

Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen bakteriellen Erregern

Eine Musterpräsentation des Robert Koch-Institutes

Erstellt von:

PD Dr. Nils-Olaf Hübner

in Abstimmung und unter Verwendung von Folien von
Prof. Dr. Constanze Wendt (AG MRGN der KRINKO)
Dr. Martin Kaase (NRZ für Gramnegative Erreger)

Diese Präsentation wurde vom RKI (FG14) erstellt. Sie darf frei vervielfältigt und verwendet werden, vorausgesetzt, es werden keine Änderungen vorgenommen und es wird auf die Urheber verwiesen. Eine kommerzielle Verwendung (Verkauf, Verwendung in bezahlten Vorträgen) ist ausgeschlossen.

Keine Entbindung von der Sorgfaltspflicht!

Kontakt bei Fragen: Infektionshygiene@rki.de

Bekanntmachung

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1311–1354
DOI 10.1007/s00103-012-1549-5
© Springer-Verlag 2012

Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen

Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI)

1 Einleitung, Definitionen und Hintergrund

Nachdem die letzten Jahrzehnte durch eine zunehmende Ausbreitung grampositiver nosokomialer Infektionserreger gekennzeichnet waren, zeichnet sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Resistenzen bei gramnegativen Stäbchen-Bakterien ab. Diese Zunahme ist nicht nur durch die Verbreitung einzelner Resistenzgene in einzelnen Spezies gekennzeichnet, sondern auch durch das Auftreten und die rasche Verbreitung immer neuer Resistenzgene, die zwischen verschiedenen gramnegativen Spezies ausgetauscht werden können.

Die zum Teil einschneidenden klinischen Konsequenzen mit fehlenden Therapieoptionen und hoher Mortalität der Infektionen haben dazu geführt, dass empirisch verschiedene Maßnahmen der Kontrolle eingeführt wurden. Es wurden international und national Vorschläge zum Umgang mit Patienten, die mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen besiedelt oder infiziert sind, vorgelegt [1–5]. Diese Vorschläge unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der verwendeten Definitionen für Multiresistenz, als auch hinsichtlich der empfohlenen Maßnahmen. Dies ist sicher zum Teil der noch geringen wissenschaftlichen Evidenz für

Ursachen und Konsequenzen der Verbreitung und der Wirksamkeit verschiedener Maßnahmen geschuldet.

Andererseits erfordert die derzeitige Epidemiologie ein abgestimmtes Vorgehen, welches transparent sowohl für die behandelnden Ärzte, als auch für die betroffenen Patienten ist. Daher wurde auf Basis der vorliegenden Literatur eine Empfehlung zum Umgang mit Patienten mit Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen erstellt. Die zum Teil noch unzulängliche Datenlage macht eine Anpassung einzelner empfohlener Maßnahmen an neue Erkenntnisse in kürzeren Abständen wahrscheinlich. Hier sei auf entsprechende Publikationen der KRINKO verwiesen.

1.1 Zielgruppe dieser Empfehlung

Diese Empfehlung richtet sich primär an die Träger und Mitarbeiter von Krankenhäusern. Auch in anderen medizinischen Einrichtungen, in denen invasive Therapien z. B. Beatmungen in der neurologischen Rehabilitation durchgeführt werden, kann sie hilfreich sein. Andere Einrichtungen, die den Lebensbereich der Patienten darstellen (Alten- und Pflegeheime), werden in dieser Empfehlung derzeit nicht berücksichtigt. Hier ist eine

eigene individuelle Risikoabwägung empfehlenswert, wie sie in den Empfehlungen zur Infektionsprävention in Heimen [6] dargestellt wird. Aufgrund der Eigenschaften der gramnegativen Stäbchen sollten die Maßnahmen in Heimen jedoch nicht über die Maßnahmen, die für MRSA-positive Bewohner festgelegt sind, hinausgehen.

1.2 Bezug zu vorausgegangenen Empfehlungen der KRINKO

Die Empfehlungen stellen speziell Maßnahmen zur Prävention der Übertragung von multiresistenten gramnegativen Stäbchen zusammen. Hierbei wird ausdrücklich die endemische Situation oder das Auftreten von einzelnen Fällen behandelt. Für Maßnahmen, die bei Ausbrüchen zu ergreifen sind, sei auf die Empfehlungen zum Ausbruchmanagement und strukturierten Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen [7] verwiesen. Diese Maßnahmen sind selbstverständlich auch erforderlich, wenn die Häufung Mikroorganismen mit anderen Resistenzmustern als den hier behandelten betrifft.

Grundlegende Maßnahmen zur Infektionsprävention sind den entsprechenden weiteren Empfehlungen der KRINKO zu entnehmen. Hier sei ins-



- Zweck und Umfang der Präsentation, Zielgruppe
- Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien
- Epidemiologie multiresistenter gramnegativer Bakterien
- Risikoanalyse
- Präventionsmaßnahmen
- Checklisten

Diese Präsentation soll Hygienepersonal und Hygienekommissionen in Ihrer Arbeit unterstützen und richtet sich primär an Krankenhäuser und vergleichbare Einrichtungen.

Sie beschäftigt sich, basierend auf der entsprechenden Empfehlung der KRINKO sowie neuen epidemiologischen Erkenntnissen, mit dem Hygienemanagement von:

- Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen wie z.B. Klebsiellen und anderen Enterobacteriaceae sowie Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii
- Nicht behandelt werden S.maltophilia, B.cepacia sowie E.coli mit besonderen Virulenzeigenschaften (z.B. EHEC)

Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien

- Bisher: Beschreibung anhand der Resistenz gegenüber bestimmten Leitantibiotika bzw. des resistenzbedingenden Enzyms (z.B. ESBL – Extended Spectrum Beta-Laktamase) beschrieben.
- aufgrund des zunehmenden Wissens über molekulare Mechanismen und des Auftretens neuer Resistenzmechanismen ist dies zunehmend kompliziert
- Die KRINKO verwendet daher eine Definition auf Basis der phänotypischen **Resistenz gegen klinisch wichtige Antibiotikagruppen**

Die vier klinisch relevanten Antibiotikagruppen:

- **Cephalosporine** der 3./4. Gen. (z.B. Cefotaxim, Ceftazidim)
- **Acylureidopenicilline** (z.B. Piperacillin)
- **Fluorchinolone** (z.B. Ciprofloxacin)
- **Carbapeneme** (z.B. Imipenem, Meropenem)
- **3MRGN** (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **3 der 4** Antibiotikagruppen)
- **4MRGN** (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen **4 der 4** Antibiotikagruppen)

MRGN: Definition

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

(Tabelle 2 der Empfehlung zu MRGN)



MRGN: Definition

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

(Tabelle 2 der Empfehlung zu MRGN)



MRGN: Definition

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> .			
		3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN	3MRGN	4MRGN
Acylureido- penicilline	Piperacillin	D	R	R	D	R	R
							R
							R
							R
				Z			R

Prinzipien:

- Antibiotikagruppen sind nicht gleichwertig
- **3MRGN**: Resistenz gegen 3 der 4 Gruppen
- **4MRGN**: Resistenz gegen 4 der 4 Gruppen
- die weiteren Details sind komplex ... dafür gibt es Mikrobiologen

(Tabelle 2 der Empfehlung zu MRGN)

MRGN: Definition

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

(Tabelle 2 der Empfehlung zu MRGN)



Zur Veranschaulichung : MRGN oder nicht?

1. *E. coli*:

ESBL, Ciprofloxazin S

- **Kein MRGN!**

2. *K. pneumoniae*:

ESBL, Ciprofloxacin R

- **3MRGN!**

3. *K. pneumoniae*:

Piperacillin R, Cefotaxim R,
Ceftazidim S, Imipenem R,
Meropenem R, Ciprofloxacin R

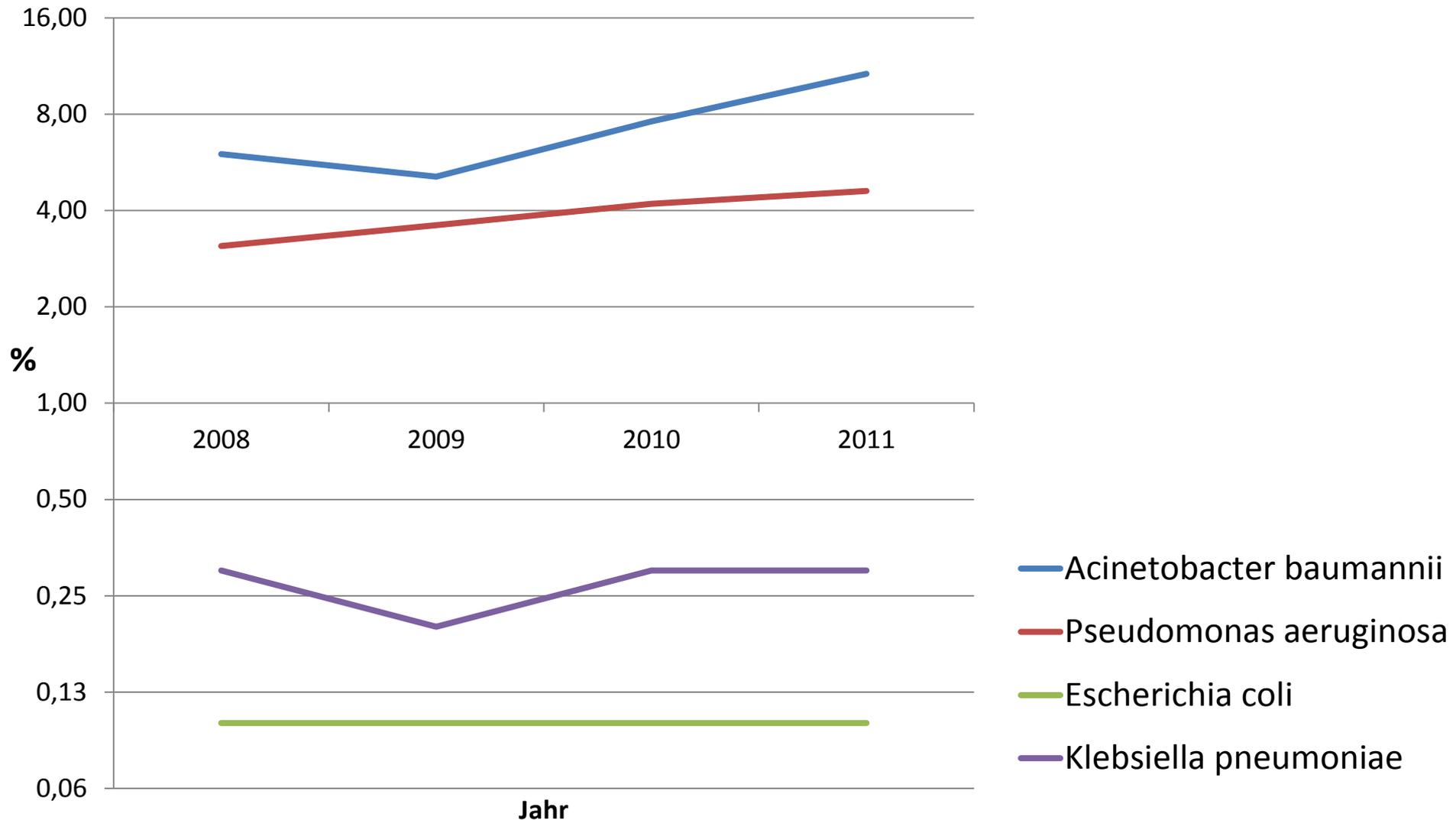
- **4MRGN!**

Leit- substanz	Entero-bakterien	
	3 MRGN	4 MRGN
Piperacillin	R	R
Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R
Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Cipro- floxacin	R	R

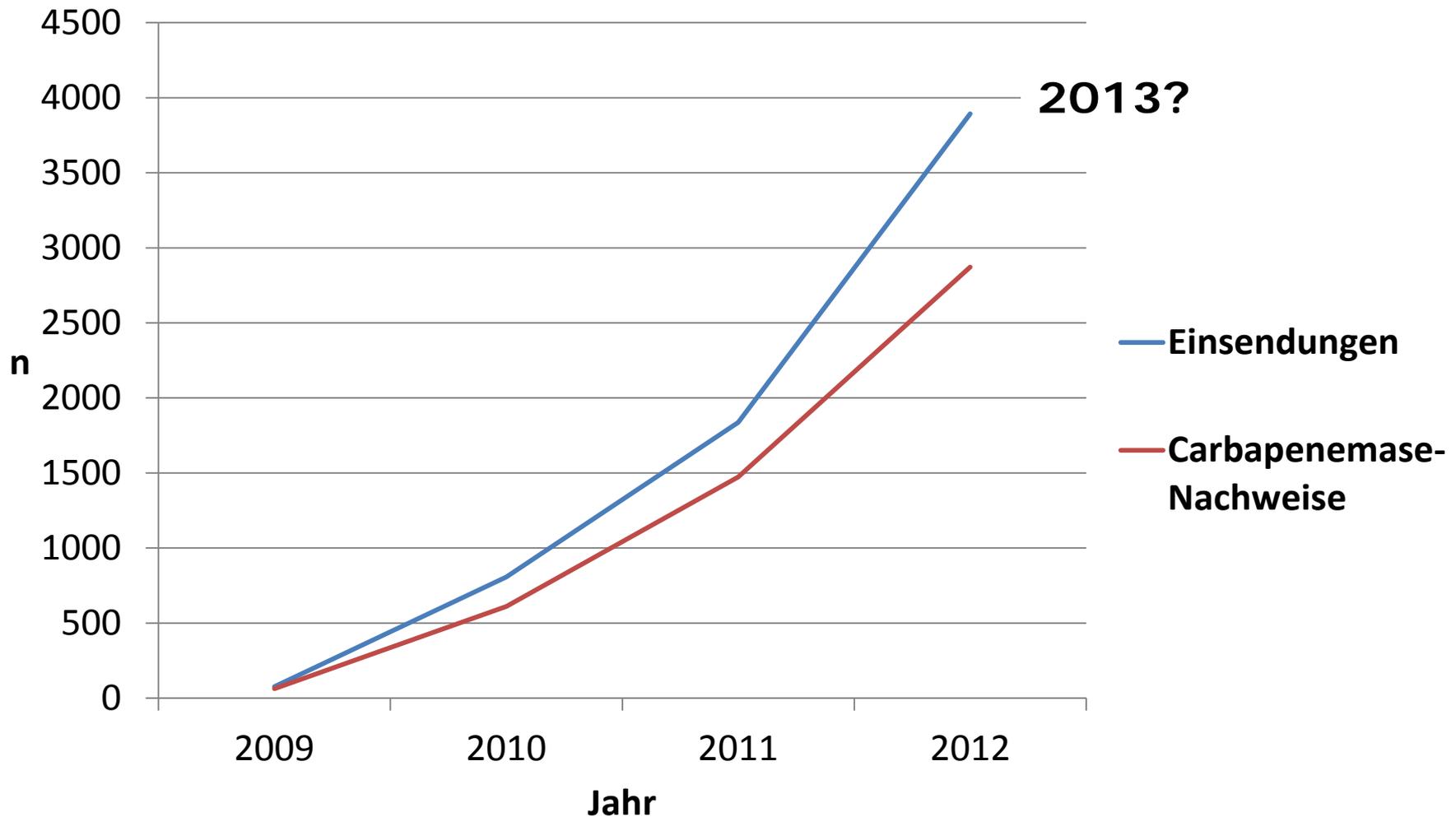
Die Einstufung ist primär Aufgabe der Mikrobiologie und sollte aus dem Befund hervorgehen!

- In den letzten Jahren hat sich die Resistenzlage bei gramnegativen Erregern in Deutschland verschlechtert
- 3MRGN sind ein schon länger bestehendes Problem
- 4MRGN haben sich mittlerweile in Deutschland etabliert, noch ist die Prävalenz niedrig und betrifft relativ gut zu beschreibende Risikogruppen
- Bedenklich ist hierbei v.a. die Verbreitung von Carbapenemasen
- Insbesondere bei der Epidemiologie von 4MRGN spielt das Krankenhaus eine wichtige Rolle!

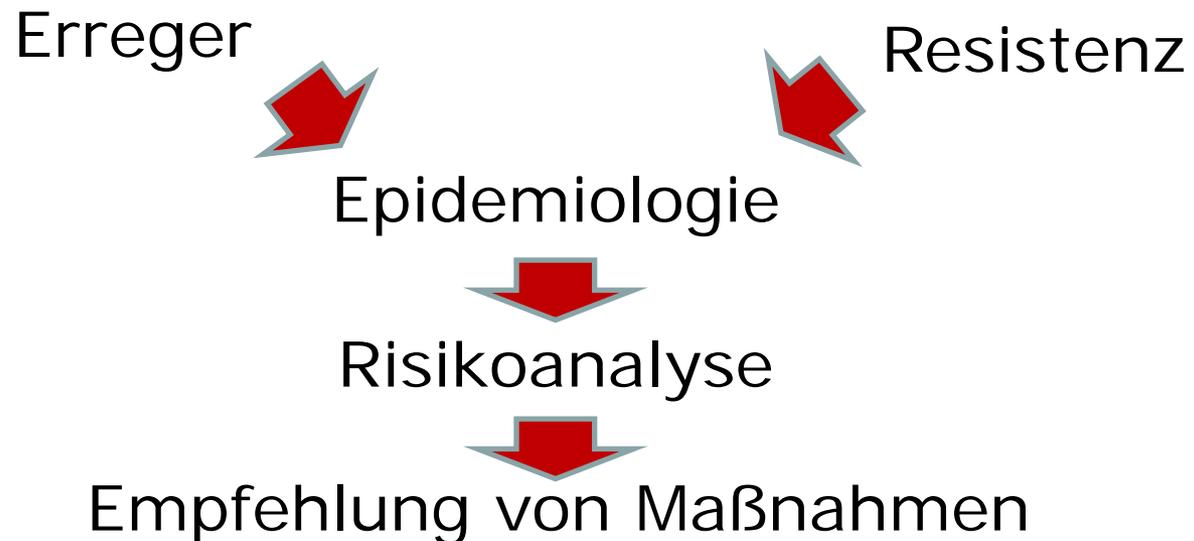
Entwicklung des Anteils von 4MRGN bei verschiedenen gramnegativen Erregern in ARS (stationärer Bereich, in Prozent)



Entwicklung der Einsendungen und Carbapenemase-Nachweise des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger



- In der Empfehlung der KRINKO werden für verschiedene Erreger Risikogruppen und Hygienemaßnahmen für 3MRGN und 4MRGN beschrieben.
- Die Empfehlung ist für jeden Erreger gleich aufgebaut:



- Diese Präsentation kann nur eine Übersicht geben

- **Verbreitung** klonal/nicht klonal?
- **Reproduktionsrate** im Krankenhaus
 - Zahl der mit einem Indexfall in Zusammenhang stehenden sekundären Fälle
- **Rolle des Krankenhauses** bei der Verbreitung
 - Sind Krankenhäuser für die Verbreitung in Deutschland von Bedeutung?
- **Klinische Manifestationsrate**
 - Zahl der besiedelten Patienten, die im Verlauf einer stationären Behandlung eine Infektion erleiden
- **Mortalität**
 - Ist die Mortalität gegenüber sensiblen Isolaten erhöht?

Erreger/Resistenz		Verbreitung überwiegend klonal	Reproduktion im Krankenhaus
E. coli	3MRGN	Nein	<1
	4MRGN	Ja	Ungenügende Daten
Klebsiella spp.	3MRGN	ungeklärt	<1
	4MRGN	Ja	Oft >1
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein	<1
	4MRGN	Ja	Ungenügende Daten
andere Enterobakterien	3MRGN	Nein (Ausnahme Serratia)	Ungenügende Daten
	4MRGN	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten
P. aeruginosa	3MRGN	Klonale und nicht-klonale Verbreitung beschrieben	Nach Stamm, sowohl <1 als auch > 1
	4MRGN	Klonale und nicht-klonale Verbreitung beschrieben	Nach Stamm, sowohl <1 als auch > 1
A. baumannii	3MRGN	Ja	Oft >1
	4MRGN	Ja	Meist >1

Erreger/Resistenz		KH-assoziierte Verbreitung in Deutschland	Infektionsrate
E. coli	3MRGN	Nein	30 %
	4MRGN	Ja	Keine Daten
Klebsiella spp.	3MRGN	Ungenügende Daten	10 bis 20 %
	4MRGN	Ja	40 bis 80 %
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein	10-20 %
	4MRGN	Ja	Keine Daten
andere Enterobakterien	3MRGN	Nein	Keine Daten
	4MRGN	Ungenügende Daten	Ungenügende Daten
P. aeruginosa	3MRGN	Einige Stämme	15 bis 25 %
	4MRGN	Einige Stämme	15 bis 25 %
A. baumannii	3MRGN	Ungenügende Daten	Ca. 20 %
	4MRGN	Ja	Ca. 20 %

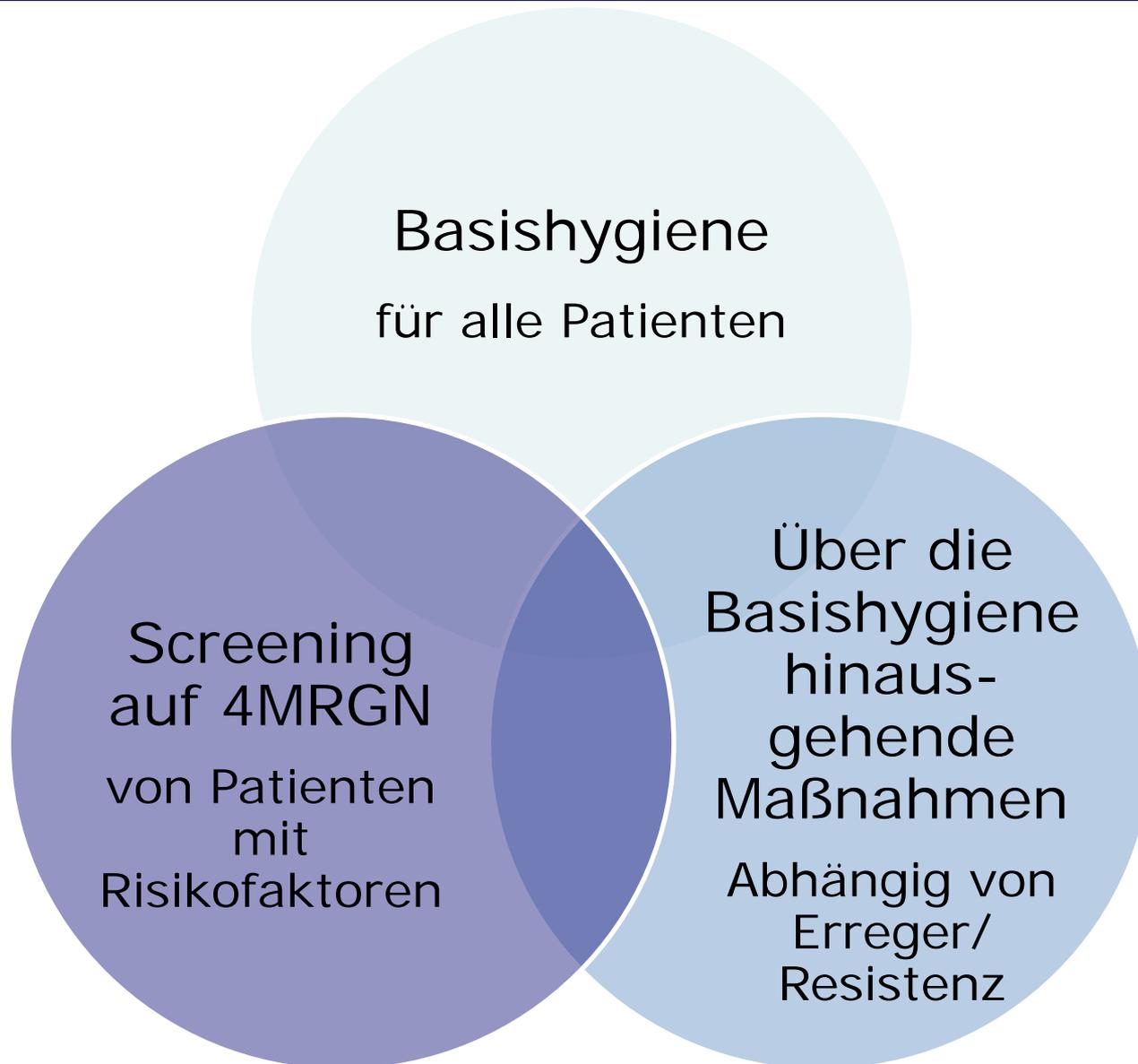


Erreger/Resistenz		Gegenüber sensiblen Isolaten erhöhte Mortalität
E. coli	3MRGN	Ja
	4MRGN	Ja
Klebsiella spp.	3MRGN	Ja
	4MRGN	Ja
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein
	4MRGN	Ja
andere Enterobakterien	3MRGN	Ungenügende Daten
	4MRGN	Ungenügende Daten
P. aeruginosa	3MRGN	Ja
	4MRGN	Ja
A. baumannii	3MRGN	Ungenügende Daten
	4MRGN	Ja



Abhängig vom Erreger und der Resistenz breiten sich 3MRGN und 4MRGN

- klonal aus
- reproduzieren sich im Krankenhaus (>1 = selbst-
unterhaltende Epidemiologie)
- führen in einer relevanten Anzahl der Fälle zu
Infektionen
- sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert
- Besonders kritisch sind 4MRGN
- **Alle 4MRGN sind Carbapenemresistent**
- Damit **entfallen** bei 4MRGN Carbapeneme als
Therapieoption
- **Was tun?**



Erreger/Resistenz		Über die Basishygiene hinausgehende Maßnahmen
E. coli	3MRGN	Ja, Risikobereiche
	4MRGN	Ja, alle Bereiche
Klebsiella spp.	3MRGN	Ja, mindestens Risikobereiche
	4MRGN	Ja, alle Bereiche
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein
	4MRGN	Ja, alle Bereiche
andere Enterobakterien	3MRGN	Nein
	4MRGN	Ja, alle Bereiche
P. aeruginosa	3MRGN	Ja, Risikobereiche
	4MRGN	Ja, alle Bereiche
A. baumannii	3MRGN	Ja, mindestens Risikobereiche
	4MRGN	Ja, alle Bereiche



Erreger/Resistenz		Aktives Screening und Isolierung bis zum Befund	Prävention der Übertragung	
			Normalbereiche	Risiko- bereiche
E. coli	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung
Klebsiella spp.	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung
Enterobacter spp.	3MRGN	Nein	Basishygiene	Basishygiene
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung
andere Ent- erobakterien	3MRGN	Nein	Basishygiene	Basishygiene
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung
P. aeruginosa	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung
A. baumannii	3MRGN	Nein	Basishygiene	Isolierung
	4MRGN	Risikopopulation	Isolierung	Isolierung



Dazu gehören u.a.:

- Hände-/Flächen-/Instrumentendesinfektion
- Nutzung persönlicher Schutzausrüstung
- Einzelzimmer für Patienten, denen adäquates hygienisches Verhalten nicht möglich ist
- Abfallentsorgung

Evidenzbasierte Risikofaktoren sind:

- Aufenthalt in einem ausländischen Krankenhaus
- Kontakt zu Patienten für die eine Besiedelung mit 4MRGN nachgewiesen wurde (Pflege im gleichen Zimmer)

Weitere Risikofaktoren sind auf Basis der Patientenstruktur festzulegen und regelmäßig zu aktualisieren. Zu erwägen sind z.B.

- Behandlung in einem Krankenhaus einer Region mit gehäuftem Vorkommen von 4MRGN für mehr als 3 Tage in den letzten 12 Monaten
- Behandlung auf einer ITS für mehr als 7 Tage in den letzten 12 Monaten

Bei Verdacht oder gesichertem Nachweis von 4MRGN sollten

- Der Patient (bei Verdacht bis zum Befund) isoliert werden
- dem Einsender das Ergebnis vorab telefonisch mitgeteilt werden
- ggf. die Stämme für die weitere Diagnostik und Abklärung der Epidemiologie asserviert werden
- Die Isolate ggf. nach telefon. Rücksprache zur weiteren Typisierung an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Erreger in Bochum geschickt werden.

(<http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>)

Über die Basishygiene hinausgehende Maßnahmen

- In allen Bereichen spezielle Hygienemaßnahmen gegen 4MRGN
- In Risikobereichen spezielle Hygienemaßnahmen bei fast allen 3MRGN
- Sanierung nicht empfohlen da ungeklärt
- Alle Maßnahmen sind in der Patientenakte zu dokumentieren
- Bei Verlegung in andere Krankenhäuser, nachsorgende Einrichtungen oder Heime soll die Information über die Besiedelung unter Beachtung des Datenschutzes weitergegeben werden, wobei Hinweise auf die Konsequenz des Befundes mitgegeben werden sollen.
- Die Besiedelung mit 4MRGN Enterobakterien ist symptomlos und **kann über Monate persistieren!**

Checkliste 1

- Wie häufig behandeln wir Patienten mit Risikofaktoren?
- Erkennen wir solche Patienten überhaupt?
- Gibt es im Hygieneplan eine Regelung
 - Zu Patienten mit Risikofaktoren (Screening)?
 - zur Erkennung von bekannten Trägern bei Wiederaufnahme?
- Gibt es einen Fragebogen zu Risikofaktoren?
- Wird er verwendet?
- Sind unsere Mitarbeiter geschult?
- Wie gehen wir momentan mit MRGN um?
- Gibt es Regelungen im Hygieneplan?
- Gibt es Regelungen in der Antibiotikaleitlinie?
- Sind unsere Mitarbeiter geschult?

Checkliste 2

- Würden wir einen Ausbruch mit MRGN sicher und schnell erkennen?
- Wie erkennt und übermittelt unser mikrobiologisches Labor das Auftreten von Carbapenemasebildnern?
- Wissen wir, ob unser mikrobiologisches Labor methodisch in der Lage ist, Carbapenemasebildner sensitiv zu detektieren?
- Wie lange dauert es vom Verdacht zum Befund?
- Ist sichergestellt, dass die Information den Empfänger erreicht und unverzüglich umgesetzt wird?
- Wird das Auftreten von MRGN von uns aufgezeichnet, bewertet und die Schlussfolgerungen dokumentiert an das Personal weitergegeben (IFSG)?



Empfehlungen der KRINKO

- „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ Bundesgesundheitsbl 2012 · 55: 1311–1354
- „Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen“ Bundesgesundheitsbl 2002 · 45: 180–186
- Abweichende Definitionen für die Pädiatrie
 - „Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen“ Epidem Bull 2013 / Nr. 42

Veröffentlichung des ECDC

- „Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer“. Stockholm: ECDC; 2011

RKI, Fachgebiet 14

NRZ für gramnegative Krankenhauserreger

Vielen Dank!

