

Resistenz im Krankenhaus

Infektionen durch Bakterien, die gegen herkömmliche Antibiotika resistent sind, breiten sich immer weiter aus. Ein besonderes Problem stellen Krankenhausinfektionen bei Neugeborenen dar, für die ein eigenes bundesweites Überwachungssystem eingerichtet worden ist. Neuartige Naturstoffe mit antibiotischer Wirkung könnten die Gefahren eindämmen.



Infektionsgefahr auf Frühgeborenenstationen © Bundesgesundheitsministerium

Krankenhäuser sind Orte der Heilung oder sollten es zumindest sein. Aber etwa eine halbe Million Menschen jährlich stecken sich bei ihrem Aufenthalt in einer deutschen Klinik mit einer Infektionskrankheit an, und zwischen 10.000 und 15.000 von ihnen sterben daran. Am höchsten ist die Gefahr einer Infektion auf der Intensivstation. Nicht nur sind hier die Patienten am anfälligsten; auch über die eingesetzten medizinischen Geräte - etwa Beatmungsschläuche oder Katheter - können die Krankheitserreger in den Organismus eindringen.

Große Sorge bereitet die Ausbreitung von Bakterienstämmen in Krankenhäusern, die gegen herkömmliche Antibiotika resistent sind, in zunehmendem Maße sogar multiresistent gegen verschiedene Antibiotika gleichzeitig. Die intensive Verwendung von Antibiotika in den Kliniken und ihre großzügige Verschreibung durch die Ärzte haben geradezu das Milieu geschaffen, in dem die Selektion von Mikroben mit den entsprechenden Resistenzgenen gefördert wird. Die wichtigsten dieser gefährlichen Krankenhauskeime sind *Staphylococcus aureus* (kann über Wund- und Katheter-Infektionen in die Blutbahn eindringen und Blutvergiftungen hervorrufen), *Pseudomonas aeruginosa* (bildet bei Infektionen oft blaugrünen Eiter), *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* (Darmbakterien, die bei langen Klinikaufenthalten manchmal lebensbedrohende Blutvergiftungen auslösen) und *Klebsiella pneumoniae* (ein typischer Verursacher von Lungenentzündungen). Sie alle sind bei gesunden Menschen mit normaler Immunabwehr harmlos

und werden erst bei geschwächten Patienten zum Problem.

Furcht vor Klebsiella

Vor einem Jahr löste eine Infektionsserie mit Klebsiellen in der Früh- und Neugeborenenstation des Bremer Klinikums Mitte, der drei Frühgeborene zum Opfer fielen, Alarm aus. Besonders beunruhigend war, dass es sich dabei um Erreger mit einer ganz besonderen Widerstandsfähigkeit handelte: Sie besaßen ein Resistenzgen, das ein Enzym kodiert, mit dem fast alle gängigen Antibiotika zerstört werden, eine sogenannte Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL). Die von Fachleuten des Robert-Koch-Instituts in Berlin durchgeführte Suche nach der Infektionsquelle blieb ergebnislos. In einer kostspieligen monatelangen Aktion wurde die Station umgebaut und desinfiziert. Kurz nach der Wiedereröffnung im Frühjahr 2012 entdeckte man erneut resistente Klebsiellen bei neugeborenen Kindern; zwei von ihnen starben. Die Erreger hatten das gleiche genetische Profil wie die tödlichen Keime des vergangenen Jahres. Inzwischen hat der Gesundheitssenator der Freien Hansestadt Bremen die Frühgeborenenstation endgültig geschlossen, und ein Untersuchungsausschuss wurde eingesetzt, um die Vorfälle aufzuklären. Die Klinik wurde von der Polizei durchsucht.



Kinderzentrum der Universitätsmedizin Mannheim © UMM

Für Frühgeborene sind die Bakterien vor allem deshalb so gefährlich, weil ihr Immunsystem noch nicht arbeitet und ihre Haut sie noch nicht wirksam gegen die Umwelt schützen kann. Auch besitzen sie noch keine eigene Darmflora, die zu den eindringenden Keimen in Konkurrenz treten könnte. In Bremen allerdings hatten sich die Bakterien entlang der Blutbahn ausgebreitet und zu einer tödlichen Blutvergiftung (Sepsis) geführt. Dass man die Infektionsquelle ausfindig macht,

erscheint angesichts der geringen Aufklärungsquote in anderen Fällen zweifelhaft. Möglich ist, dass sich am Anfang ein Kind während der Geburt bei der Mutter infiziert hatte; schließlich ist eine Geburt keineswegs ein aseptischer Vorgang. Das kommt relativ häufig vor, es sind normalerweise aber Einzelereignisse. Eine Infektionskette wie in Bremen zeigt jedoch, dass es ein schwerwiegendes Hygieneproblem gab.

Das nationale Überwachungssystem NEO-KISS

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 Gramm haben unter allen kindlichen Patienten die höchsten Infektionsraten. Am häufigsten und folgenschwersten sind Sepsis und Lungenentzündungen. Klebsiellen gehören mit nur etwa acht Prozent dabei zu den eher seltenen Krankheitsauslösern, die aber aufgrund ihrer schweren Behandelbarkeit Alarm auslösen. Wesentlich häufigere Ursachen für sogenannte nosokomiale (im Krankenhaus erworbene) Infektionen sind Staphylokokken und Enterokokken. Es hat sich gezeigt, dass eine kontinuierliche Aufzeichnung der Infektionen, ein Vergleich der Infektionshäufigkeiten und eine sorgfältige Datenanalyse wesentlich zur Verringerung solcher nosokomialer Infektionen beitragen können.

Deshalb wurde 1996 im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums ein Überwachungssystem namens KISS („Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“) aufgebaut, dem sich zahlreiche deutsche Kliniken angeschlossen haben. Im Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen an der Charité-Universitätsmedizin Berlin laufen die Daten zusammen. Wegen der besonderen Bedeutung der Frühgeborenen-Infektionen wurde ein spezielles System „NEO-KISS“ eingerichtet, dem mehr als 200 neonatologische Intensivstationen ihre Infektionsfälle berichten. Kooperationspartner des Referenzzentrums für NEO-KISS ist neben dem Robert-Koch-Institut auch Professor Dr. Markus Dettenkofer vom Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene an der Universität Freiburg. Gegenwärtig entwickeln etwa 33 Prozent aller „Risiko-Neugeborenen“ auf den Intensivstationen mindestens eine nosokomiale Infektion. Ziel der Surveillance ist es, durch Bereitstellung der für eine Infektionsprävention entscheidenden Daten diese hohe Zahl drastisch zu verringern.

Ausbreitung resistenter Keime



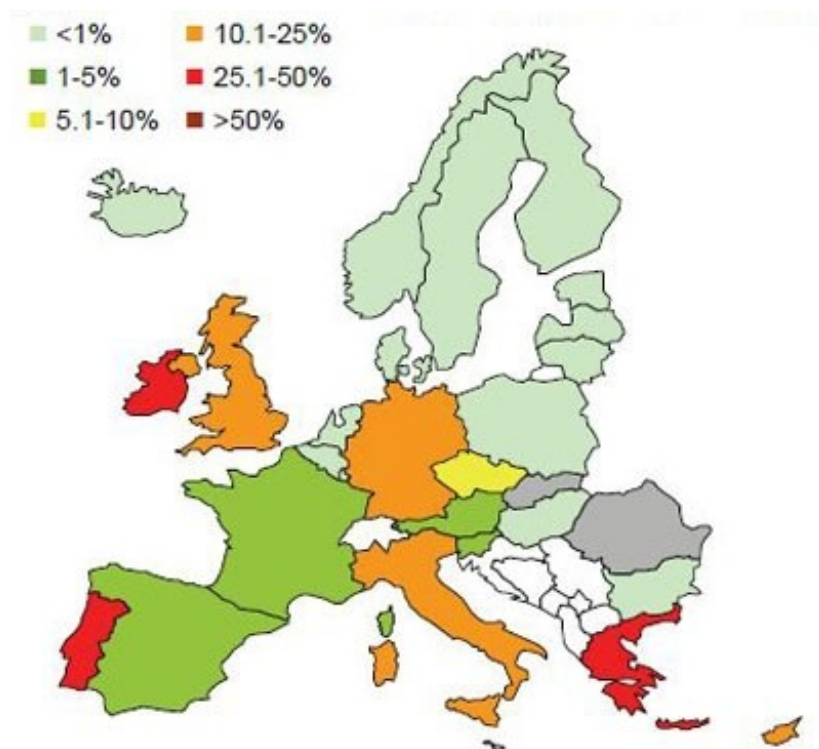
Prof. Dr. Horst Schrotten, Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Mannheim © UMM

Die Prävention von Infektionskrankheiten bei Kindern, insbesondere bei antibiotikaresistenten Keimen, war auch eines der Hauptthemen der 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, die vom 19. bis 21. April 2012 im Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfand. In der Podiumsdiskussion zum aktuellen Thema „Ausbrüche multiresistenter

Infektionserreger - wie vermeiden, was können wir tun?" wurde deutlich, dass bei der Prävention zwei Faktoren die überragende Rolle spielen. Der erste ist die Impfung. Früher oftmals fatale Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps oder Keuchhusten haben ihre Schrecken nur dank effektiver Impfprogramme verloren, stellte Professor Dr. Horst Schrotten, Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Mannheim, klar. Allen Eltern, die Vorbehalte gegen eine Impfung wegen eines möglichen Impfschadens für ihr Kind haben, sei gesagt, dass der Nutzen der Impfung das Risiko einer schweren Komplikation durch den Impfstoff bei Weitem übersteigt.

Wo eine Impfung (bisher) nicht möglich ist, bleibt als wichtigstes die Hygiene, um Infektionsketten zu vermeiden. Das gilt für die kleinen Patienten, aber es gilt vor allem für Ärzte und Pflegepersonal in den Kliniken. Nicht umsonst lautet die oberste Hygienevorschrift: „Hände waschen! - Hände waschen! - Hände waschen!"

Die größten Probleme mit nosokomialen Infektionen bereiten multiresistente Stämme von Staphylococcus aureus. Nach dem breiten Einsatz von Penicillin in den 1940er-Jahren fand man recht bald Staphylokokken, die ein Enzym besaßen, mit dem das Antibiotikum einfach abgebaut werden konnte. Speziell gegen diese resistenten Keime wurde Methicillin entwickelt, ein Penicillin-Derivat, das von diesem Enzym nicht angegriffen werden kann. Schon zwei Jahre nach Einführung dieses neuen Medikaments tauchten bereits Bakterienstämme auf, die über einen anderen Stoffwechselmechanismus auch Methicillin abbauen konnten. Inzwischen sind Methicillin-resistente Staph.-aureus-Stämme (MRSA) zu einer weltweiten Bedrohung geworden.

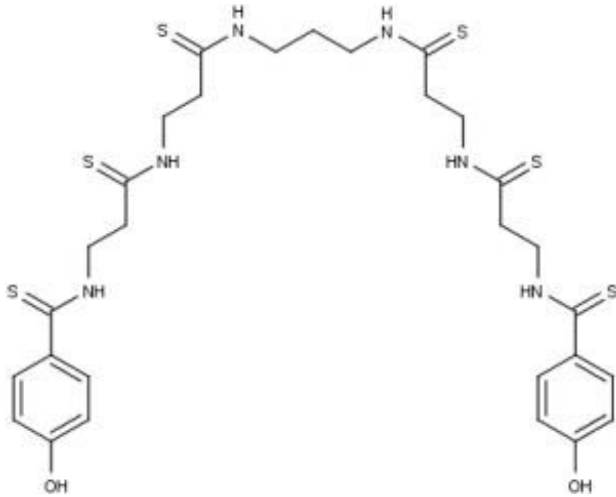


Ausbreitung der Vancomycin-Resistenz von Enterokokken in Europa © EMEA/EU

In der neuen Liste des Robert-Koch-Instituts über die „Priorisierung übertragbarer Infektionserreger unter dem Aspekt der Surveillance und epidemiologischen Forschung" (Epidemiologisches Bulletin vom 07.11. 2011) haben MRSA die höchste Prioritätsstufe. [Eigentlich muss es ORSA heißen, da Methicillin heute durch das ähnliche Oxacillin ersetzt worden ist; meist wird aber weiterhin die Abkürzung MRSA verwendet.] Ähnlich problematisch sind Vancomycin-

resistente Enterokokken (VRE). Mit Vancomycin, das einen anderen Wirkmechanismus als Penicilline oder Cephalosporine besitzt, schien man eine Waffe gegen solche Bakterien zu haben, bei denen alle herkömmlichen Antibiotika nicht mehr nützten. Mittlerweile geht ein Großteil der Enterokokken-Infektionen in Ländern wie Portugal, Griechenland und Irland auf VRE zurück, und auch in Deutschland breiten sich diese Stämme immer weiter aus.

Eine ganz neue Antibiotikum-Klasse



Closthioamid, Vertreter einer ganz neuen Antibiotika-Klasse. © HKI

In dieser Lage kommt der Entwicklung eines völlig neuartigen Antibiotikums, Closthioamid, durch Wissenschaftler des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie - Hans-Knöll-Institut besondere Bedeutung zu. Auf Einladung des Technologieparks Heidelberg - Biopark berichtete Dr. Thorger Lincke, der maßgeblich an der Entwicklung beteiligt war, am 24. April 2012 in Heidelberg über die Entdeckung dieses Wirkstoffs, der hervorragende Wirkungen gegen MRSA und VRE zeigt.

Den Jenaer Wissenschaftlern unter Leitung von Professor Dr. Christian Hertweck war es gelungen, das Bodenbakterium *Clostridium cellulolyticum* zur Bildung des Antibiotikums zu stimulieren, indem sie Bodenextrakt zum Nährmedium hinzufügten. Clostridien sind strikt anaerobe Bakterien, die nur in völliger Abwesenheit von Sauerstoff gedeihen können. Zum ersten Mal überhaupt sind damit in dieser Organismengruppe Antibiotika gefunden worden.

Das Genom von *C. cellulolyticum*, ein Bakterium, das in pflanzlichem Kompost wächst und dort die Cellulose abgestorbener Pflanzen abbaut, war kürzlich sequenziert worden. Dabei war den Wissenschaftlern aufgefallen, dass das Bakterium Gene zur Synthese bislang unbekannter Naturstoffe besitzt, die unter normalen Laborbedingungen inaktiv sind. Alle Versuche, durch Variation der Kulturbedingungen die Naturstoff-Synthese in Gang zu setzen, halfen nichts. Erst als man Extrakte einer Bodenprobe zugab, aus der man das Bakterium isoliert hatte, wurde das Antibiotikum synthetisiert.

Bei der als Closthioamid bezeichneten neuen Substanz handelt sich um ein äußerst ungewöhnliches, schwefelreiches Molekül, dessen Wirkmechanismus gegen Problemkeime wie MRSA und VRE jetzt erforscht wird. Closthioamid könnte als Grundlage für die Entwicklung einer neuen Antibiotika-Generation dienen, mit der die Forscher im Wettlauf mit den Infektionskeimen, die durch fortwährende Mutationen immer wieder Resistenzen hervorbringen, wenigstens eine

Zeitlang die Nase vorn haben.

Publikation:

Lincke T, Behnken S, Ishida K, Roth M, Hertweck C: Closthioamide: An unprecedented polythioamide antibiotic from the strictly anaerobic bacterium *Clostridium cellulolyticum*. *Angewandte Chemie*, Vol. 122, pp. 2055-2057 (2010).

Fachbeitrag

30.04.2012

EJ (23.04.2012)

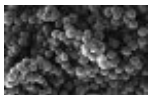
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen



Multiresistente Erreger - eine selbstverschuldete Bedrohung?