Homburg mit freundlicher Unterstützung durch:



Informationen für ELTERN



ATHOS - Ein Projekt der Charité - Universitätsmedizin Berlin



Landesärztekammer Hessen
Körperschaft des öffentlichen Rechts

