

### Möglichkeiten und Grenzen der konservativen Behandlung von Infektionen implantierter venöser Katheter

Frank Bally, Sion, Christian Ruef, Zürich, Nicolas Troillet, Sion

In den letzten Jahren wurden verschiedene gute, evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention katheterassoziierter Infektionen veröffentlicht (Mermel, Clin Infect Dis 2001;32:1249; O'Grady, MMWR Recomm Rep 2002;51:1). *Swiss-NOSO* publizierte bereits 1994 einen Artikel zu diesem Thema (Widmer, *Swiss-NOSO* bull 1994;1:12), welcher sich mit zentralvenösen Kathetern (ZVK) befasste, die üblicherweise während einer relativ kurzen Zeitdauer eingesetzt werden. Die Kliniker sind in der Regel ohne weiteres bereit, diese Katheter zu entfernen, falls eine katheterassozierte Infektion vermutet wird, denn die Katheterentfernung stellt oft gleichzeitig die präemptive Therapie der Infektion dar. Die Hemmschwelle zur Katheterentfernung ist hingegen bei chirurgisch implantierten Kathetern wie zum Beispiel Port-a-cath, Hickmann, Broviac oder Groshong wesentlich höher. Unter gewissen Bedingungen können Infektionen bei solchen Kathetern auch ohne Entfernung diagnostiziert und behandelt werden. Dieser Artikel, der sich auf die implantierbaren, länger liegenden ZVK konzentriert, fasst die Literatur zum Thema zusammen und kommentiert die möglichen klinischen Strategien. Selbstverständlich gilt auch für die hier diskutierten Infektionen, dass deren Verhütung vorrangig ist, vor allem durch eine gute Schulung der Medizinalpersonen (Eggimann, Lancet 2000;355:1864; O'Grady, MMWR Recomm Rep 2002;51:1).

### Pathophysiologie und Epidemiologie

Die Oberfläche der meisten ZVK wird nach Einlage rasch durch eine Fibrinschicht bedeckt. Diese begünstigt die Adhäsion kolonisierender Bakterien, welche ihrerseits selbst in der Lage sind, einen Biofilm zu bilden, der sie vor dem Immunsystem und den Antibiotika schützt (Andris, Nutrition 1998;14:427; Costerton, Science 1999;284:1318; Darouiche, J Infect Dis 1994;170:720; Nickel, Antimicrob Agents Chemother 1985;27:619; Pascual, J Hosp Infect 1993;24:211; Passerini, Crit Care Med 1992;20:665). Nach einer Liegedauer von 100 Tagen ist das Lumen von über 90% der tunnelierten Kathetern kolonisiert (Tenney, Arch Intern Med 1986;146:1949). Das Auftreten einer klinisch manifesten Infektion hängt von der Dichte der bakteriellen Kolonisation ab (Rijnders, Clin Infect Dis 2002;35:1053).

Die ZVK-Kolonisation kann auf drei Wegen entstehen, wie dies in Abbildung 1 dargestellt ist. Die endoluminale Invasion geht vom Verbindungsstück (Hub) oder von der Infusionslösung aus, während die Kolonisation der Katheteroberfläche entweder von der Flora im Bereich der Punktionsstelle oder von einer sekundären Bakteriämie ausgeht.

Die endoluminale Infektion ist bei chirurgisch implantierten ZVKs häufiger als die von der Punktionsstelle ausgehende Infektion, welche sich entlang des subkutanen Anteils des Katheters ausbreitet. Auch die sekundäre hämatogene Entstehung von ZVK-Infektionen ist wesentlich

### Editorial

Dieser Winter 2004/5 hat bereits eine Norovirenepidemie nationalen Ausmasses erlebt, die nicht zu übersehende Auswirkungen in manchem Spital hatte. Die Ankündigung der ersten Fälle erlaubte vielen Spitalern, sich rechtzeitig vorzubereiten. Eine der nächsten Nummern des Bulletins wird über diese Erfahrung berichten und die verschiedenen Empfehlungen und Strategien diskutieren. Tatsächlich ist es angebracht, sich auf eine nächste Episode einzustellen, da Norovirenepidemien von kleinerem oder grösserem Ausmass jeden Winter zu erwarten sind.

Eine andere Epidemie, diesmal durch das Masernvirus verursacht, hat ebenfalls diesen Winter die Westschweiz betroffen; auch sie hat nicht Halt gemacht vor den Türen der Spitäler und hat leider einige ungeimpfte Spitalangestellte infiziert. Gewisse Spitäler haben daraufhin Impfkampagnen, resp. serologische Kontrollen unter dem Personal durchgeführt; auch um das Risiko einer Ansteckung gefährdeter Patienten zu verringern.

Eine dritte Epidemie hat im Verlauf der letzten Wochen die Schweiz erreicht - die Grippeepidemie, eine Plage, die sich die Krankenhäuser ebenfalls mit der Gemeinde teilen. Dieses "gewöhnliche", jährlich voraussehbare Ereignis ruft uns heute mehr denn je die Möglichkeit einer Pandemie mit einem gefährlichen rekombinierten Virenstamm in Erinnerung. In Asien ist die Vogelgrippe bereits eine Realität geworden ist.

Einer der beiden Artikel dieser Nummer des Bulletins nimmt sich des Themas der Betalaktamase mit erweitertem Spektrum (ESBL) an. Diese Form des "Gegenangriffs" der Bakterien gegen Penzillin- und Cephalosporinantibiotika stellt heutzutage in der Schweiz (noch) kein grosses Problem dar. Kürzliche allerdings sind Gram-negative Bakterien mit dieser Resistenzeigenschaft mit der Repatriierung von Opfern des Seebebens in Asien in Schweizer Spitälern gehäuft in Erscheinung getreten. Wenngleich es in diesem Bereich häufig noch an wissenschaftlicher Evidenz fehlt, haben die Autoren die Literatur aufgearbeitet und ihre persönlichen Erfahrungen eingebracht. Darauf basierend publizieren wir Empfehlungen für den Umgang mit dem Problem ESBL in den Schweizer Spitälern. Ein zukünftiger Artikel im Bulletin wird ergänzend die mikrobiologische Seite des Problems ausleuchten.

Alle diese Themen haben einen gemeinsamen Nenner: die hohe Wahrscheinlichkeit ihres (erneuten) Auftretens einerseits und das konkrete Potential der Verhütung andererseits. Es gebietet sich deshalb, in einer ruhigen Zeit darüber nachzudenken, um jeweils eine intelligente Präventionsstrategie und ein gut durchdachtes Frühwarnsystem einzurichten. Auf dass uns die nächste Welle nicht unvorbereitet erreicht...

### Weitere Artikeln

Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL): Spitalhygienische Implikationen..... 29

seltener als die endoluminale (Safdar, *Intensive Care Med* 2004;30:62). Unabhängig von der Art der Entstehung der ZVK-Infektion kann diese wiederum zu einer Bakteriämie führen. Die Inzidenz der Bakteriämie bei implantierten ZVKs beträgt zwischen 0.04 und 0.15 Infektionen pro 100 Kathetertage beim Erwachsenen und 1.4 pro 100 Kathetertage bei Kindern (Mayhall, *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:83). Die Inzidenz der Infektionen des subkutanen Anteils des Katheters liegt bei tunnelierten Systemen zwischen 0.03 und 0.14 pro 100 Kathetertage und zwischen 0.02 und 0.09 pro 100 Kathetertage für den Port-a-cath (Mayhall, *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:83). Der Anteil der endoluminalen Infektionen nimmt im Laufe der Dauer des Kathetereinsatzes zu (Raad, *J Infect Dis* 1993;168:400).

## Diagnostische Methoden

Die Referenzmethode zur mikrobiologischen Diagnose von Katheterinfektionen wurde durch Maki beschrieben (Maki, *N Engl J Med* 1977;296:1305). Sie basiert auf der Untersuchung der terminalen 4 bis 5 Zentimeter des Katheters mittels Abrollen dieses Segmentes auf einer Agarplatte. Nach Inkubation werden die Bakterienkolonien auf der Platte gezählt. Werden mehr als 15 Kolonien festgestellt, wird damit die mikrobiologische Diagnose einer Katheterinfektion gestellt.

Eine vor kurzem beschriebene diagnostische Methode kommt ohne die Entfernung des Katheters aus. Sie basiert auf dem Vergleich des Zeitintervalls bis zum Auftreten eines bakteriellen Wachstums in Blutkulturen, die zeitgleich durch eine periphere Venenpunktion sowie durch den liegenden Katheter entnommen wurden. Wird die aus dem Katheter entnommene Blutkultur mindestens 2 Stunden vor der peripher entnommenen Blutkultur positiv, spricht dies für das Vorliegen einer katheter-assoziierten Bakteriämie. Die Bakterienkonzentration im Blut, das aus dem Katheter stammt, ist höher als jene im peripher entnommenen Blut. Dies erklärt das schnellere Wachstum im "Katheterblut".

Blot und Mitarbeiter fanden bei der Abklärung von 28 Bakteriämien eine gute Korrelation zwischen dieser Methode und der klassischen Maki-Methode (Blot, *Lancet* 1999;354:1071). Dieses Ergebnis wurde durch eine von Raad und Mitarbeitern durchgeführte Studie bestätigt, welche 173 Bakteriämien bei Patienten ohne vorausgehende Antibiotikatherapie umfasste (Raad, *Ann Intern Med* 2004;140:18). Im Vergleich zur Maki-Methode liegen Sensitivität und Spezifität dieser Methode bei 89 bzw. 88 Prozent. Die Spezifität nimmt aber bei Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung drastisch ab (29%). Die Einbusse an Spezifität war oft auf das negative Kulturresultat des entfernten Katheters zurückzuführen, während die noch vor der Entfernung durch den Katheter entnommene Blutkultur trotzdem noch mehr als 2 Stunden vor der peripher entnommenen Blutkultur positiv

wurde. Diese Diskrepanz zwischen positiver Blutkultur und negativer Katheterkultur könnte auch auf eine ungenügende Sensibilität der Referenzmethode hinweisen.

Obwohl der grösste Anteil (89%) der im Rahmen der Raad-Studie untersuchten Katheter nicht-implantierte ZVKs waren, kann die Methode des Vergleichs der Intervalle bis zur positiven Kultur (time to positivity) auch zur Infektionsdiagnose bei implantierten Kathetern verwendet werden.

Sie hat aber einige Grenzen, die nachstehend zusammengefasst sind:

1. Verfügbarkeit eines Blutkulturautomaten, der das bakterielle Wachstum kontinuierlich überwacht und registriert. Dieses Gerät dürfte nicht in allen Labors verfügbar sein.
2. Unmöglichkeit, einen Unterschied im Zeitintervall zwischen Blutentnahme und Bakterienwachstum festzustellen, falls die Blutkulturen vorgängig inkubiert wurden oder die Kulturen bei Eintreffen im Labor bereits positiv sind.
3. Nur endoluminale Infektionen mit assoziierter Bakteriämie werden entdeckt.
4. Schwierigkeit der Interpretation des Kulturergebnisses, falls nur die Blutkultur aus dem Katheter positiv ist (Kontamination versus echte katheterassoziierte Infektion?). In solchen Situationen kann die Wiederholung der Untersuchung hilfreich sein.

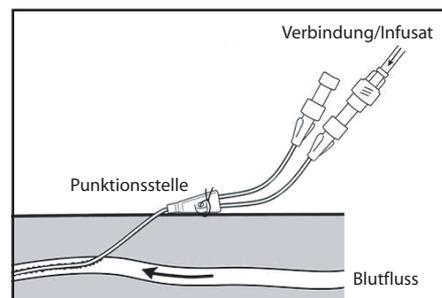
Eine britische Gruppe aus Leeds untersuchte eine weitere Methode zur Diagnose einer Infektion des ZVK, ohne diesen entfernen zu müssen (Bong, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:146; Kite, *Lancet* 1999;354:1504). Hierbei wird der Bakteriennachweis mittels Gram- oder Auraminfärbung von Blut gesucht, welches aus dem Katheter aspiriert wird. Die Ergebnisse dieser Studie, welche noch nicht durch weitere Zentren bestätigt wurden, zeigen eine gute Korrelation zu denen der Maki-Methode.

## Erfolg der konservativen Behandlung

Das übliche Vorgehen bei vermuteter intravaskulärer Katheterinfektion umfasst die Entfernung des Katheters und die daran anschliessende systemische antibiotische Therapie, die je nach identifiziertem Mikroorganismus 7 bis 14 Tage dauert (Mermel, *Clin Infect Dis* 2001;32:1249).

Im Rahmen von 17 observationellen Studien wurde bei 401 Fällen (7 bis 62 Fälle pro Studie, median 20 Fälle) die Wirksamkeit einer konservativen Therapie der Infektion implantierter Katheter mittels intraluminaler Applikation von Antibiotika in hoher Konzentration - der sogenannten "antibiotic lock"-Technik - untersucht. In einigen dieser Studien fand zusätzlich noch eine systemische Antibiotikatherapie von unterschiedlicher Länge statt. In diese Studien ohne Vergleichsgruppe wurden sowohl Kinder als auch Erwachsene,

**Abbildung 1: Mögliche Eintrittspforten von Mikroorganismen bei Katheterinfektionen**



*Safdar, Intensive Care Med 2004;30:62-67*

die parenteral ernährt wurden, onkohämatologische Patienten, HIV-Infizierte und Dialysepatienten eingeschlossen. Die konservative Therapie ohne Entfernung des Katheters war bei 81 Prozent der Patienten erfolgreich, wobei die Heilungsrate je nach Studie zwischen 42 und 100 Prozent variierte. Zusätzlich zu der Heterogenität der Studienpopulationen unterschieden sich die Studien auch wesentlich bezüglich der Diagnose- und der Einschlusskriterien, der Definitionen des Therapieerfolges und der Dauer der Beobachtungsphase nach Abschluss der Therapie. Unterschiedliche Einschätzungen des Komplikationsrisikos dürften zu einem unterschiedlichen Anteil an nicht in die jeweilige Studie aufgenommenen Patienten geführt haben. Je nach Definition wurden Spätrezidive, die durch denselben Mikroorganismus wie die initiale Infektion verursacht wurden, nicht in jedem Fall als Therapieversager betrachtet (Cuntz, *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:104; Kentos, *Clin Infect Dis* 1996;23:418). Drei Studien berichten die mittlere Verwendungsdauer der Katheter nach konservativer Infektbehandlung. Diese betrug 188 Tage (Bereich 51-249 Tage), 777 Tage (Bereich 210-1610 Tage) und 303 Tage (Bereich 104-570 Tage) (Krzywda, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:596-598; Messing, *Clin Nutr* 1990;9:220; Rao, *J Hosp Infect* 1992;22:109). Derart günstige Verläufe sind sicherlich für die Patienten mit implantierten Kathetern von Interesse.

Domingo und Mitarbeiter konnten in einer Studie nachweisen, dass bei HIV-infizierten Patienten mit permanent implantierten Katheter die alleinige systemische Antibiotikatherapie durch den Katheter der Therapie mittels intraluminalen Depot (antibiotic lock) alleine oder in Kombination mit systemischer Therapie bezüglich der Heilung der Infektion unterlegen ist (Domingo, *Clin Infect Dis* 1999;29:346). Die Kontaktzeit des Antibiotikums mit der intraluminalen Katheterwand während der Infusion im Rahmen einer systemischen Therapie scheint zu kurz zu sein, um den Biofilms zu sterilisieren. Die Wirkung des systemischen Antibiotikums das im Blut zirkuliert und dabei in den Katheter zurückfliesst, genügt ebenfalls nicht, um effizient zu sein

(Bastani, Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1035).

Die ersten Studien zur Wirksamkeit der konservativen Therapie wurden bei parenteral ernährten Patienten durchgeführt. Die mittlere Kontaktzeit des Antibiotikadepots mit dem Katheterlumen betrug 12 Stunden, um während der restlichen Zeit die parenterale Therapie zu ermöglichen. Die Therapie mit dem Antibiotikadepot wird üblicherweise während zwei Wochen durchgeführt, kann aber auch länger eingesetzt werden (Carratala, Clin Microbiol Infect 2002;8:282; Mermel, Clin Infect Dis 2001;32:1249). Obwohl diese Therapieform für endoluminale Infektionen ausreichend sein kann, wird empfohlen, parallel eine systemische Antibiotikatherapie durchzuführen. Diese wird je nach Erreger während 7 bis 14 Tagen appliziert, um die Entstehung metastatischer Infektionsherde zu verhindern (Mermel, Clin Infect Dis 2001;32:1249).

## Risiken und Grenzen der konservativen Therapie

Krishnasami und Mitarbeiter stellten bei elf von 62 Hämodialysepatienten (18%), deren Katheterinfektion mittels Antibiotikadepot behandelt wurde, infektiöse Komplikationen fest (Krishnasami, Kidney Int 2002;61:1136). Es handelte sich dabei um fünf Fälle mit septischem Schock, drei osteoartikuläre Infektionen und drei Endokarditiden. Diese Komplikationsrate ist mit derjenigen der vorausgegangenen Kontrollperiode vergleichbar, während der die Katheter nach Diagnose der Infektion entfernt wurden. Buchman und Kollegen berichten im Rahmen einer Studie bei parenteral ernährten Patienten mit Katheterinfektion eine Komplikationsrate von 10% (Buchman, J Parenter Enteral Nutr 1994;18:297). Die meisten Studien, die die Wirkung der konservativen Therapie von Infektionen implantierter Katheter untersuchten, erwähnen die Komplikationen nicht und machen keine Angaben darüber, ob diese überhaupt gesucht wurden. Somit müssen die Ergebnisse dieser Studie mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

Beim Vorliegen einer katheterassozierten Thrombose erschwert sich die Behandlung, sodass der Katheter allenfalls entfernt werden muss. Phlebographische und sonographische Untersuchungen haben gezeigt, dass der intravaskuläre Anteil der meisten Katheter mit einer Schicht bedeckt ist, die wahrscheinlich einem Thrombus entspricht (Mayhall, Curr Clin Top Infect Dis 1992;12:83). Dies wird bei Kathetern aus Silikon weniger oft beobachtet. Die prospektive Untersuchung von Patienten mit zentralvenösen Kathetern mittels Echodoppleruntersuchung durch van Rooden et al. ergab, dass 29% der Patienten eine Thrombose entwickelten (van Rooden, Br J Haematol 2003;123:507). Die Entstehung einer septischen Thrombophlebitis ist hingegen selten, obwohl diese Komplikation im Rahmen der meisten Studien nicht systematisch gesucht

wurde. Sie manifestiert sich klinisch wie eine ZVK-Infektion mit zusätzlicher Schwellung der unilateralen oberen Extremität oder des Halses und Dilatation von oberflächlichen kollateralen Venen. Das Fieber persistiert typischerweise trotz adäquater Antibiotikatherapie. Als weitere Komplikation dieser Infektion können septische Lungenembolien beobachtet werden (Mayhall, Curr Clin Top Infect Dis 1992;12:83).

Die bakterielle Endokarditis stellt eine relativ häufige Komplikation der katheterassozierten Bakteriämie durch *Staphylococcus aureus* dar. Koagulase-negative Staphylokokken verursachen typischerweise Endokarditiden bei Patienten mit prothetischen Herzklappen. Die Endokarditis der nativen Herzklappen kann aber bei 1.2 bis 10 Prozent der Bakteriämien in Zusammenhang mit infizierten Dialysekathetern durch diesen Erreger als Komplikation festgestellt werden (Doulton, Kidney Int 2003;64:720). Die klinischen Zeichen der Endokarditis sind oft spärlich. Deshalb ist eine Echokardiographie zum Ausschluss von

Vegetationen auf den Klappen unerlässlich. Es hat sich gezeigt, dass der systematische Einsatz der transösophagealen Echokardiographie bei katheterassoziierter Bakteriämie durch *S. aureus* kosteneffizient ist (Fowler, Jr., J Am Coll Cardiol 1997;30:1072). Bei katheterassozierten Bakteriämien durch Gram-negative Bakterien oder Fungämien ist das Endokarditisrisiko nicht genau bekannt.

Unabhängig von den oben erwähnten Risiken, müssen die Grenzen der konservativen Therapie von Infektionen implantierter ZVK berücksichtigt werden. Der Nutzen der Therapie mittels Antibiotikadepot wurde praktisch ausschliesslich bei endoluminalen Infektionen mit oder ohne Bakteriämie untersucht. Mit Ausnahme der Studie von Buchman et al. (Buchman, J Parenter Enteral Nutr 1994;18:297) wurden in sämtlichen Studien Patienten ausgeschlossen, die eine Infektion der Eintrittsstelle aufwiesen. Die Fachleute sind sich darin einig, dass bei Patienten mit Infektion des extraluminalen und subkutan gelegenen

**Tabelle 1: Wichtige Aspekte bezüglich der konservativen Therapie von Infektionen implantierter Katheter**

<b>Risikobeurteilung:</b> Kann der Katheter <i>in situ</i> belassen werden ?	Vgl. Tabellen 2 und 3
<b>Wahl des Antibiotikums für das Depot</b>	Basierend auf Resistenztestung und technischen Aspekten
<b>Antibiotikakonzentration</b> (in Heparin 100 U/ml) Vancomycin, Ceftazidim, Linezolid Teicoplanin, Gentamicin Cefazolin Ceftriaxon Ciprofloxacin	2 mg/ml <sup>1</sup> 4 mg/ml <sup>1</sup> 10 mg/ml <sup>1</sup> Nicht untersucht (0.125 mg/ml) <sup>1,2</sup>
<b>Intervall zur Erneuerung des Depots<sup>3</sup></b> a) Minimale Dauer des Einsatzes pro Tag (falls täglich eingesetzt) b) Maximale Einsatzdauer Vancomycin Ciprofloxacin <sup>2</sup> Cefazolin, Ceftazidim, Linezolid, Teicoplanin Gentamicin Ceftriaxon c) <i>Besondere Situationen</i> ZVK für Infusionen, Transfusionen und Blutentnahmen verwendet Parenterale Ernährung Dialyse	12 Stunden pro Tag  21 Tage 10 Tage 7 Tage 3 Tage 1 Tag  Mindestens nach jeder Manipulation 36 Stunden zu Beginn, dann 1x täglich Mindestens nach jeder Dialyse
<b>Zu instillierendes Volumen</b> ZVK, Standard oder tunneliert ZVK mit implantiertem Port (Port-à-cath)	1 ml 1.5 ml
<b>Dauer der Depottherapie</b>	14 Tage oder mehr
<b>Dauer der systemischen Therapie</b> Koagulase-negative Staphylokokken <i>S. aureus</i> (unkomplizierte Infektion ohne echokardiographische Hinweise auf Endokarditis) Gram-positive Stäbchen ( <i>Bacillus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> ) Gram-negative Stäbchen	5-7 Tage 14 Tage 7 Tage 10-14 Tage

1 Maximale, mit Heparin kompatible Konzentrationen. Ohne Heparin sind höhere Konzentrationen möglich, beispielsweise für Groshong-Katheter  
2 Konzentration für klinische Wirkung wahrscheinlich ungenügend  
3 Imipenem, liposomales Amphotericin B, Cotrimoxazol und Quinupristin-Dalfopristin bleiben nur während wenigen Stunden stabil und sind deshalb für den Einsatz als Depot ungeeignet.

Teils des Katheters die Entfernung des Katheters unumgänglich ist (Mermel, Clin Infect Dis 2001;32:1249-1272).

Aufgrund der publizierten Studien ist es nicht möglich, erregerspezifische Heilungsraten der konservativen Therapie anzugeben. Die Mehrheit (52%) der im Rahmen dieser Studien beschriebenen Infektionen wurde durch Koagulase-negative Staphylokokken verursacht. Obwohl auch durch Gram-negative Bakterien, *S. aureus* oder andere Gram-positive Kokken verursachte Infektionen durch konservative Therapie erfolgreich behandelt werden können, sind die diesbezüglichen Erfahrungen sehr beschränkt. Messing und Kollegen berichten im Rahmen einer Serie von 22 Fällen bei Patienten mit parenteraler Ernährung über 12 Infektionen, die durch Enterobacteriaceae verursacht wurden (Messing, Clin Nutr 1990;9:220). Alle wurden erfolgreich mit einem Amikacinedepot behandelt, welches teilweise mit einer systemischen Therapie kombiniert wurde. Krishnasami und Mitarbeiter beschrieben vergleichbare Heilungsraten bei Infektionen durch Gram-positive (28/44) und Gram-negative (20/34; p = 0.8) Bakterien (Krishnasami, Kidney Int 2002;61:1136). Bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens muss aber berücksichtigt werden, dass die konservative Therapie von Infektionen durch *S. aureus* mit einer längeren Dauer der Bakteriämie einhergeht (Cuntz, J Parenter Enteral Nutr 2002;26:104; Krishnasami, Kidney Int 2002;61:1136; Malanoski, Arch Intern Med 1995;155:1161).

Die Heilung von Katheterinfektionen durch *Candida* sp. ohne Entfernung des Katheters wurde in Einzelfällen berichtet, wobei keine klinischen Studien existieren (Benoit, Clin Infect Dis 1995;21:1286; Viale, Clin Infect Dis 2001;33:1947). Therapeutische Misserfolge sind bei Infektionen durch *Candida* sp. aber häufig und können teilweise mit einer zu kurzen Therapiedauer erklärt werden (Bailey, J Antimicrob Chemother 2002;50:615; Benoit, Clin Infect Dis 1995;21:1286; Johnson, Pediatr Infect Dis J 1994;13:930; Messing, J Parenter Enteral Nutr 1988;12:185). In einer weiteren Studie wurde eine erhöhte Mortalität von Amphotericin B-behandelten katheterassoziierten Fungämien berichtet, wenn der Katheter in situ belassen wurde (Nguyen, Arch Intern Med 1995; 155:2429).

## Technische Aspekte des Antibiotikadepots

Für das Antibiotikadepot müssen Substanzen verwendet werden, die während ausreichend langer Zeit chemisch stabil sind, um eine endoluminale Wirkung zu erreichen. Nur so kann ein Therapieerfolg erzielt werden. Dieser Aspekt wurde sowohl *in vivo* als auch *in vitro* mit verschiedenen Kathetern und Antibiotika untersucht. Vancomycin bleibt *in vivo* während mindestens 25 Tagen stabil (Haimi-Cohen, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1565),

während die Betalaktamantibiotika ihre Aktivität viel rascher verlieren. Das Ceftazidimdepot muss beispielsweise alle sieben bis zehn Tage, dasjenige mit Ceftriaxon sogar täglich gewechselt werden. Andere Substanzen, die ihre Aktivität innert Stunden verlieren, sind für die Depottherapie ungeeignet. Dazu gehören Imipenem, Cotrimoxazol, liposomales Amphotericin B und Quinupristin-Dalfopristin (Tice, Clin Infect Dis 2004;38:1651).

Eine weitere wichtige Anforderung ist eine Konzentration des Antibiotikums, die 100 bis 1000-fach über der minimalen Hemmkonzentration der freien Bakterien liegen sollte. Es geht dabei darum, eine ausreichende Wirkung auf die Bakterien zu erreichen, die sich im Biofilm in einer langsamen Wachstumsphase befindenden (Krishnasami, Kidney Int 2002;61:1136; Pascual, Clin Microbiol Infect 2002;8:256). Üblicherweise werden deshalb Maximalkonzentrationen angestrebt, die mindestens 2 mg/mL betragen sollten.

Schliesslich sollte das im Depot verwendete Antibiotikum auch mit Heparin kompatibel sein, das bei den meisten implantierten Kathetern zur Verhinderung der Verstopfung verwendet wird. Wird Ciprofloxacin in einer Konzentration eingesetzt, die höher als 0.125 mg/mL liegt, kann bei gleichzeitigem Einsatz von Heparin eine Ausfällung auftreten. Somit ist dieses Antibiotikum bei Verwendung von Heparin für den Einsatz als Depotmedikament ungeeignet. Auch Vancomycin kann mit Heparin inkompatibel sein, dies aber nur in einer Konzentration, die über 2 mg/mL beträgt und bei einer Heparinkonzentration von 100 U/mL. Somit kann Vancomycin in wirksamer Konzentration verwendet werden (Anthony, Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2074; Haimi-Cohen, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1565). Heparin muss nicht unbedingt eingesetzt werden, falls der Katheter für die parenterale Ernährung verwendet wird und täglich gespült wird, oder falls es sich um einen

**Tabelle 2: Therapeutisches Vorgehen zur Therapie von Infektionen implantierter Katheter unter Berücksichtigung des Risikos für klinisches Versagen oder Komplikationen**

Risiko	Situation	Vorgehen
A. Gering	Infektion durch Koagulase-negative Staphylokokken ohne Kriterien der Klasse B und C und ohne Vorliegen einer prothetischen Herzklappe.	Konservative Therapie möglich <sup>1</sup>
B. Mittelhoch oder unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion der Einstichstelle</li> <li>- Infektion durch Gram-negative Stäbchen (Enterobacteriaceae) oder Gram-positive Stäbchen (<i>Propionibacterium</i>, <i>Corynebacterium</i>, <i>Bacillus</i>)</li> <li>- Bakteriämie bei nicht chirurgisch implantiertem ZVK</li> </ul>	Die Entfernung des Katheters wird in der Regel empfohlen, wobei in Spezialsituationen (vgl. Tabelle 3) eine konservative Therapie in Betracht gezogen werden kann.
C. Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht mehr verwendeter Katheter</li> <li>- Infektion durch <i>S. aureus</i> (transösophageale Echokardiographie empfohlen)</li> <li>- Infektionen durch <i>Candida</i> sp</li> <li>- Infektion des subkutanen Teils des Systems (Tunnel oder Port)</li> <li>- Patient mit prothetischer Herzklappe (transösophageale Echokardiographie empfohlen)</li> <li>- Metastatische Infektionen (Endokarditis, septische Embolien)</li> <li>- Schwere Sepsis oder septischer Schock</li> <li>- Thrombose des betroffenen Gefässes</li> <li>- Fehlendes klinisches Ansprechen der Infektion nach 72 Stunden konservativer Therapie (nach Ausschluss einer anderen Infektionsquelle)</li> <li>- Andere Infektionsformen, die in diesen Risikogruppen nicht aufgeführt wurden</li> </ul>	In allen Fällen wird die Entfernung des Katheters empfohlen

<sup>1</sup> Entfernung des Katheters, falls kein klinisches Ansprechen der Infektion nach 72 Stunden konservativer Therapie (nach Ausschluss einer anderen Infektionsquelle)

**Tabelle 3: Situationen, in welchen eine konservative Therapie von Infektionen bei chirurgisch implantierten Kathetern in Betracht gezogen werden kann, falls das Versagens- oder Komplikationsrisiko als mittelhoch oder unbekannt beurteilt wird**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Ende des Kathetereinsatzes und bald bevorstehende Katheterentfernung <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abschluss der Therapie</li> <li>· Terminaler Patient</li> </ul> </li> <li>Katheter unverzichtbar und neue Implantation kompliziert <ul style="list-style-type: none"> <li>· Pädiatrie</li> <li>· Hohes Blutungsrisiko (Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen)</li> <li>· Hohes operatives Komplikationsrisiko bei Vorliegen von Grundkrankheiten</li> <li>· Anatomische Probleme (thrombosierte Gefässe, Tumorinvasion, etc.)</li> </ul> </li> </ul>
---

Groshong-Katheter handelt, der aber in der Schweiz unseres Wissens wenig eingesetzt wird.

## Praktisches Vorgehen bei Infektion von chirurgisch implantierten Kathetern

Der Vergleich des Zeitintervalls vom Moment der Blutentnahme bis zur Feststellung eines Bakterienwachstums zwischen Kulturen, die durch den Katheter und solchen, die mittels peripherer Venenpunktion entnommen wurden, kann den Verdacht auf das Vorliegen einer Katheterinfektion bestätigen, ohne dass die Entfernung des Katheters notwendig ist. Das Belassen des Katheters ist bei Beachtung der oben erwähnten Einschränkungen und unter der Voraussetzung zulässig, dass dadurch das Komplikationsrisiko nicht erhöht wird. Falls in einer durch den Katheter entnommenen Blutkultur ein Erreger wächst, der auch als Kontamination betrachtet werden kann (z. B. Koagulase-negative Staphylokokken), sollte

eine zweite Kultur durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen.

Die wichtigsten Aspekte der konservativen Therapie von Katheterinfektionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die erste Massnahme ist die Risikobeurteilung der konservativen Therapie und - damit zusammenhängend - das Erkennen von Situationen in welchen die Entfernung des Katheters nach wie vor indiziert ist. Die Tabelle 2 enthält die wichtigsten Kriterien zur Risikobeurteilung. Erfolgt die Therapie konservativ, wird zusätzlich zum Antibiotikadepot eine systemische Antibiotikagabe empfohlen. Auch wenn das Risiko eines Therapieversagens für gewisse Infektionen schlecht einschätzbar ist, kann die konservative Therapie in gewissen Situationen vertretbar sein. Diese sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Persistenz von Fieber, Schüttelfrost oder positiven Blutkulturen nach 72 Stunden antibiotischer Therapie sind Indikationen für die Entfernung des Katheters. Der Erfolg der

konservativen Therapie sollte mittels Blutkulturen dokumentiert werden, die mehrere Tage nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden. Tritt nach Abschluss der Therapie ein Rezidiv mit dem bereits initial nachgewiesenen Mikroorganismus auf, stellt dies ebenfalls eine Indikation zur Entfernung des Katheters dar.

## Empfohlene Lektüre

- Carratala J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:282-289.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2002;51(RR-10):1-29.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-1272.

\*\*\*\*\*

# Extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL): Spitalhygienische Implikationen

Andreas Tietz, Basel, Patrick Francioli, Lausanne, Andreas F. Widmer, Basel

## Einführung

Die besondere Bedeutung von ESBL (im folgenden Text werden mit der Abkürzung sowohl das Enzym als auch ESBL-produzierende gramnegative Bakterien bezeichnet) liegt in einer - in Unkenntnis des Antibiogramms - häufig unwirksamen empirischen Antibiotikatherapie mit erhöhter Morbidität und Mortalität, verlängerter Hospitalisationsdauer und höheren Kosten (Patterson, *Chest* 2001;119:426, Masterton, *J Hosp Infect* 2003;55:1).

In der Spitalerpidemiologie bestehen grosse Unsicherheiten bezüglich optimaler Präventions- und Kontrollmassnahmen. Diese gliedern sich folgendermassen:

- "klassische" spitalhygienische Massnahmen
- Modifikationen im Antibiotikagebrauch
- Dekolonisation
- Massnahmen im Langzeitpflegebereich

## Epidemiologie

ESBL treten vor allem im Akutspital (z.B. Intensivpflege, Transplantationsmedizin) und im

Langzeitpflegebereich auf. Mehr als 15 Studien haben die Risikofaktoren für eine Kolonisation durch ESBL untersucht. Im Wesentlichen können zwei Hauptbetroffenengruppen unterschieden werden:

1. Schwerkranke Patienten im Akutpflegebereich. Hier sind die Hauptrisikofaktoren der Gebrauch von Antibiotika, ein hoher APACHE II oder SAPS score, ein zentraler Venenkatheter sowie multiple Operationen - allesamt Surrogatmarker für erhöhten pflegerischen Aufwand und somit ein höheres Risiko für Übertragungen. Wie bei Methicillin-resistentem *S. aureus* (MRSA) sind die Risikofaktoren für die Akquisition identisch mit denjenigen für eine Weitergabe des multiresistenten Keims. Diese Patienten akquirieren ESBL je nach Studie in median 10-17 Tagen nach Eintritt (Eveillard, *J Hosp Infect* 2001;47:116). Es sind aber auch Übertragungen bis zu 70 Tagen nach Spitaleintritt beschrieben worden.
2. Betagte Patienten aus Langzeitpflegeeinrichtungen, die ESBL meist im Urin aufweisen. Im Langzeitpflegebereich sind vor allem in den USA einige Arbeiten zur

ESBL-Prävalenz veröffentlicht worden. So waren in einer Prävalenzstudie 46% aller Bewohner eines Pflegeheims in Chicago mit ESBL kolonisiert (Wiener, *JAMA* 1999;281:517). Europäische oder schweizerische Daten zur Prävalenz in dieser Patientengruppe liegen nicht vor. In einer französischen Studie aus dem Jahr 1999 stammten 33 von 39 ESBL aus Pflegeheimen (Arpin, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3506).

Dass ESBL auch ausserhalb des Spitals auf dem Vormarsch sind, zeigt eine aktuelle Studie aus Spanien (Rodriguez-Bano, *J Clin Microbiol* 2004;42:1089). Hier wurden innerhalb von 16 Monaten *E. coli* mit ESBL bei 49 ambulanten Patienten isoliert, die die CDC-Kriterien für ausserhalb des Spitals erworben Infektionen erfüllten. Bei den Patienten handelte es sich meist um ältere Personen mit Urininfekten und wenig Begleiterkrankungen. 22% hatten einen Dauerkatheter und 57% rezidivierende Harnwegsinfekte. 67% der Patienten hatten in den zwei Monaten vor Präsentation ein Antibiotikum erhalten. 78% der Isolate waren Ciprofloxacin-resistent, 72% waren Co-Trimoxazol-resistent. Prädiktoren für das

Vorliegen von ESBL-*E. coli* waren - ähnlich wie bei hospitalisierten Patienten - höheres Alter, Diabetes, rezidivierende Harnwegsinfekte, Chinolongebrauch und eine Hospitalisation im vergangenen Jahr (multivariate Analyse).

## Übertragungswege

Es wurden mehr als 50 Studien durchgeführt, welche die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) oder andere molekulare Techniken zur Typisierung von ESBL verwenden. In fast allen Untersuchungen sind mehrere Klonstämme nachgewiesen worden. Dies ist Ausdruck der vorherrschenden Transmissionsmodi: direkte klonale Dissemination des multiresistenten Stamms oder Plasmidübertragung mit Selektion von polyklonalen Stämmen, oder beides.

Sowohl Oberflächen als auch Gegenstände aus der Patientenumgebung wurden als Infektionsquellen von ESBL dokumentiert. Allerdings beträgt die Überlebenszeit der meisten ESBL nur wenige Stunden, so dass Nachweise selten gelingen. Hier einige Beispiele für Infektherde aus der Umgebung:

- Ultraschallgels (Gaillot, J Clin Microbiol 1998;36:1357)
- Bronchoskope (Branger, J Hosp Infect 1997; 36:23)
- Glasthermometer für axilläre Temperaturmessung (Rogues, J Hosp Infect 2000;45:76)
- Kakerlaken (Cotton, J Hosp Infect 2000; 44:13)
- Künstliche Fingernägel (Gupta, Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:210)
- Flüssigseife (Szabó, J Clin Microbiol 1999; 37:4167)
- Lavabos (Hobson, J Hosp Infect 1996; 33:249)
- Säuglingsbadewannen (Eisen, J Clin Microbiol 1995;33:713)

Angestellte im Spital haben durch kontaminierte Hände und Kolonisation des Gastrointestinaltrakts nachweislich zu Ausbrüchen beigetragen (Hobson, J Hosp Infect 1996;33:249; French, J Clin Microbiol 1996;34:358). So wurde zum Beispiel durch fäkale Ausscheidung von ESBL-produzierenden *Salmonella spp.* bei Krankenschwestern zwei Ausbrüche auf pädiatrischen Abteilungen ausgelöst (Mhand, J Clin Microbiol 1999; 37:3769; Hammami, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:641). Dieses Setting scheint jedoch laut Literatur selten zu sein; meist gehen Epidemien von bereits kolonisierten Patienten aus und das Personal fungiert eher als Überträger denn als Quelle von Ausbrüchen.

Das Verhältnis Kolonisationen zu Infektionen mit ESBL wird mit mindestens 2:1 angegeben (Paterson DL, persönliche Mitteilung). Bei Epidemien auf Intensivstationen werden zwischen 30% und 70% der Kontaktpatienten kolonisiert. Mindestens 80% der Patienten mit einer Infektion hatten vorher nachweislich eine

intestinale Kolonisation. (Peña, Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53; Lucet, Clin Infect Dis 1999;29:1411). Einige Autoren geben die Kolonisationsdauer mit bis zu einem Jahr an. Bei einem Ausbruch im Universitätsspital Basel wurde bei 6 Trägern zwischen 68 und über 365 Tage lang ESBL-*E. coli* nachgewiesen (Witschi, et al., ICAAC 2001).

## Management

Hier lassen sich drei epidemiologische Szenarien unterscheiden, die unterschiedliche Strategien erfordern:

### Szenario 1: Neues Auftreten von sporadischen ESBL

Ausser der entstehenden Morbidität und Mortalität liegt die Hauptgefahr hier in einer nachfolgenden Endemizität bei weiterer Ausbreitung, welche vor allem Änderungen von gewohnten empirischen Antibiotikastrategien nach sich ziehen könnte. So sind z.B. 80% der ESBL-Produzenten Chinolon-resistent. Durch den plasmidvermittelten Übertragungsmodus besteht die Gefahr, dass andere gramnegative Spitalkeime das Enzym erwerben, wie *Pseudomonas spp.* und *Acinetobacter spp.*, mit den entsprechenden klinischen und epidemiologischen Folgen. Diese Situation kann mit geeigneten Massnahmen verhindert werden. So ist z.B. nach einem Ausbruch auf der Neugeborenenintensivstation des Universitätsspitals Basel und konsekutiver Einführung geeigneter Kontrollmassnahmen der involvierte Klebsiellen-Stamm nie wieder in unserer Institution nachgewiesen worden (Witschi A. et al., ICAAC 2001). Die Hauptpfeiler dieser Interventionen sind, analog zu MRSA-Epidemien:

- Kontaktisolation der kolonisierten oder infizierten Patienten, eventuell Kohortierung
- aktive Surveillance: Kontrollabstriche bei allen Kontaktpatienten
- Verbesserung der Händehygiene auf der betroffenen Abteilung
- Markierung der Krankenakte und Benachrichtigung von nachbehandelnden Institutionen
- Suche nach einer Umgebungsquelle mit geeigneten Mitteln, z.B. Oberflächenkulturen, Rektalabstriche beim Personal (bei ungenügender Kontrolle der Epidemie)
- Suspendierung kolonisierter Mitarbeiter
- Dekolonisationsmassnahmen (in Spezialfällen)

Die molekulare Typisierung von ESBL ist im Gegensatz zu anderen multiresistenten Erregern weniger hilfreich in der Aufarbeitung von Epidemien. Resistenzmutationen entstehen unter Umständen auf dem Chromosom und können daher nicht mittels PFGE unterschieden werden. Die Plasmidanalyse ist wegen der Instabilität der Plasmide auch nicht optimal. Bei Übertragung auf andere Spezies wird ein Umgebungsscreening sehr schwierig. So ist es

z.B. fast unmöglich, sämtliche gramnegative Bakterien aus einer Stuhlkultur auf ESBL zu untersuchen.

Auf Isolationsmassnahmen wird im Verlauf dieses Textes näher eingegangen.

### Szenario 2: Ausbrüche in Spitälern, in denen ESBL endemisch sind

Lucet beschreibt eine erfolgreiche Kontrolle in einem Spital mit endemischen ESBL (Lucet, Clin Infect Dis 1999;29:1411). Allein Bemühungen um Verbesserung der Händehygiene reichten hier nicht aus. Arbeitsroutinen in der Pflege wurden analysiert und auf Lücken in der Infektionsprävention untersucht, Patienten wurden isoliert bzw. kohortiert und Kontaktpatienten gescreent. Wichtig erschien auch hier die Benachrichtigung nachbehandelnder Abteilungen und Spitäler sowie die Markierung der Krankenakte.

Eine besondere Bedeutung kommt hier der antibiotischen Verschreibungspraxis zu.

Die Assoziation mit dem Gebrauch von bestimmten Antibiotikaklassen und dem Auftreten von ESBL wird allein schon aus der Pathophysiologie der Resistenzentwicklung deutlich. Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien mit verschiedenen Designs, die dies belegen (Dancer, J Antimicrob Chemother 2001;48:463; Paterson, Clin Infect Dis 2004;38:341). Vor allem der Einfluss der 3.-Generations-Cephalosporine auf die Rate an ESBL wurde untersucht. Mindestens 5 Studien fanden eine statistisch signifikante Assoziation. Bei drei weiteren Arbeiten fanden sich trotz kleinen Fallzahlen p-Werte von 0.05 und 0.10 (Paterson, Clin Infect Dis 2004;38:341).

Auch Interventionsstudien konnten dies bestätigen: Sowohl die Restriktion von 3GCS als auch aller Cephalosporine führte zu einem signifikanten Rückgang der ESBL-Rate (Rahal, JAMA 1998;280:1233; Patterson, Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:455).

Wird diese Hypothese weitergedacht, stellt sich die Frage, ob der Gebrauch von Kombinationen aus  $\beta$ -Lactamen und  $\beta$ -lactamase-Inhibitoren eine protektive Wirkung auf die Entwicklung der ESBL-Rate hat. Fall-Kontroll-Studien zeigten eine niedrigere Rate an ESBL nach Einführung Clavulanat-basierter Kombinationspräparate. Eine Substitution von 3GCS mit Piperacillin/Tazobactam wurde ebenfalls mit einer Senkung der ESBL-Rate assoziiert (Patterson, Chest 2001;119:426). Diese Befunde führten dazu, dass z.B. in einigen Spitalsystemen in USA und Grossbritannien weitestgehend auf die 3GCS Ceftriaxon und Ceftazidime verzichtet wird.

### Szenario 3: Pflegeeinrichtungen und Geriatriespitäler

Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass ca. 40% aller Patienten in Pflegeeinrichtungen innerhalb des letzten Monats Antibiotika verschrieben wurden (Nicolle LE. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:537-545). In diesen Einrichtungen existiert oft nur eine limitierte Infektionskontrolle, dies bei hohen

Raten an multimorbiden Patienten mit Inkontinenz und Dekubitalulcera (McNulty, J Hosp Infect 2003;55:119). In Chicago kamen 31 von 55 Patienten einer Epidemie mit ESBL-produzierenden *E. coli* und *K. pneumoniae* aus Pflegeheimen (Wiener, JAMA 1999;281:517). Risikofaktoren waren hier das Vorliegen eines Dekubitalulkus, einer perkutanen Ernährungssonde, ein schlechter funktionaler Status, sowie die vorherige Einnahme von Ciprofloxacin oder Co-Trimoxazol.

Auch wenn Kolonisationsraten in der Schweiz und Mitteleuropa sicher niedriger sind, stellen doch Pflegeheime ein wichtiges Reservoir an ESBL-Trägern dar. Ungefähr 10% aller Bewohner von Langzeitpflegeeinrichtungen werden mindestens einmal im Jahr hospitalisiert, und können somit zum Ausgangspunkt einer Epidemie werden. Andererseits können kolonisierte Spitalpatienten nach ihrer Verlegung eine Pflegeeinrichtung gegenüber multi-resistenten ESBL-Produzenten exponieren. Hier werden Übertragungen und Epidemien aber deutlich weniger beobachtet als im Spitalsetting, da die Frequenz der Übertragungsmöglichkeiten niedriger liegt (Mody, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:193; Bird, J Hosp Infect 1998;40:243). Eine prospektive Untersuchung aus Schottland verfolgte 38 ESBL-Träger, die vom Spital in eine Pflegeeinrichtung verlegt wurden und konnte keine Übertragung auf insgesamt 886 Kontaktpersonen feststellen (Bird, J Hosp Infect 1998; 40: 243). Im weiteren Sinne sollte eine Kolonisation mit ESBL keine Kontraindikation zur Verlegung in eine Pflegeeinrichtung sein und somit nicht zu verlängerter Hospitalisation führen.

Evidenzbasierte Richtlinien fehlen, was die international sehr unterschiedliche Handhabung von Präventionsmassnahmen erklärt.

So empfiehlt z.B. die niederländische Arbeitsgruppe für Infektionsprävention (WIP) keine Isolationsmassnahmen im Pflegeheim bzw. erwähnt ESBL in ihren Richtlinien gar nicht erst (www.wip.nl).

## Isolationsmassnahmen

Die Frage, ob die Durchsetzung von Isolations- und Kontrollmassnahmen von der nationalen Prävalenz abhängt, wird kontrovers beurteilt. In Kanada, wo sich Prävalenzraten für ESBL-produzierende *E. coli* und *K. pneumoniae* deutlich unter 5% bewegen, werden Patienten oft nur auf Intensivstationen isoliert und es wird explizit keine Dekolonisation und auch kein Umgebungsscreening empfohlen (www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/fs/esbl.pdf).

Die Polyklonalität von ESBL in dortigen Spitälern wird als Argument dafür angesehen, dass eine Antibiotikarestriktion in höherem Masse als Isolationsmassnahmen zu einer Kontrolle von Epidemien führen können - wobei Transmissionen von Plasmiden den gleichen Effekt hervorrufen können und durch

Isolationsmassnahmen zu verhindern wären. Die Ressourcen und Kosten für aktive Surveillance, Isolations- und Dekolonisationsmassnahmen sind nach Meinung kanadischer Spital-epidemiologen besser für die Implementierung von Routinemassnahmen (*standard precautions*) und Händehygiene geeignet.

Die meisten deutschen Universitätskliniken empfehlen bei ESBL-Kolonisation oder Infektion im Spital eine Kontaktisolation. Dekolonisationsmassnahmen, wenn überhaupt erwähnt, sollten nach Rücksprache mit dem Spitalhygieniker durchgeführt werden (z.B. Universitätskliniken Rostock, Tübingen).

Das deutsche Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt hier bei Einzelfällen "konsequente Kittel- und Handschuhpflege", patientenbezogene Anwendung von Pflegeutensilien sowie einen Eintrag in die Patientenakte (Witte, Bundesgesundheitsblatt 2003;46:881). Erst im Epidemiefall wird eine Kontaktisolation aller betroffenen Patienten empfohlen. Zu Dekolonisationsmassnahmen oder Massnahmen in Langzeitpflegeeinrichtungen äussert sich das RKI nicht.

Anders dagegen Hochprävalenzländer wie die USA oder Malaysia, die ungeachtet der Endemizität Kontaktisolation und aktive Surveillance in fast allen Settings empfehlen (Garner, Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53). Allerdings wird im Entwurf für eine Revision dieser Richtlinien in verschiedenen Textstellen einerseits generell Kontaktisolation, diese andererseits jedoch nur noch bei Nachweis von Übertragungen, übertragungsfördernden Risikokonstellationen und kolonisierten offenen Wunden empfohlen (Siegel, Draft: Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. www.hicpac.org). Die Bedeutung von Isolationsmassnahmen für die Reduktion von Kolonisationen oder Infektionen wird in einer französischen Arbeit deutlich. Hier konnte innerhalb eines Jahres lediglich durch Barrieremassnahmen und Händehygiene, d.h. ohne Antibiotikarestriktion, eine Reduktion der Inzidenz um 54,9% erreicht werden (Eveillard, J Hosp Infect 2001;47:116).

Für Langzeitpflegeeinrichtungen konnte in einer unpublizierten prospektiven Studie die Gleichwertigkeit von konsequenter Handschuhpflege gegenüber Kontaktisolation in Bezug auf die Akquisition von multiresistenten Mikroorganismen nachgewiesen werden (Trick, 4th Decennial Conference on Prevention of Healthcare-Associated Infections, Washington, DC 2000).

Obwohl Isolationsmassnahmen und aktive Surveillance im Zentrum jedes Berichtes über erfolgreiche Eindämmung von Epidemien stehen, unterliegen diese Studien den üblichen methodologischen Limitationen wie fehlende Kontrollgruppe, fehlende Unabhängigkeit der Interventionen und Beobachtungen sowie limitiertes *follow-up*.

Daher gibt es auch von der WHO in einem

*position paper* keine Empfehlung pro oder contra eine generelle Einführung von Isolationsmassnahmen für multiresistente Enterobacteriaceae; diesen Massnahmen wird ein klar bewiesener Nutzen allenfalls bei Hochrisikopatienten zugesprochen (Nicolle: Infection control programme to contain antimicrobial resistance, WHO 2001, www.who.int/emc/amrpdfs/Infection\_control\_programme\_to\_contain\_antimicrobial\_re.pdf).

Wenn Isolationsmassnahmen nach gegebener Indikation durchgeführt werden, so stellt sich die Frage nach Dauer und Kriterien für deren Aufhebung. Anders als bei MRSA gibt es keine Daten, die eine bestimmte Anzahl negativer Ganzkörperabstriche als Bedingung für das Ende einer Kontaktisolation unterstützen. Hier werden Erkenntnisse aus der MRSA-Epidemie extrapoliert - in unserer Institution werden kolonisierte Personen erst nach drei negativen Kontrollabstrichen (Rachen- und Rektalabstriche sowie alle vorher kolonisierte Körperstellen) als ESBL-frei deklariert und entisoliert.

Das Problem hierbei ist, dass es keine validierten Screeningprotokolle gibt und der Spontanverlauf der ESBL-Kolonisation bekannt ist. Kolonisierte Personen verlieren ESBL oft spontan im Mittel nach einigen Monaten, doch auch hier fehlen kontrollierte Studien. Die nachfolgenden Empfehlungen basieren auf dem aktuellen Wissenstand, sind aber in wesentlichen Belangen "nur" von Expertenmeinungen gestützt, da grundlegende Studienresultate (noch) nicht publiziert sind.

## Dekolonisation

Insbesondere die Dekolonisation ist zum aktuellen Zeitpunkt noch als experimentell zu betrachten, so dass sich die Empfehlung von fixen Schemata verbietet.

Intestinale und/oder pharyngeale Dekolonisationen wurden mit einer Reihe von Substanzen untersucht. Erythromycin hat sich hier als nicht erfolgversprechend erwiesen (De Champs, Intensive Care Med 1993;19:191; Decré, Clin Infect Dis 1998;27:834). Mässig erfolgreiche Interventionen sind bei Polymixin, Neomycin und Nalidixinsäure nachgewiesen worden (Brun-Buisson, Ann Intern Med 1989;110:873).

Colistin, Tobramycin sowie Norfloxacin wurden ebenfalls mit mässigem Erfolg angewendet (Taylor, J Hosp Infect 1991; 17:271; Paterson, Clin Infect Dis 2001;33:126). So waren z.B. im Rahmen einer Epidemie auf einer Lebertransplantationseinheit 3 von 5 Patienten 28 Tage nach Verabreichung von Norfloxacin wieder rektal kolonisiert (Paterson, Clin Infect Dis 2000;30:473). Allerdings kann diese Intervention in der Epidemie-Situation zur Suppression der intestinalen Bakterienbelastung beitragen und damit Transmissionen verhindern helfen.

Die Bedeutung von Fosfomycin für diese Indikation wurde bisher nicht untersucht, ist

aber potentiell interessant. Durch die orale Verabreichung und die kurze Einnahmedauer (Einmaldosis) eignet sich Fosfomycin hervorragend zur Therapie der unkomplizierten Cystitis mit *E. coli* (Schito, Int J Antimicrob Agents 2003;22:79). Fosfomycin erreicht hohe Konzentrationen im Urin; Resistenzen sind durch chromosomale Mutationen erworben und damit nicht auf andere Mikroorganismen übertragbar (Reeves, J Antimicrob Chemother 1994;34:853). Trotz jahrzehntelangem Gebrauch liegen die Empfindlichkeit auf Fosfomycin auch bei multiresistenten *E. coli* immer noch bei nahezu 100% (Alhambra, J Antimicrob Chemother 2004;53:1090; Ungheri, J Chemother 2002;14:237). Hier fehlen allerdings kontrollierte klinische Studien. Immerhin wird Fosfomycin jetzt auch in den USA bei Spezialfällen als *second-line* Therapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt propagiert (Hooton, Clin Infect Dis 2004;39:75).

Im Universitätsspital Basel wurden bisher drei Patienten mit Harnwegsinfekten erfolgreich mit Fosfomycin therapiert und somit gleichzeitig dekolonisiert.

In unserer eigenen Erfahrung verloren 21 von 40 auswertbaren Patienten "ihren" ESBL-Stamm, 14 (35%) davon allein im Rahmen der durchgeführten Antibiotikatherapie, 3 (7,5%) mit Antibiotika und zusätzlichen Dekolonisationsmassnahmen, und 4 (10%) ohne jede Intervention (Tietz, Widmer, unpublizierte Daten). Als Dekolonisationschema wurde meistens Ciprofloxacin und Neomycin peroral über 5 Tage verwendet. Die durchschnittliche Kolonisationsdauer betrug 93 Tage (Bandbreite: 9-268 Tage). Diese ist unabhängig von der Behandlung, der Lokalisation oder der beteiligten Bakterienspezies - jedoch scheint tendenziell ein unkomplizierter Harnwegsinfekt mit Quinolon-sensiblen *E. coli* am einfachsten eradizierbar zu sein. Die Erfolgsrate bei den Patienten, mit denen ein Dekolonisationsversuch unternommen wurde, lag bei 50% (3 von 6). Von 28 Patienten, die resistenzgerecht antibiotisch behandelt wurden, wurden 16 (57%) ESBL-frei. Damit ist eine wirksame

Antibiotikatherapie wahrscheinlich wichtiger als unvalidierte und als experimentell zu bezeichnende Dekolonisationsmassnahmen. Werden diese bei Persistenz des Mikroorganismus nach Antibiotikatherapie unternommen, empfiehlt sich vorherige Rücksprache mit einem spitalhygienischen Zentrum. Von unkontrolliertem Gebrauch vor allem der Fluoroquinolone ist wegen potentieller Resistenzentwicklungen abzuraten.

## Schlussfolgerungen

Konklusionen in Form von Richtlinien lassen sich aufgrund der spärlichen Datenlage nicht ableiten. Wir haben einige Empfehlungen in Tabelle 1 zusammengefasst. Dabei gelten folgende Grundsätze:

- mikrobiologische Identifikation von Risikopatienten nach *state of the art* (ein Artikel zu diesem Thema in einem zukünftigen *Swiss-NOSO*-Bulletin ist vorgesehen)

- bei Infektionen wirksame Antibiotikatherapie nach Resistenzprüfung, in der Regel mit Carbapenemen
- Kontaktisolation von kolonisierten oder infizierten Patienten (unabhängig von Kontinenzgrad, Urinkatheterpräsenz, Standort oder epidemiologischem Szenario)
- Reduktion des Antibiotikagebrauchs, besonders der 3.-Generations-Cephalosporine, wenn ESBL endemisch sind
- Dekolonisationsversuche werden zur Zeit noch als experimentell betrachtet, können aber in bestimmten Settings sinnvoll sein, Hier empfiehlt sich immer Rücksprache mit einem spitalhygienischem Kompetenzzentrum.

\*\*\*\*\*

**Tabelle 1: Empfohlene spitalhygienische Massnahmen bei ESBL-Nachweis in Abhängigkeit von Setting und epidemiologischem Szenario)**

Setting/Szenario	Kontaktisolation	aktive Surveillance (=Screening von Mitpatienten)*	"flagging" (=Markierung der Krankenakte) und Benachrichtigung von Folgeinstitutionen	Umgebungs-abklärung (=Personal, Oberflächen**)	Antibiotika-restriktion***
Aporadisches Auftreten von ESBL	Ja	Nein**	Ja	Nein	Nein
ESBL endemisch	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Epidemien mit ESBL	Ja	Ja	Ja	bei ungenügender Kontrolle	Ja
Pflegeheim	Nein	bei outbreaks	Ja	bei outbreaks	Je nach Setting

\*Rachen, und Rektalabstriche, Urin, Wunden

\*\*in bestimmten Settings auch ausserhalb von outbreaks indiziert, z.B. Säuglingsstationen, ICUs etc.

\*\*\*auch abhängig von der spezifischen örtlichen Resistenzentwicklung

### Swiss-NOSO

wird dreimonatlich mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) und der Schweizerischen Gesellschaft der Infektiologie (SGInf) veröffentlicht.

### Redaktion

Enos Bernasconi (Lugano), Karim Boubaker (BAG), Patrick Francioli (Lausanne), Kathrin Mühlemann (Bern), Didier Pittet (Genf), Pierre-Alain Raeber (BAG), Christian Ruef (Zürich), Hugo Sax (Genf), Nicolas Troillet (Sion), Andreas F. Widmer (Basel)

### Edition

ZoOm Créations (Lutry)

### Korrespondenzadresse

Dr Hugo Sax, SPCI, Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue Micheli-du-Crest 24, 1211 Genève 14

### Internet

<http://www.swiss-noso.ch>

Swiss-NOSO kontrolliert die publizierten Texte sehr sorgfältig, um sicherzustellen, dass die Auswahl und Dosierung von Medikamenten und andren Produkten zur Zeit der Publikation mit den offiziellen Empfehlungen und Geflogenheiten übereinstimmen. Aufgrund des Fortschritts in der Forschung und dem Stand der Wissenschaft, und eventuellen Veränderungen von Reglementen, lehnt Swiss-NOSO jede Verantwortung für die eventuellen Konsequenzen im Zusammenhang mit Fehlern in der Dosierung oder Anwendung von Medikamenten oder andren Produkten ab.