

Strategien im Umgang mit Hospital Acquired Infections

Dr. med. Dr. rer. nat. Martin Ehrenschwender, Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg



In (un)schöner Regelmäßigkeit landet das Thema „Krankenhausinfektionen“, Englisch: „Hospital Acquired Infections“ (HAIs), auf den Titelseiten der Medien. Es laufen Anstrengungen auf breiter Front, um HAIs zu vermeiden beziehungsweise den Umgang damit zu verbessern – vorrangig im Sinne einer optimierten Patientenversorgung. Aber es lohnt auch der Blick auf andere Aspekte: HAIs beanspruchen immense Ressourcen für Pflege, Therapie und krankenhaushygienische Maßnahmen. Die daraus resultierenden Kosten sind immens. Prävention und Beherrschung der Krankenhauskeime erfordern ein interdisziplinäres Management. Ein wesentlicher Baustein ist die gut strukturierte und zeitgemäß aufgestellte Diagnostik. Nachfolgend werden am Beispiel wichtiger Erreger von HAIs neue Aspekte aus der PCR-basierten Diagnostik und deren Verbesserungen für das Patientenmanagement vorgestellt.

MRSA: Adäquates Screening

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist einer der bedeutendsten Erreger von HAIs. Im Falle Methicillin-resistenter Stämme (MRSA) ist der Umgang mit betroffenen Patienten besonders kompliziert und ressourcenintensiv.

Ein erster, bedeutsamer Schritt ist, MRSA-Träger schnell und zuverlässig zu identifizieren. Zum einen ist die Implementierung adäquater Hygienemaßnahmen für die Klinikhygiene zeitkritisch, korreliert die Übertragungswahrscheinlichkeit doch mit der Liegedauer ohne Schutzmaßnahmen. Zum anderen beeinflusst der Trägerstatus möglicherweise die Substanzwahl des behandelnden Arztes bei einer antibiotischen Therapie im Rahmen eines Infektgeschehens. Und „last but not least“ sind sowohl (überzählige) Iso-

lationstage als auch nosokomial erworbene MRSA-Kolonisationen oder gar -Infektionen ökonomisch hochrelevant. Daher ist ein risikoadaptiertes Screeningprogramm bei der Aufnahme empfehlenswert und in Deutschland bereits vielerorts implementiert.

MRSA-Screeningprogramme konnten die Übertragungswahrscheinlichkeit deutlich reduzieren, bei den Infektionen wurde gar eine Verringerung um bis zu 75 % beobachtet. Aus eigener Erfahrung hat sich eine fest in der Klinik-EDV integrierte Abfrage von MRSA-Risikofaktoren (z. B. chronische Pflegebedürftigkeit oder Zuverlegung aus Ländern mit hoher MRSA-Rate) bewährt, um gleich bei der Aufnahme potenzielle MRSA-Träger zu erfassen. Das Screening durch kulturelle Anzucht des Erregers ermöglicht eine phänotypische Resistenztestung und ist relativ kostengünstig. Die zweifelsfreie Identifizierung als MRSA erfordert jedoch oftmals einen separaten Arbeitsschritt, da beispielsweise *Staphylococcus sciuri* auf chromogenen Medien einen MRSA vortäuschen kann. Somit beträgt die „Time-to-result“ mindestens 24 Stunden.

Die PCR-basierte Diagnostik bietet hier einen wichtigen Vorteil, denn deren Ergebnis liegt in wenigen Stunden vor – im Idealfall noch vor Weiterverlegung der Patienten aus der Notaufnahme. Dies optimiert den nachfolgenden Ressourceneinsatz und rechtfertigt bei spezifischen Risikokollektiven die



Bei spezifischen Risikokollektiven (z. B. chronische Pflegebedürftigkeit) optimiert die primäre PCR-basierte Erregerdiagnostik den nachfolgenden Ressourceneinsatz.

höheren Analysekosten. Unserer Erfahrung nach lohnt sich die PCR – auch ökonomisch – besonders bei Zuverlegungen aus anderen Krankenhäusern oder bei Patienten mit vorausgegangenem MRSA-Nachweis. Die Bestätigung positiver MRSA-PCRs durch die Kultur ist aber in jedem Falle empfehlenswert.

Das eingesandte Probenmaterial, im Regelfall Abstriche aus Nasenvorhöfen und/oder Haut, enthält physiologischerweise eine polymikrobielle Mischflora. Dies ist je nach eingesetzter molekular diagnostischer Methode zu berücksichtigen. Ein Beispiel: Der alleinige Nachweis des Methicillin-Resistenz-vermittelnden *mecA*-Gens aus einem Hautabstrich kann einerseits die physiologische Besiedlung mit sog. Koagulase-negativen Staphylokokken bedeuten, welche zwar mehrheitlich Methicillin-resistent, aber als Standortflora apathogen sind. Andererseits kann dieses Ergebnis auch für eine MRSA-Besiedlung sprechen. Für die valide Befundinterpretation ist somit die Zuordnung des Resistenzgens zum Erreger entscheidend. Kommerzielle PCR-basierte MRSA-Tests verzichten oftmals auf den direkten Nachweis von *mecA* und konzentrieren sich auf die *S. aureus*-spezifische Integrationsstelle der *mecA* enthaltenden SCCmec-Kassette (*Staphylococcal Cassette Chromosome*). Die analytische Sensitivität und Spezifität dieser Methoden sind im Allgemeinen zufriedenstellend, wenngleich die Detektion „exotischer“ SCCmec-Kassetten (wie z. B. die *mecC*-tragende SCCmec Typ XI

Schwierigkeiten bereiten kann. Aufgrund der in unserem Umfeld momentan sehr niedrigen Prävalenz dieser MRSA-Klone halten wir dies für keine nennenswerte diagnostische Limitation. Dies mag jedoch regional variieren und sich dann anders darstellen.

S. aureus / MRSA: Blutstrominfektionen

Bis zu 60 % der *S. aureus* Bakterämien sind HAIs. Die Therapie von *S. aureus* unterscheidet sich hinsichtlich Substanzwahl und Dauer von anderen Blutstrominfektionen. Insofern ist die rasche und zuverlässige Identifizierung des Keims Voraussetzung einer maximal effektiven Behandlung.

Bei positivem MRSA-Trägerstatus und mikroskopischem Nachweis Gram-positiver Kokken in der Blutkultur können PCR-Tests die therapierelevante Frage, ob eine *S. aureus*- oder MRSA-Sepsis vorliegt, schnell klären (Bestätigung oder Ausschluss). Auch unabhängig vom MRSA-Trägerstatus ergänzt die PCR das klassische Verfahren bei der Diagnostik nosokomial erworbener Blutstrominfektionen. Aus unserer Sicht ist die molekulare *S. aureus*-/ MRSA-Diagnostik bei Blutkulturen mit kurzer „Time-to-positivity“ und mikroskopisch nachgewiesenen Gram-positiven Kokken sinnvoll, weil die Therapie frühzeitiger optimiert werden kann. Dagegen bringt ein breit angelegter PCR-basierter Erregernachweis im Rahmen der Sepsisdiagnostik keine Vorteile gegenüber der Blutkultur.¹

Clostridium difficile

Clostridium difficile (*C. difficile*) ist einer der wichtigsten Erreger nosokomial erworbener Durchfallerkrankungen. Hauptrisikofaktor ist eine vorausgegangene antibiotische Therapie, welche die mikrobielle Darmflora aus dem Gleichgewicht gebracht hat. Die bloße Anwesenheit von *C. difficile* im Darm ist per se nicht problematisch. Einige Stämme allerdings produzieren Toxine, was die mitunter gravierenden Symptome auslöst. Aus krankenhaushygienischer Sicht hat dieses Bakterium die unangenehme Eigenschaft, dass seine als Überdauerungsform gebildeten Sporen herkömmliche Desinfektionsmaßnahmen überstehen und somit die Gefahr der Verbreitung gegeben ist. Daher unterstützt die schnelle und zuverlässige Diagnostik Toxin-bildender *C. difficile*-Stämme geeignete Hygienemaßnahmen.

Der Verdacht auf *C. difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) begründet sich zumeist auf die Anamnese hinsichtlich vorangegangener Antibiotikaeinnahme und das klinische Bild. Geformter Stuhl schließt eine CDAD im Vorfeld aus, eine Diagnostik bezüglich *C. difficile* ist hier nicht zielführend. Bislang war für die Labordiagnostik einer CDAD folgender zweistufiger Ablauf üblich: Bei Nachweis von *C. difficile* in der Stuhlprobe (zumeist ein spezifisches Enzym) erfolgte im nächsten Schritt mittels immunologischer Tests der Toxin nachweis direkt aus der Probe bzw. nach kultureller Anzucht.

C. difficile – häufiger Erreger nosokomialer Durchfallerkrankungen – kann herkömmliche Desinfektionsmaßnahmen überstehen. Die schnelle Diagnostik unterstützt geeignete Hygienemaßnahmen.



Molekulare Verfahren beschleunigen auch diesen Prozess – beispielsweise ein PCR-basierter Toxinnachweis als zweite Stufe. Dieser ist den immunologischen Methoden darüber hinaus hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen (eigene Erfahrungen, ²). Bei entsprechender klinischer Symptomatik, Anamnese und Risikofaktoren wurde auch die alleinige PCR-Testung als Option für den Nachweis einer CDAD diskutiert.

Vancomycin-resistente Enterokokken

Lange Zeit wurden Enterokokken als Auslöser von HAIs unterschätzt. Mit Zunahme der Infektionsraten jedoch zeigte sich das pathogene Potenzial dieser Erreger. Mittlerweise sind sie die dritthäufigste nachgewiesene Spezies nosokomialer Infektionen.³ Das steigende Aufkommen Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE), vor allem *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*, stellt viele Gesundheitseinrichtungen derzeit vor große Herausforderungen – entsprechende Screeningprogramme sind daher ein wichtiges Thema.

Auch hier kann molekulare Diagnostik einen kulturbasierter Ansatz sinnvoll ergänzen. Bei verdächtigen Kolonien in der Kultur erfolgt mittels PCR die Bestätigung über den Nachweis des *vanA*- oder *vanB*-Gens, welche für die Vancomycin-Resistenz kodieren. Die alternative, phänotypische Testung der Vancomycin-Empfindlichkeit nimmt mehr Zeit in Anspruch. Umgekehrt sollte das molekulare VRE Screening immer durch ein Kulturverfahren flankiert werden. Insbesondere *vanB* kommt nicht nur bei Enterokokken, sondern auch bei Anaerobiern der Darmflora vor. Eine ausschließlich molekulare Testung auf das Vorhandensein von *vanA*

und *vanB* kann somit falsch-positive VRE-Befunde generieren.

Multiresistente Gram-negative Erreger

Die ansteigende Rate an Antibiotikaresistenzen im Bereich Gram-negativer Keime ist besorgniserregend. Gefürchtet sind vor allem Stämme, welche durch Carbapenemasen in der Lage sind, die breit wirksame Gruppe der Carbapenem-Antibiotika zu inaktivieren. Die dann erheblich eingeschränkten Therapieoptionen sind nur eine Folge, darüber hinaus ist der Nachweis von Carbapenemase-bildenden Isolaten auch für die Klinikhygiene von großer Bedeutung; Verbreitung und Übertragung müssen unbedingt vermieden werden. Die Abklärung einer potenziellen Carbapenem-Resistenz ist daher sehr dringlich.

Insbesondere bei zeitkritischen Befunden, wie Verdacht auf Carbapenem-resistente Gram-negative Bakterien in der Blutkultur, ergänzt die PCR die klassische Resistenztestung sinnvoll. Neben selbstentwickelten Tests verfügbar, doch Vorsicht: Carbapenemasen kommen in nahezu unüberschaubarer Vielfalt vor! Zwar erfassen kommerzielle PCR-basierte Assays die häufigsten, jedoch nicht alle vorkommenden Typen. Ein negatives Ergebnis in der molekularen Testung schließt somit eine Carbapenem-Resistenz nicht zwangsläufig aus. Bewährt hat sich aus unserer Sicht die Testung auf das Vorliegen der Typen KPC, NDM, VIM, OXA-48 und IMP-1. Zur Bestätigung (und Qualitätssicherung) ist auch der Versand an das Nationale Referenzzentrum für Gram-negative Erreger in Bochum unbedingt empfehlenswert.

Fazit

Molekulare Testmethoden haben sich in den letzten Jahren zu einer sinnvollen Ergänzung für die Diagnostik von HAIs entwickelt und dazu beigetragen, das Management dieser Infektionen zu optimieren. Mit Bedacht eingesetzt kann gerade bei zeitkritischen Fragestellungen die Patientenversorgung profitieren.

Literatur

- 1 Warhurst G et al.: Intensive Care Med (2015); 41(1): 86–93. doi: 10.1007/s00134-014-3551-x
- 2 Surawicz CM et al: Am J Gastroenterol (2013); 108:478–498. doi:10.1038/ajg.2013.4
- 3 Behnke M et al.: Dtsch. Ärzteblatt Int. (2013); 110(38): 627–633. doi: 10.3238/arztebl.2013.0627

Korrespondenzadresse



Dr. med. Dr. rer. nat. Martin Ehrenschwender
Arbeitsgruppenleiter
Institut für Klinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
martin.ehrenschwender@ukr.de

Laut einer **Information des Bundesministeriums für Gesundheit** vom 5. Juni 2014 erkranken in Deutschland jährlich 400 000 bis 600 000 Menschen an nosokomialen Infektionen und 10 000 bis 15 000 Patienten sterben daran.¹ Die deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene schätzt deutlich höhere Zahlen: jährlich 900 000 Infektionen und mindestens 30 000 Todesfälle.²

- 1 www.bmg.bund.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/fragen-und-antworten.html
- 2 <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58148/Zahl-der-Krankenhaushausinfektionen-hoehere-als-vermutet>