

**Antibiotikaresistenz  
und  
Desinfektionsmitteltoleranz**

# Unterteilung der Infektionskrankheiten nach ihrer Auftretensweise

- Klassische Seuchen
- Lebensmittelinfektionen
- Umweltinfektionen
- Klassische Kinderkrankheiten
- Opportunistische Infektionen
- Nosokomiale Infektionen

## Erreger nosomialer Infektionen



Enterobacterien (~ 34 %)

Staphylococcus aureus (~ 30 %)

Ps. aeruginosa (~ 27 %)

Coag. negativ Staph. (~19%)

Hefen, C. albicans (~17 %)

# Problempatienten

- **Intensivpatienten**
- **Transplantationspatienten**
- **Chemotherapie-Patienten**
- **Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen**
- **Patienten mit Intravasalkathetern und anderen Implantaten**
- **Decubituspatienten**
- **Diabetiker**
- **AIDS-Patienten und sonstige immungeschwächte Patienten**
- **Patienten in Alten- und Pflegeheimen**

# **Probleme im Zusammenhang mit Antibiotika**

- **Störung des Gleichgewichtes einer Lebensgemeinschaft  
(Beispiel: Clostridium difficile in der Darmflora)**
- **Multiresistenz gegenüber unterschiedlichen Antibiotika  
(Beispiel MRSA)**
- **$\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum (ESBL)**

# Probleme im Zusammenhang mit Antibiotika

- **Störung des Gleichgewichtes einer Lebensgemeinschaft  
(Beispiel: Clostridium difficile in der Darmflora)**
- **Multiresistenz gegenüber unterschiedlichen Antibiotika  
(Beispiel MRSA)**
- **$\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum (ESBL)**

# Aerobe humanpathogene Sporenbildner

**Bacillus anthracis**

**Milzbrand**

**Bacillus cereus**

**Lebensmittelinfektionen und andere**

**Bacillus subtilis**

**Lebensmittelinfektionen, Opportunist**

**Bacillus licheniformis**

**Lebensmittelinfektionen, Opportunist**

**Bacillus sphaericus**

**Lebensmittelinfektionen, Opportunist**

# **Krankheitsbilder von Bacillus cereus**

**Augenentzündung: Endophthalmitis**

**Panophthalmie**

**Keratitis**

**Lebensmittelvergiftungen / Diarrhoe**

**Wundinfektionen / Myonekrosen**

**Pneumonie**

**Endokarditis**

# Anaerobe humanpathogene Sporenbildner

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Clostridium perfringens</b>  | <b>Gasbrand / Lebensmittelvergiftung /<br/>Nekrotisierende Enterokolitis /<br/>Peritonitis</b> |
| <b>Clostridium novyii</b>       | <b>Gasbrand</b>  |
| <b>Clostridium septicum</b>     | <b>Gasbrand</b>  |
| <b>Clostridium histolyticum</b> | <b>Gasbrand</b>  |
| <b>Clostridium botulinum</b>    | <b>Botulismus</b>  |
| <b>Clostridium tetani</b>       | <b>Tetanus</b>   |
| <b>Clostridium difficile</b>    | <b>Pseudomembranöse Kolitis</b>  |
| <b>Clostridium bifermentans</b> | <b>Wundinfektionen</b>   |
| <b>Clostridium sporogenen</b>   | <b>Wundinfektionen</b>   |
| <b>Clostridium fallax</b>       | <b>Wundinfektionen</b>   |
| <b>Clostridium ramosum</b>      | <b>Wundinfektionen</b>   |

# Clostridium botulinum

- **Wässriger Durchfall, Erbrechen bei hohen Dosen**
- **Doppelbilder und Schluckstörungen**
- **Thermolabile Toxine hemmen Acetylcholinausschüttung an motorischen Endplatten (Schlafe Lähmung)**
- **Diagnose: Typische Anamnese, Mäusetest**
- **Therapie: Antitoxin**
- **Letalität: 10-15 %**

# **Klassische Problemfelder Sporenbildende Bakterien:**

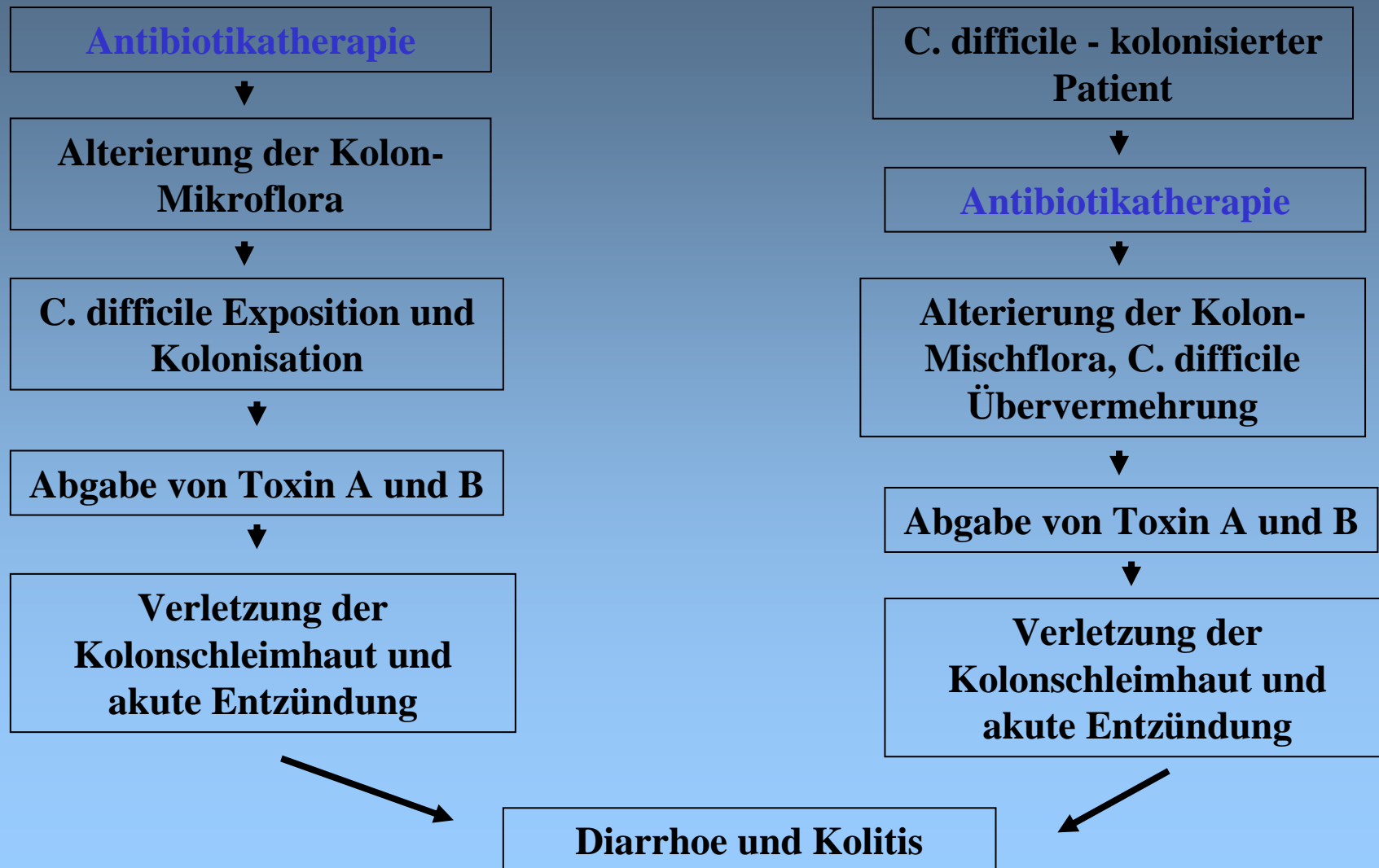
- **Lebensmittelbereich**
- **Instrumentenaufbereitung**

**Eine sporizide Flächendesinfektion wurde im  
Krankenhausbereich bislang für nicht erforderlich  
gehalten**

# Colitis / pseudomembranöse Colitis

- **Inkubationszeit 3 Tage – 3 Wochen**
- **Mehrere Durchfälle täglich, zunächst wässrig, später schleimig/blutig**
- **Temperaturerhöhung möglich**
- **Endoskopie: Entzündungszeichen, ggf. Pseudomembranen**
- **Komplikationen**
  - **Dehydratation**
  - **Elektrolytentgleisung**
  - **Nutritive Defizite**
  - **Sepsis**
  - **Toxische Dickdarterweiterung**
  - **Letalität 1-2 % (derzeit noch in Deutschland)**

# Pathogenese von C. difficile



# Pathogenese von *C. difficile*

**C. difficile – freie Person  
oder Patient**

**Keine  
Antibiotikabehandlung**



**C. difficile Exposition und  
Kolonisation**



**Alterierung der Kolon-  
Mikroflora**



**Abgabe von Toxin A und B**



**Verletzung der  
Kolonschleimhaut und  
akute Entzündung**

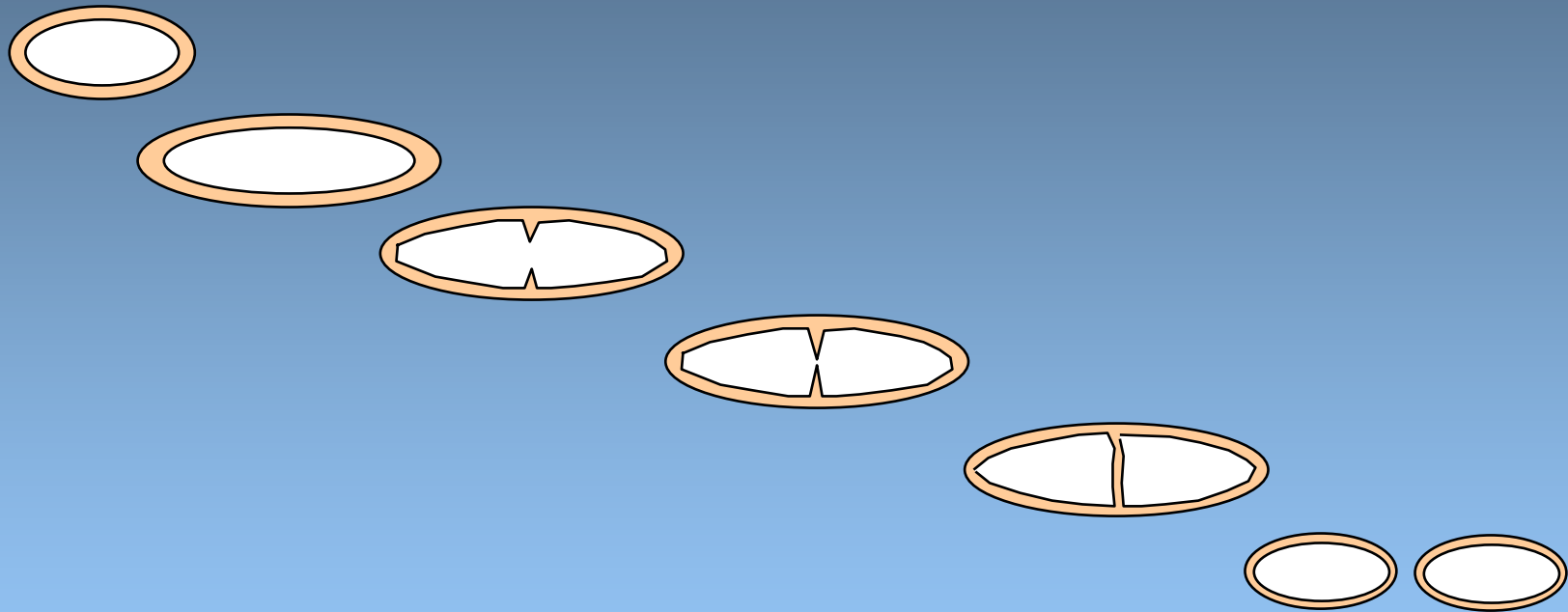


**Diarrhoe und Kolitis**

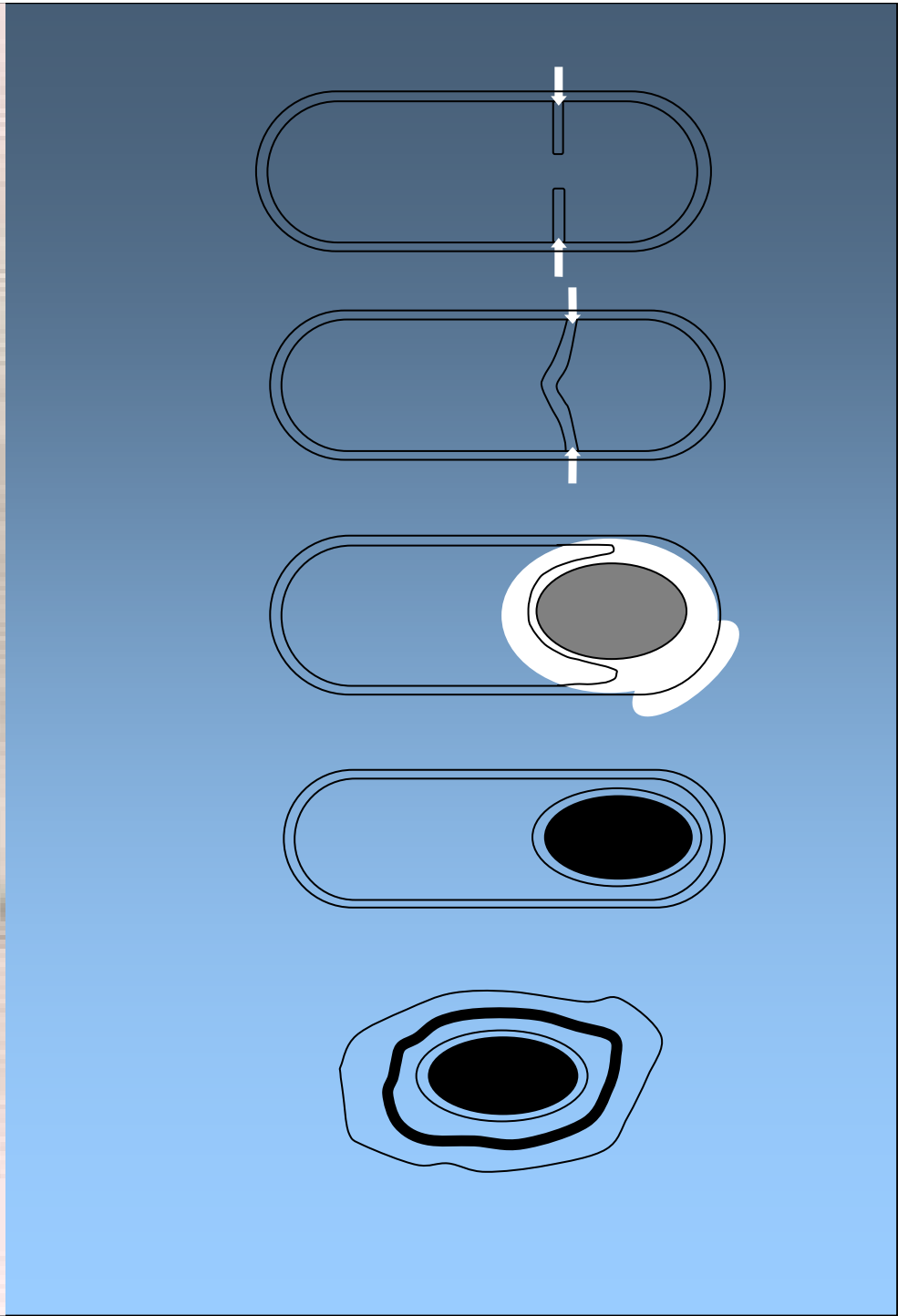
# Clostridium difficile

- **> 80% der bekannten Fälle ereignen sich im Hospital wobei die Patienten über 65 Jahre alt sind.**
- **C. difficile steht als Erreger von Hospitalinfektionen an 5. Stelle!**
- **Die Zusatzkosten durch die Behandlung werden auf >10.000€ pro Patient veranschlagt!**
- **Kontinuierlicher Anstieg in Deutschland vom Jahr 2000 auf 2004 (von 7,4 pro 100 000 stationäre Aufnahmen auf 39,3 pro 100 000 stationäre Aufnahmen)**

# Zellteilung von Bakterien



Vegetatives Wachstum



# **Gehalt vegetativer Zellen von *C. difficile* im Stuhl von Patienten**

**Erwachsene mit Diarrhoe:**

**ca.  $10^6$  -  $10^7$  KBE / gr Patientenstuhl**

**Symptomlose Träger:**

**ca.  $10^4$  KBE / gr Stuhl**

# Gehalt an *C. difficile*-Sporen im Stuhl von Patienten

**Bei Erwachsenen**                      **ca.  $10^5$  / gr Patientenstuhl**

**Bei Kindern**                              **ca.  $10^7$  / gr Patientenstuhl**

**Konsequenz: Gerade noch sichtbare Verschmutzungen von Stuhl enthalten vergleichsweise wenig Sporen !**

# **Clostridium difficile**

- **Umweltresistenz von Sporen: bis zu 5 Monaten auf Flächen nachweisbar**
- **Vegetative Form erheblich labiler (~15 min)**

**Fazit: Im Umfeld liegt der überwiegende Teil von C. difficile in der Sporenform vor.**

# **Clostridium difficile**

- **Vorkommen / Reservoir: Umwelt (Tiere, Boden, Sand, Heu, Flußwasser, Schwimmbecken)**
- **Erreger findet sich im Umfeld des Patienten, wurde dort an Geräten, Mobiliar u. ä. nachgewiesen**
- **Häufigste nachgewiesene Lokalisation: Bettgestelle, Fußböden**

# **Clostridium difficile**

- **Bei 2-5% der Erwachsenenbevölkerung symptomfrei im Darm.**
- **Bei 25-80% gesunder Neugeborener und Säuglinge als Commensale im Darm.**
- **Bei 25% hospitalisierter Patienten positiver Nachweis im Darm.**
- **Lokalisation: Colon, Rectum**

# Pathogenitätsfaktoren

- **Toxin A (Enterotoxin): Eingriff in den Wasserhaushalt des Darms**
- **Toxin B (Zytotoxin): Zellschädigende Wirkung**
- **Regulatorgene sind zur Expression erforderlich**
- **Stammspezifische Varianten möglich**
- **Ca. 6 % der Stämme haben zusätzliches binäres Toxin (CDTA/B), ADP-Ribosyltransferase mit unbekannter Funktion**

## C. difficile

| ATCC 9689 / DSM 1296 | Laborstamm        |
|----------------------|-------------------|
| PCR-Ribotyp 027      | Hyperendemiestamm |
| PCR-Ribotyp 001      | Hyperendemiestamm |
| PCR-Ribotyp 046      | Hyperendemiestamm |

Hyperendemiestämme weisen ein erhöhtes Sporulationsverhalten und ggf. ein erhöhte Toxinproduktion auf.

# Wirtsdisposition

- **Opfer sind 17-20 % der Patienten, die Antibiotika erhalten**
  - **Beta-Lactam-Antibiotika, Aztreonam**
  - **Clindamycin**
  - **Cotrimoxazol**
  - **Aminoglycoside**
  - **Makrolide**
- **Besiedlung nimmt bei Krankenhauspatienten in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer zu**
- **Zytostatika können Auslöser sein**
- **Übertragung auf Patienten ohne Antibiotika oder Zytostatika ist möglich, Infektionswahrscheinlichkeit abhängig von Darmflora?**

# Clostridium difficile Diagnose

- **Toxin Bestimmung mittels ELISA**
- **Kultivation auf Nährböden unter anaroben Bedingungen**

## **Gegenmaßnahmen bei C. difficile Infektionen**

- **Isolierung des Patienten**
- **Schulung des Personals, insbesondere bei der Händehygiene**
- **Striktes Barriere-Management, Handschuhe, Einmalschürzen**
- **Beenden der Antibiotika-Therapie (falls möglich)**
- **Vermeiden antiperistaltischer Medikamente**
- **Bei initialem Befund erneute Einsendung von 2 Stuhlproben**
- **Antibiotikatherapie bei klinischer Indikation  
(schwere Diarrhoe, systemischen Symptomen, Leukozytose mit  
Metronidazol bzw. Vancomycin)**

# Clostridium difficile – Therapie

- **Metronidazol gilt als Mittel der Wahl, jedoch werden zunehmend Resistenzen und Rezidive beobachtet**
- **Alternativ kann Vancomycin oder ein anderes Glycopeptid-Antibiotikum oral gegeben werden, auch Moxifloxacin wurde erfolgreich eingesetzt.**
- **Zusätzlich verabreichte Probiotika, z.B. Saccharomyces boulardii, zeigen positive Wirkung**

## Wirksamkeit verschiedener Desinfektionswirkstoffe

|                       | Halogene    | Peroxide    | Aldehyde    | Alkohole    | Phenole     | QAV<br>Biguanid | Amine       | Säuren      | Ampho-<br>tere |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|
| gramneg.<br>Bakterien | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | teilwirksam     | teilwirksam | wirksam     | teilwirksam    |
| grampos.<br>Bakterien | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam         | wirksam     | wirksam     | wirksam        |
| Myco-<br>bakterien    | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | teilwirksam     | wirksam     | teilwirksam | teilwirksam    |
| Bakterien-<br>sporen  | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam     | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam    |
| Hefen                 | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam         | wirksam     | teilwirksam | wirksam        |
| Schimmel-<br>pilze    | wirksam     | wirksam     | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam     | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam    |
| unbehüllte<br>Viren   | wirksam     | wirksam     | wirksam     | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam     | teilwirksam | teilwirksam | teilwirksam    |
| behüllte<br>Viren     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam     | wirksam         | wirksam     | teilwirksam | wirksam        |

**wirksam**

**teilwirksam**

**unwirksam**

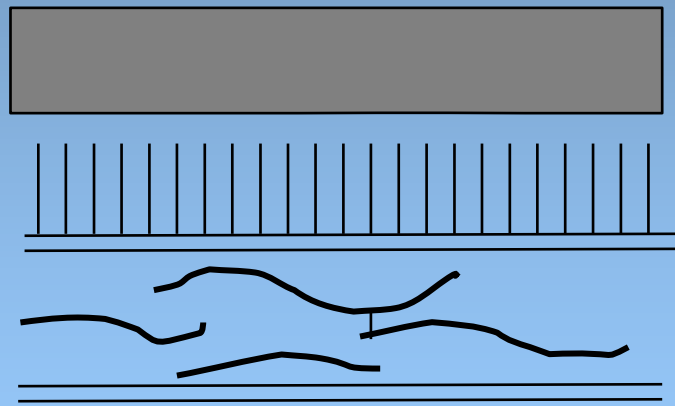
# Probleme im Zusammenhang mit Antibiotika

- **Störung des Gleichgewichtes einer Lebensgemeinschaft  
(Beispiel: Clostridium difficile in der Darmflora)**
- **Multiresistenz gegenüber unterschiedlichen Antibiotika  
(Beispiel MRSA)**
- **$\beta$ -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum (ESBL)**

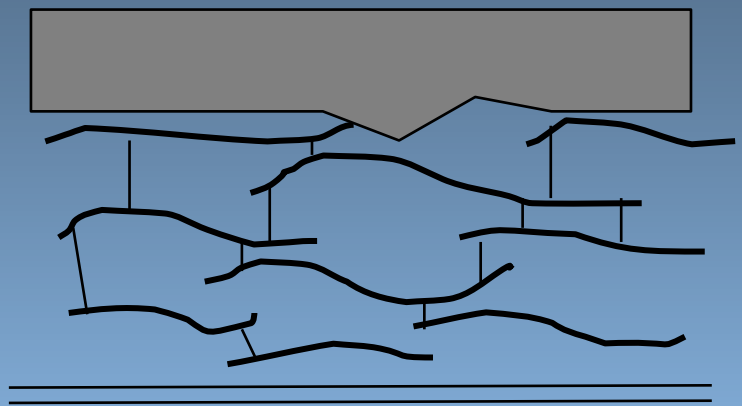
**Wie wirken Antibiotika  
eigentlich ??**

## Wirkungsmechanismus von Antibiotika

- Behinderung von Synthesewegen (Enzymwirkung)
- Einbau als nicht funktionstüchtiges Molekül
- Durch Exoenzyme (Lysozym)



**gramnegative**



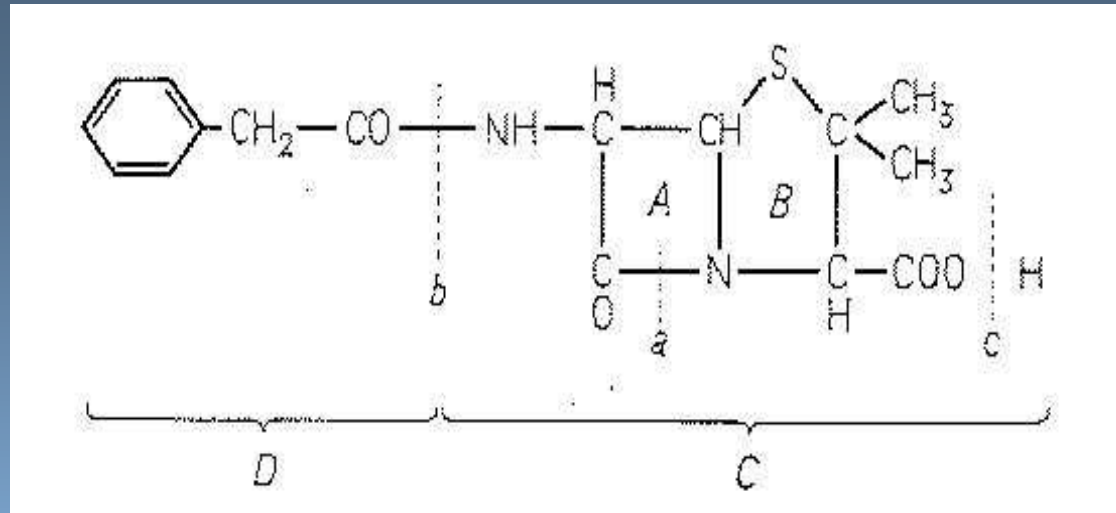
**grampositive**

## **Mechanismus der Antibiotikaresistenz**

- Entwicklung alternativer Synthesewege
- Veränderung von Bindungsproteinen
- Durch Exoenzyme, die Antibiotika zerstören

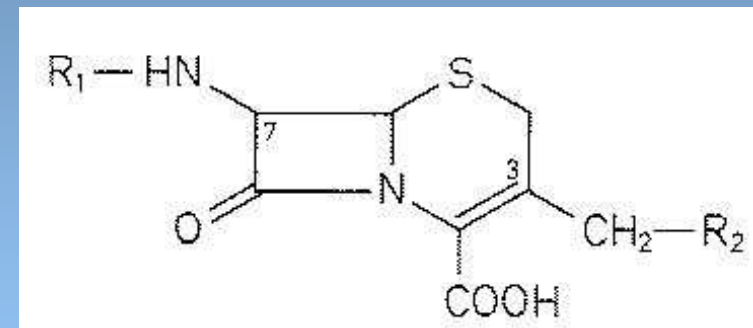
## **Vererbung**

- Horizontal durch Teilung
- Vertikal durch Transfer von Geninformationen,  
(chorosomal- oder Plasmid-codiert, auch über Speziesbarrieren)



**Penicillin G**

**$\beta$ -Lactamasen  
wirken am  
Lactamring**



**Cephalosporin-Grundgerüst**

# **Staphylococcus aureus**

# Fakultativ pathogene Keime der Haut- und Schleimhaut- oberflächen des Menschen

## Beispiele:

**S. aureus (Wundinfektionen)**

**S. epidermidis (Implantat-assoziierte Infektionen)**

**Str. pyogenes (Wundinfektionen)**

**Str. pneumoniae (Atemwegsinfektionen, Meningitis)**

**E. coli (Harnwegsinfektionen)**

**Enterokokken (Harnwegsinfektionen)**

**H. influenzae (Atemwegsinfektionen, Meningitis)**

**N. meningitidis (Atemwegsinfektionen, Meningitis)**

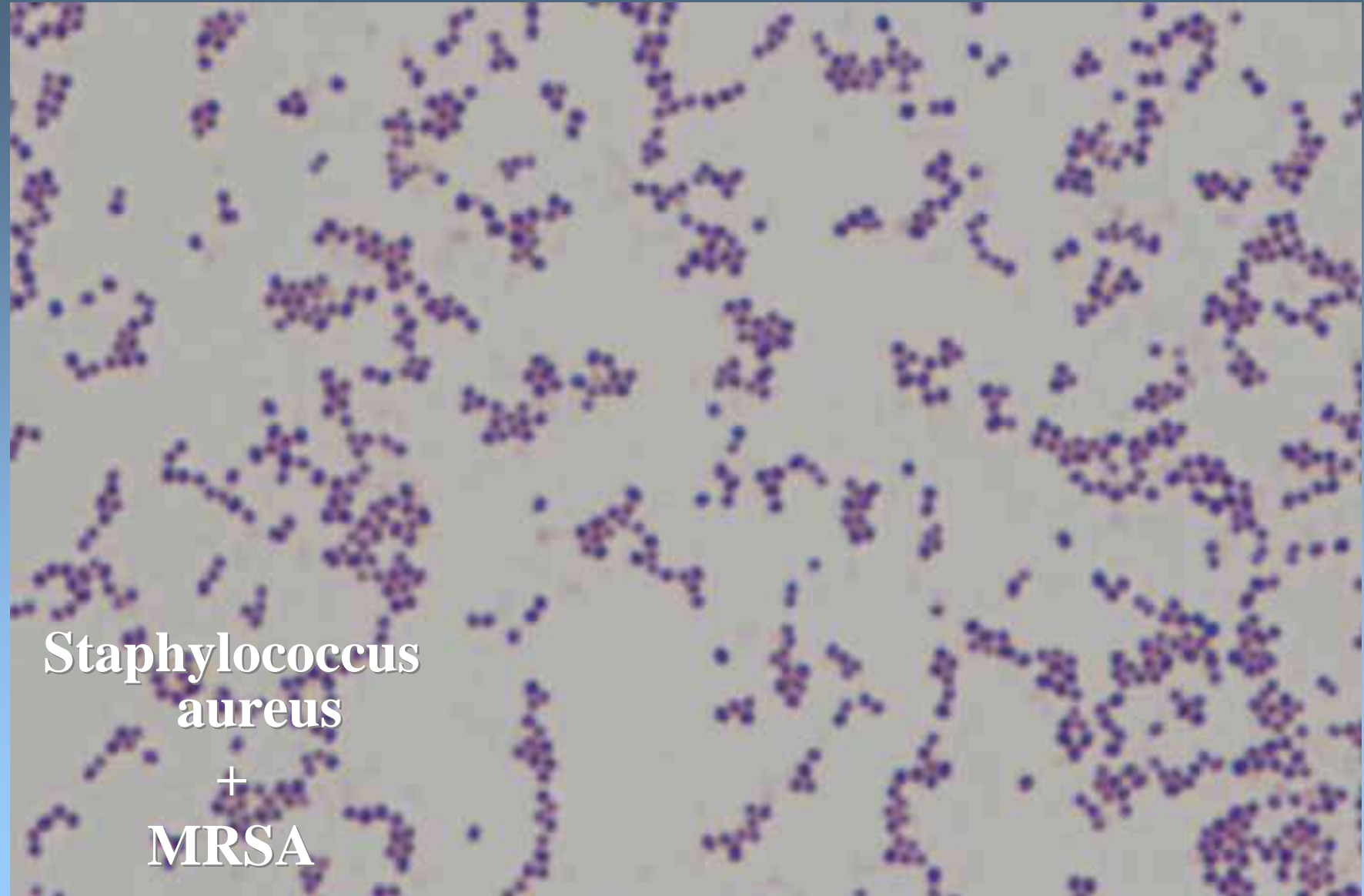
**H. pylorii (Magengeschwür)**

**C. difficile (Durchfallerkrankung)**

# Carrier Status nosokomialer Erreger bei gesunden Erwachsenen in der Normalbevölkerung

## Beispiele:

|                        |                    |
|------------------------|--------------------|
| <b>S. aureus</b>       | <b>~ 30 %</b>      |
| <b>S. epidermidis</b>  | <b>100 %</b>       |
| <b>Str. pyogenes</b>   | <b>&gt; 10%</b>    |
| <b>Str. pneumoniae</b> | <b>40 – 70 %</b>   |
| <b>E. coli</b>         | <b>100 %</b>       |
| <b>Enterokokken</b>    | <b>100 %</b>       |
| <b>H. influenzae</b>   | <b>~ 80 %</b>      |
| <b>N. meningitidis</b> | <b>~ 15 – 30 %</b> |
| <b>H. pylorii</b>      | <b>~ 50 %</b>      |
| <b>C. difficile</b>    | <b>2 – 5 %</b>     |



Staphylococcus  
aureus  
+  
MRSA

## Staphylokokken

- **1874: Billroth: Entdeckung in Eiterproben**
- **1880: Pasteur: Züchtung**
- **1884: Rosenbach:  
Entdeckung der unterschiedlichen Pigmentierung;  
Trennung des *S. aureus* von den Coagulase-negativen  
*S. albus* Stämmen (heute *S. epidermidis*)**
- **1962: Erstbeschreibung Penicillin-resistenter Stämme**

## **Pathogenitätsfaktoren von *S. aureus***

- Koagulase (Fibrinkapsel)
- Staphylokinase
- Lipasen / Hämolysin / Hyaluronidase / Nukleasen
- Protein A
- Leukozidin
- Clumping Faktor
- Kapselbildung
- Toxinbildung

## S. aureus

- **Enterotoxine, meist Typ A (mindestens weiter 6 Varianten bekannt)**
- **Exfoliatin**
- **TSST-1 (Toxic-Shock-Syndrom-Toxin 1)**

# Krankheitsbilder von *S. aureus*

- Oberflächliche eitrige Lokalinfektionen
- Tiefe invasive Infektionen
- Sepsis
- Endocarditis
- Peritonitis
- Harnwegsinfektionen
- Mastitis
- Intoxikationen (z. B. Scaled-Skin oder Toxic-Shock-Syndrom sowie Nahrungsmittelvergiftungen)

## **S. aureus**

70-80% aller Wundinfektionen

50-60% aller Osteomyelitiden

15-40% aller Intravasalkatheter-Infektionen

bis 30% aller Sepsisfälle

ca. 10% aller Pneumonien

## Vorkommen von *S. aureus*

- bei Neugeborenen
- bei 20-50% der normalen Erwachsenenbevölkerung
- bei bis zu 90% Krankenhauspersonal

## Lokalisation

- Nasenvorhof, Rachen
- Gehörgänge
- Stirn, Haaransatz, Achsel, Leiste
- Kolon, Rektum, Vaginalbereich / Genitalregion

## Woher kommen die Erreger?

### **Exogen:**

**Direkte Kontakte**

**Indirekte Kontakte**

**Aerogen (Aerosol/Staub)**

### **Endogen:**

**Vom Patienten selbst**

## Problematik der klassischen Multiresistenz

- In der Regel fakultativ pathogene Keime der Haut- und Schleimhautoberflächen des Menschen
- Vertreten in der Normalbevölkerung, bei medizinischem Personal und beim nicht zwangsläufig erkrankten Patienten
- Gefährdet sind alle „Problempatienten“

Unterscheiden zwischen: „kolonisiert“ und „infiziert“ -  
„Trägertum“ und „Patient“

## **Klinikpersonal:**

**1018 auf S. aureus untersucht:**

**496 davon S. aureus-Träger**

**279 Nasen-Lokalisation**

**217 Rachen-Lokalisation**

**243 Rachen- und Nasen-Lokalisation**

**MRSA** (Methicillin-Resistente)

**MSSA** (Methicillin-Sensible)

**ORSA** (Oxacillin-Resistente)

**BORSA** (Borderline-Oxacillin-Resistant)

**VRSA** (Vancomycin-Resistente)

**VISA** (Vancomycin-Resistente)

| <b>Keim</b>  | <b>Beispiel</b>   | <b>Abk.</b>                                      |
|--|---|--|
| <b>Staphylococcus aureus</b>   | <b>Vancomycinresistenz<br/>Oxacillinresistenz<br/>Borderline Oxacillinresistenz<br/>Methicillinresistenz/<br/>Multiresistenz<br/>Methicillin-sensibel</b> | <b>VRSA<br/>ORSA<br/>BORSA<br/>MRSA<br/>MSSA</b> |
| <b>Staphylococcus epidermidis</b>  | <b>Methicillinresistenz/<br/>Multiresistenz</b>   | <b>MRSE</b>                                      |
| <b>Staphylococcus haemolyticus</b>   | <b>Methicillinresistenz/<br/>Multiresistenz</b>   | <b>MRSH</b>                                      |
| <b>Enterokokken,<br/>insbesondere<br/>Enterococcus faecalis<br/>Enterococcus faecium</b> | <b>Vancomycinresistenz</b>  | <b>VRE</b>                                       |

# Antibiotikaresistenzen

u. a. gegen:

**Penicillin**

**Methicillin (USA)/Oxacillin (Deutschland)**

**Cephalosporine**

**Carbapeneme**

**Sensitiv gegen:**

**Clindamycin**

**Fosfomycin**

**Rifampicin**

**Fusidinsäure**

**Mupirocin**

**Letzte Reserven:**

**Vancomycin**

**Teicoplanin**

## **MRSA:**

**Mitte 1990: 2-5% aller Krhs.-Isolate in Deutschland,  
< 1% in Skandinavien,  
zwischen 30% und bis zu 80 % in USA,  
Japan, Südeuropa.**

## **USA:**

**1975: 2% der Patientenisolate Methicillin-resistent  
1991: 29% der Patientenisolate Methicillinresistent**

**Bei Patienten in der Geriatrie 11,1% MRSA-Träger**

## Vorkommen pathogener Stämme / MRSA

- **Patienten werden z. T. mit MRSA aufgenommen, in einer Studie: 20%**
- **Von 90 der Kontaktpatienten, die mit MRSA-Patienten in einem Zimmer lagen wurden 18 (20%) positiv**
- **Krankenhauspersonal: 1% aller Stap. aureus Träger (d.h. ca. jede 250. Person) war MRSA-Träger**
- **Unbehandeltes Personal hat eine „Halbwertszeit“ von 40 Monaten**
- **Jap. Studie mit 2. Krankenschwestern: Trägertum >2 Jahre Übertragung auf die eigenen Kinder im Haushalt**

## Tenazität, überlebt wird:

- **60°C / 30 min**
- **Magenpassage**
- **100°C / 15 min in getrocknetem Blut**
- **Auf Kleidung viele Tage bis Wochen**
- **In Staubwischtüchern > 50 Tagen**

**β-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum:  
Relevante Risiken bei**

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *E. cloacae*
- *Acinetobacter* spp.
- *Ps. aeruginosa*

# Mechanismus der Resistenzentwicklung gegen $\beta$ -Lactamantibiotika

- $\beta$ -Lactamasen spalten den  $\beta$ -Lactamring (häufigste Form)
- Vorliegen von Penicillinbindeproteinen mit geringer Affinität für  $\beta$ -Lactamantibiotika
- Fehlen des Außenmembranproteins für die Aufnahme von Carbapenemen

- Konventionelle  $\beta$ -Lactamasen hydrolisieren klassische Penicilline und Cephalosporine
- Cephalosporine der 3. Gruppe und Cephamycine werden nicht durch herkömmliche plasmid-codierte  $\beta$ -Lactamasen zerstört, wohl aber durch mutierte  $\beta$ -Lactamasen:

**extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBL**

- In den letzten Jahren wurden auch  $\beta$ -Lactamasen entdeckt, die auch Carbapeneme hydrolysieren

# Gegenmaßnahmen

- Isolierung der Patienten
- Bei positivem Befund: Hinweise in die Krankenakte aufnehmen
- sorgfältige Erfassung der epidemiologischen Situation
- Überprüfung des Antibiotikaeinsatzes, ggf. Wechsel bzw. Reduktion von Cephalosporinen der 3. Generation
- striktes Barrieremanagement
- Tragen von Mund-Nasenschutz nicht erforderlich, Ausnahme: Tätigkeiten, bei denen kontaminierte Aerosole entstehen könnten
- Konsequente Kittel- und Handschuhpflege
- Flächendesinfektion und Umfeldhygiene

# **Antibiotikaresistenz und Desinfektionsmitteltoleranz**

- **Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln ist unbekannt**
- **Wechsel von Präparaten zur Vermeidung von Toleranzen  
ist unnötig**

