

Praktisches Management nach Exposition gegenüber biologischen Flüssigkeiten (II)

Frédéric Zysset, Patrick Francioli, Lausanne; Carlo Colombo, Christian Ruef, Zürich

Screening bezüglich Hepatitis B-Virus (HBV) beim Indexpatienten

Falls die verletzte Person gegen HBV geimpft ist und ein Impfschutz mit einem in der Vergangenheit nachgewiesenen Antikörpertiter des Anti-HBs (aHBs) von mindestens 100 UI/L, bzw. mit einem aHBs von > 10 UI/L zum Zeitpunkt des Unfalls oder in den dem Unfall vorausgehenden 12 Monaten besteht, ist das Screening bezüglich einer Hepatitis B-Virusinfektion beim Indexpatienten nicht indiziert. Diese Untersuchung ist ebenfalls nicht notwendig, wenn beim Indexpatienten ein Status nach Hepatitis B-Virusinfektion vorliegt.

Falls die exponierte Person nicht durch Impfung gegen Hepatitis B geschützt ist, oder falls bei ihr eine chronische Hepatitis B mit dem entsprechenden Risiko einer Superinfektion mit dem Hepatitis D-Virus besteht, sollten beim Indexpatienten die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: HBs-Antigen (HBs-Ag), Anti-HBc-Antikörper (aHBc), Anti-HBs-Antikörper (aHBs). Falls beim Indexpatienten eine aktive Hepatitis B diagnostiziert wird, sollte auch nach dem Delta-Antigen (Hepatitis D) gesucht werden. Liegt eine Exposition gegenüber einer Delta-Hepatitis vor, muss berücksichtigt werden, dass diese Infektion immer als Ko-Infektion mit einer Hepatitis B vorkommt. Somit ist die Abklärung bezüglich Hepatitis D unnötig, falls keine Hepatitis B-Virus-Infektion vorliegt.

Das Infektionsrisiko wird wie folgt beurteilt:

- Relevant, falls Indexpatient HBs-Ag positiv
- Gering, falls HBs-Ag negativ, aHBc positiv, gleichzeitig aHBs negativ
- Nicht vorhanden, falls aHBs beim Exponierten > 10 UI/L und HBs-Ag negativ

Falls der Serostatus bezüglich aHBs des Exponierten aber Geimpften zum Zeitpunkt der Exposition nicht bekannt ist, sollte diese Untersuchung mit einiger Dringlichkeit durchgeführt werden, sodass das Ergebnis spätestens 48 Stunden nach Exposition vorliegt. Parallel dazu sollte das HBs-Ag des Indexpatienten bestimmt werden. Falls der Anti-HBs-Antikörpertiter weniger als 100 UI/L beträgt, ist eine einzelne Impfdosis im Sinne eines Rappel notwendig. Ist der Indexpatient infektiös und der aHBs-Titer der exponierten Person < 10 UI/L, ist die Indikation für die Gabe von spezifischen

Immunglobulinen (HBIG) gegeben. Serologische Nachkontrollen bezüglich Hepatitis B (HBs-Ag und aHBc) sind indiziert. In den ersten 4 Monaten nach Gabe von HBIG können keine Schlussfolgerungen aus der Nachweisbarkeit von Anti-HBs-Antikörpern gezogen werden. Deshalb sollte die Wirksamkeit der Impfung nach 4 bis 6 Monaten überprüft werden.

Handelt es sich bei der exponierten Person um einen bekannten ‚non-responder‘ (aHBs < 10 UI/L) auf die Hepatitis B-Impfung, sollte der HBs-Antigen-Status des Indexpatienten rasch (innerhalb 24 Stunden nach Exposition) bestimmt werden. Ergibt diese Untersuchung ein positives Resultat, sollte bei der exponierten Person die aktive Immunisierung mit einer Einzeldosis zusammen mit der passiven Immunisierung (1 Dosis sofort nach Exposition gefolgt von einer zweiten Dosis 1 Monat später) durchgeführt werden. Nachkontrollen bezüglich HBs-Ag und aHBc-Antikörpern sind indiziert.

Ist die exponierte Person nicht gegen Hepatitis B geimpft, sollten die Serologien (mindestens HBs-Ag) beim Indexpatienten notfallmässig (innert 24 Stunden) durchgeführt werden. Ist der Indexpatient infektiös, wird die Impfung sofort eingeleitet und die spezifischen Hepatitis B Immunglobuline an einer anderen Körperstelle (ventroglutäal) appliziert. Nachkontrollen bezüglich HBs-Ag und aHBc-Antikörpern werden bei der exponierten Person durchgeführt.

Die spezifischen Immunglobuline (HBIG) müssen in diesen Fällen rasch, das heisst möglichst innerhalb 24 Stunden nach Exposition, spätestens aber nach 72 Stunden intramuskulär appliziert werden. Beträgt das Intervall zwischen Exposition und Gabe von HBIG mehr als 7 Tage, ist diese Massnahme wahrscheinlich unwirksam. Wird HBIG appliziert, ist der aHBs-Titer während 4 Monaten nach Gabe dieser Immunglobuline nicht interpretierbar.

Screening bezüglich Hepatitis C-Virus (HCV) beim Indexpatienten

Infektionen durch das Hepatitis C Virus sind in der Schweizer Bevölkerung unabhängig vom Alter relativ häufig. Oft werden die Risikofaktoren, die im Einzelfall zur Auslösung dieser Infektionen führen, nicht definitiv eruiert. Es ist daher notwendig, nach

Editorial

Die Artikel in diesem Bulletin erinnern uns daran, dass medizinische Handlungen mit einem Infektionsrisiko behaftet sind, welches sowohl die Empfänger solcher Handlungen als auch die Ausführenden betrifft. Die behandelten Themen, sei es die durch biologische Flüssigkeiten übertragenen Viren oder die mikrobiologische Qualität des Dialysierwassers, demonstrieren auch, dass das Reservoir der Infektionserreger nicht unbedingt im Spital ansässig sein muss. Tatsächlich sind zahlreiche Mikroorganismen auch bei Personen ohne Kontakt mit Gesundheitseinrichtungen oder in der Umgebung ausserhalb des Spitals prävalent und werden bei zahlreichen Gelegenheiten in das Spitalmilieu importiert, ohne dass diese Quelle entfernt werden kann. Diese Infektionserreger bilden zudem innerhalb des Spitals eine grössere Gefahr, weil sie von den zahlreichen Eintrittspforten profitieren. Dazu gehören zum Beispiel „Unfällen“ während der Betreuung der Patienten oder die Praxis der Hämodialyse. Solche Aktivitäten müssen deshalb von spezifischen Vorsichtsmassnahmen begleitet sein, inklusive einem Notfalldispositiv zur sekundären Prophylaxe falls die primären Vorsichtsmassnahmen versagt haben. Der Beitrag von F. Zysset und Kollegen, die zweite und letzte Folge der Serie zur Exposition mit biologischen Flüssigkeiten, leistet einen detaillierten Beitrag zum Thema. Über die Hepatitis B Impfung und die Hygienestandardmassnahmen hinaus, wird auf praktische Art das Prozedere anlässlich einer signifikanten Exposition dargestellt unter Berücksichtigung der neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet, wie zum Beispiel die frühe Therapie nach einer Hepatitis C Virus Übertragung. Der Artikel von K. Boubaker leitet eine Serie von Artikeln ein zum Thema der Infektionsprävention anlässlich der Dialyse, welche in Zusammenarbeit mit Nephrologen verfasst und im Swiss-Noso Bulletin publiziert werden wird. Der erste Beitrag befasst sich mit den Richtlinien und Risiken einer mikrobiologischen Kontamination des Dialysierwassers. Er illustriert die grosse Komplexität, welche bestimmten medizinischen Praktiken anhaftet, und die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegenden und Technikern mit dem Ziel, den Patienten die neusten Fortschritte der Medizin zugute kommen zu lassen unter der Garantie der bestmöglichen Sicherheit.

N. Troillet, K. Muehlman

Weitere Artikeln

Infektion in der Hämodialyse (I) 13

jeder Exposition, die ein potenzielles Risiko darstellt, serologisch eine HCV-Infektion auszuschliessen. Da zurzeit keine Postexpositionsprophylaxe empfohlen werden kann, muss diese serologische Untersuchung nicht notfallmässig durchgeführt werden. Der qualitative Nachweis des HCV-core Antigens mittels Enzym-Immunoassay (EIA) kann von klinischem Interesse sein, da dieser relativ günstige Test die Infektion bereits mehrere Wochen vor der Serokonversion nachweisen kann (J Clin Microbiol 2001; 39:3110-4). Dieser Test ist aber zurzeit nur in einigen wenigen Labors in der Schweiz verfügbar.

Ist die HCV-Serologie beim Indexpatienten negativ und weist dieser im Laufe der der Exposition vorausgehenden 6 Monate keine relevante Risikoanamnese auf - diese umfasst im wesentlichen die Anamnese eines intravenösen Drogenkonsums bzw. die Dialysebehandlung - erübrigen sich weitere serologische Nachkontrollen bei der verletzten Person. Ist die HCV-Serologie grenzwertig, der Western Blot aber positiv, sollte beim Indexpatient eine Nachkontrolle durchgeführt werden. Diese muss aber nicht zum Zeitpunkt der Exposition stattfinden. Unter diesen Umständen muss aber die HCV-Serologie beim Verletzten nachkontrolliert werden (vgl. spätere Abschnitte).

Neugeborene als Indexpatienten

Handelt es sich beim Indexpatienten um ein Früh- oder Neugeborenes, sollten Anamnese und serologische Untersuchungen bei der Mutter durchgeführt werden. Wurde diese während der Schwangerschaft bezüglich HCV untersucht und weist sie anamnestisch keine Risikofaktoren auf, sind weitere serologische Untersuchungen nicht sinnvoll.

Indexpatient verstorben

Ist der Indexpatient verstorben, sind folgende Massnahmen sinnvoll:

- Suche nach Risikofaktoren und früher durchgeführten serologischen Untersuchungen in den verfügbaren Krankengeschichten
- Falls möglich, Einholen von zusätzlichen Informationen bei der Familie und behandelnden Ärzten
- Suche nach allfällig noch existierenden

Blutproben, die für eine serologische Untersuchung noch verwendet werden könnten

- Unter Umständen können postmortal entnommene Blutproben für serologische Untersuchungen verwendet werden. Obwohl die Aussagekraft der Ergebnisse aus solchen Proben möglicherweise etwas eingeschränkt ist, könnten sie doch Anhaltspunkte für das weitere Vorgehen geben. Serologische Nachkontrollen des Verletzten sind aber auf jeden Fall vorzusehen.

Situationen, bei denen mehrere Indexpatienten möglich sind

Kann der Indexpatient nicht eindeutig identifiziert werden und kommen mehrere Patienten dafür in Frage, ist eine serologische Untersuchung sämtlicher dieser Personen unter Umständen nicht praktikabel. Das Prozedere wird unter diesen Umständen durch die Zahl der möglicherweise als Indexpatienten implizierten Personen bestimmt (Tabelle 7).

Situationen mit unmöglicher Identifikation des Indexpatienten

Kann der potenzielle Indexpatient nicht eruiert werden, können die folgenden Fragen für die Entscheidung über das weitere Prozedere von Nutzen sein:

- Ist das verletzende Objekt bekannt und ist es sichtbar mit Blut kontaminiert?
- Wie gross ist das Uebertragungsrisiko als Folge der Exposition, falls der Indexpatient infektiös wäre?
- Wie gross ist die Wahrscheinlichkeit, dass HIV-haltiges Blut bei dieser Exposition involviert war?
- Nach einer Verletzung mit einer Hohlnadel sollte die Nadelart (Kalibergrösse), deren übliche Anwendung im medizinischen Alltag bzw. die Wahrscheinlichkeit, dass sie für den intravenösen Konsum von Drogen verwendet wurde, eruiert werden. Manchmal ist Letzteres durch ergänzende Hinweise, Drogenresten etc. möglich.
- Welches ist das kürzeste Intervall zwischen der

Verwendung des verletzenden Objektes und der Exposition?

Ausser bei Vorliegen eines signifikanten Risikos für das Vorliegen einer HIV-Infektion in Zusammenhang mit dem verletzenden Objekt bzw. den Umständen, ist die Indikation für eine HIV-PEP nicht gegeben. Fehlt bei der exponierten Person die Immunität gegen HBV, müssen die entsprechenden Präventionsmassnahmen ergriffen werden. Diese werden durch die entsprechenden serologischen Nachkontrollen ergänzt, welche auch die Nachkontrollen bezüglich HIV und HCV umfassen.

Verspätete Meldung der Exposition

Wird die Exposition erst mit Verspätung gemeldet, sollte trotzdem der Versuch unternommen werden, den Indexpatienten ausfindig zu machen. Gelingt dies und kann dieser problemlos serologisch untersucht werden (noch hospitalisierte Patienten), ist das weitere Vorgehen mit demjenigen identisch, welches bei sofortiger Meldung der Exposition angewendet wird. Die anzuwendenden Prophylaxemassnahmen hängen von der Wirksamkeit der möglichen Therapie unter Berücksichtigung der Zeitverzögerung ab. Liegt der Unfall bereits mehr als eine Woche zurück, ist die Verzögerung bereits für sämtliche möglichen Prophylaxemassnahmen zu lang. Unter diesen Umständen kann die Suche nach allenfalls in Labors existierenden Serologien der verletzten Person aus der Zeit vor der Exposition empfehlenswert sein. Diese Proben könnten als Ausgangswerte für die Interpretation von Serologien nach dem Unfall gute Dienste leisten, da damit allenfalls eine Serokonversion bzw. eine vorbestehende Infektion dokumentiert werden könnte. Liegt die Exposition mehr als 3 Monate zurück, genügt es, die älteren Proben vorerst aufzubewahren. Ergeben die Nachkontrollen eine Serokonversion, sollten ergänzende Informationen über den Indexpatienten eingeholt werden.

Kann trotz Abklärungen der Indexpatient nicht identifiziert werden, sollten alle erhobenen Informationen in der Krankengeschichte der exponierten Person festgehalten werden und diese Person serologisch nachkontrolliert werden.

Exposition des Indexpatienten gegenüber Blut des Verletzten während des Unfalls

Anlässlich jeden Unfalls muss beurteilt werden, ob der Indexpatient möglicherweise mit Blut des Verletzten in Kontakt kam. Ist dies der Fall, muss der Patient darüber informiert werden und es kommen dieselben Massnahmen zur Anwendung wie dies beim Verletzten der Fall ist (Anamnese und serologische Untersuchung des Verletzten, Prävention der Hepatitis B sowie serologische Nachkontrollen diesbezüglich, falls indiziert).

Screening bezüglich HIV, HBV und HCV beim Verletzten nach dem Unfall

Wird die Anamnese als zuverlässig beurteilt, dass der Verletzte in den vergangenen 6 Monaten vor der Verletzung keine Risiken erlebte und sind die Screeninguntersuchungen negativ, besteht keine Indikation für weitere serologische Untersuchungen. In allen anderen Fällen sind sequenzielle Screeninguntersuchungen in Betracht zu ziehen. Diese dürfen nur mit der Einwilligung des Verletzten durchgeführt werden.

Tabelle 7. Vorgehen, falls mehrere Personen als Indexpatienten in Frage kommen

Anzahl Patienten	Vorgeschlagenes Prozedere
2-3	Exposition abklären und Serologien durchführen, wie wenn jeder der involvierten Patienten der Indexpatient wäre
4-5	<ul style="list-style-type: none"> - Anamnese bei jedem Indexpatienten erheben und die Exposition abklären, wie wenn jeder der Patienten der Indexpatient wäre - HIV-Serologie bei jedem Patienten (notfallmässig bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren) werden, bzw. sollte das HBs-Antigen bei den möglichen Indexpatienten bestimmt werden. Der Exponierte sollte geimpft werden. Serologische Nachkontrollen der exponierten Person sind notwendig, falls die möglichen Indexpatienten diesbezüglich nicht untersucht wurden, bzw. falls bei einer dieser Personen eine HBV-Infektion festgestellt wurde - Serologische Nachkontrollen bezüglich HCV bei der exponierten Person
> 5	<ul style="list-style-type: none"> - Abklären, ob unter den möglichen Indexpatienten Personen eruiert werden können, welche ein Uebertragungsrisiko aufweisen - Information bei den behandelnden Ärzten über das Vorliegen von Risikofaktoren einholen. Die behandelnden Ärzte sollten die Anamnese bei Personen mit entsprechendem Verdacht in diese Richtung ergänzen. - Patienten mit einer Risikoanamnese bezüglich HIV sollten notfallmässig getestet werden - Die Indikationsstellung zur PEP beim Verletzten basiert auf der Risikoeinschätzung bezüglich der Exposition und der Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion unter den möglichen Indexpatienten. - Ist die verletzte Person gegenüber HBV nicht immun, werden die üblichen Präventionsmassnahmen ergriffen. Die serologische Nachkontrolle ist entsprechend vorzusehen. - Die Nachkontrolle der exponierten Person sollte auch HCV umfassen.

Ist die Screeninguntersuchung zwar nicht indiziert, verlangt der Verletzte aber trotz entsprechender Information solche Kontrolluntersuchungen, kann diesem Wunsch stattgegeben werden. Unter diesen Umständen könnte man, falls der Verletzte damit einverstanden ist, die Kontrolle nach 3 Monaten auslassen. Zum Zeitpunkt des Unfalles genügt es, ein Serumröhrchen abzunehmen, welches aufbewahrt wird, bis die serologischen Kontrollen abgeschlossen sind. Dieses Serumröhrchen wird nur untersucht, wenn ein im Laufe der Nachkontrollen durchgeführter Test sich als positiv herausstellt. Ist das Labor nicht in der Lage, Serum aufzubewahren, sollte auch die erste Probe untersucht werden. Bezüglich der HCV-Infektion sollte als Basisuntersuchung die ALT zum Zeitpunkt des Unfalles bestimmt werden. Die vorzeitige Untersuchung bezüglich einer neuen HCV-Infektion ist dann von Interesse, wenn eine Therapie zum Verschwinden der Virämie bei einer wesentlichen Zahl der betroffenen Fälle führen würde. Sowohl für die HIV-Infektion als auch für HCV-Infektion kann die systematische qualitative Bestimmung des Antigens mittels EIA (P 24-Antigen bzw. HCV core-Antigen) insofern von Interesse sein, als diese Tests relativ günstig sind und die Diagnose einer Infektion bereits mehrere Wochen vor der Serokonversion damit gestellt werden kann. Die Tabelle 8 fasst die zum Zeitpunkt 3 Monate bzw. 6 Monate nach Verletzung sinnvollen Untersuchungen zusammen. Die Wiederholung der ALT-Bestimmung 2 Monate nach Exposition kann Hinweise für ein vorzeitiges Screening betreffend HCV-Infektion liefern, wiederum einigies vor der zu erwartenden Serokonversion.

Deuten Symptome auf eine Infektion hin, können auch zwischen den üblichen Intervallen diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden. Hingegen sollte man vermeiden, solche Untersuchungen rein zur Beruhigung des Verletzten durchzuführen, da sie eine Infektion nicht mit absoluter Sicherheit ausschliessen können und damit der exponierten Person möglicherweise eine falsche Sicherheit liefern. Auch ein grenzwertiger HIV-Test kann schwierig zu interpretieren sein und damit neue Probleme verursachen. Ist das Infektionsrisiko gering, kann eine einzelne serologische Kontrolle nach 6 Monaten neben der Aufbewahrung eines Serumröhrchens, welches zum Zeitpunkt des Unfalles abgenommen wurde, ausreichend sein.

Tetanus-Prävention

Auch wenn Verletzungen im Spital ein geringes Risiko bezüglich der Übertragung von Tetanus mit sich bringen, sind solche Verletzungen eine Gelegenheit, den Impfschutz diesbezüglich zu aktualisieren (Basisimpfung, falls diese noch nie durchgeführt wurde, bzw. Rappel, falls die

Tabelle 8. Screeninguntersuchungen beim Verletzten

Screening	Durchzuführende Untersuchung
HBV	HbsAG, AHbC (nur indiziert, falls der Verletzte nicht gegen Hepatitis B immun)
HCV	HCV-Serologie (zusätzlich p24-Antigen, HCV core-Antigen, qualitativ) und ALT, HCV PCR, falls ALT erhöht
HIV	HIV-Test (zusätzlich p24-Antigen, qualitativ)

vorausgehende letzte Injektion 10 Jahre oder mehr zurückliegt). Der Impfstoff diTE ist vorzuziehen, damit gleichzeitig auch eine Immunität gegen die Diphtherie induziert bzw. aufrechterhalten werden kann.

Rekapitulation allgemeiner Präventionsmassnahmen in Zusammenhang mit einem Unfall

Die Betreuung des Verletzten sollte auch darauf hinzielen, dass neue Unfälle vermieden werden können. Somit muss dem Unfallablauf und dem möglicherweise mangelhaften Einhalten von Schutzmassnahmen Aufmerksamkeit geschenkt werden (vergleiche Tabelle 9).

Allgemeine Präventionsmassnahmen (auf Niveau der Spitalabteilungen, der Labors, etc)

Um das Auftreten von Unfällen bei anderen Mitarbeitern im Spital zu vermeiden, ist es notwendig, die Angemessenheit der Pflegeabläufe, der verwendeten Materialien in Bezug auf die üblichen Präventionsmassnahmen zu überprüfen. Dies sollte insbesondere in denjenigen Abteilungen oder Bereichen durchgeführt werden, in welchen sich ein Unfall ereignet hat. Diese Massnahmen sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Ereignen sich Unfälle nach einem bestimmten Muster oder auf unübliche Art und Weise, müssen die angewandten Abläufe und Verhaltensmassnahmen überdacht werden, auch wenn diese a priori nicht unbedingt in die anerkannten Präventionskategorien fallen.

Die PEP (Postexpositionsprophylaxe)

Es handelt sich um eine Behandlung, die üblicherweise den Einsatz von 3 antiretroviralen Medikamenten umfasst. Diese reduzieren bei raschem Einsatz das Risiko der HIV-Infektion signifikant. Einzig die Wirksamkeit von AZT als PEP ist gut dokumentiert. Die Behandlung mit AZT über 4 Wochen führt zu einer Reduktion des Infektionsrisikos von ca. 70 %. Es gibt keine ausreichenden Studien, die die Wirksamkeit der Kombinationstherapien dokumentieren, ebensowenig gibt es Studien, welche die PEP über eine kürzere Dauer als wirksam belegen. Aus verschiedenen Überlegungen kann geschlossen werden, dass eine Dreier-Kombinationstherapie wahrscheinlich wirksamer ist als die Monotherapie.

Das Risiko für schwere Nebenwirkungen dieser Medikamente ist gering, existiert aber und gewisse Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Übelkeit etc.) sind häufig. Daraus folgt, dass die Risiken und Nutzen dieser Therapie bei jeder Indikation gegeneinander abgewogen werden müssen. Dabei muss das Unfallrisiko berücksichtigt werden (Art der Verletzung, Vorhandensein von Blut, Risiko, dass das Material HIV enthält, Verzögerung zwischen Kontamination des Instrumentes und Verletzung, Ausmass der Virämie beim Index-Patienten) sowie auch andere Aspekte wie z.B. das Vorliegen einer Schwangerschaft, die Verwendung weiterer Medikamente durch den Verletzten (Interaktionen, Potenzierung von Nebenwirkungen). Ist eine Schwangerschaft möglich, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Bei dieser wichtigen Entscheidung muss auf jeden Fall die Meinung des Verletzten bezüglich der Indikation zur Therapie mitberücksichtigt werden. Falls sich der Verletzte für eine PEP ausspricht, wird diese im Prinzip angeboten, auch wenn die Fakten an und für sich gegen eine Indikation sprechen

würden. In Fällen, in denen das Risiko wirklich vernachlässigbar erscheint, kann es sinnvoll sein, eine Zweitmeinung durch einen Experten einzuholen, um allenfalls auf diese Weise den Verletzten von der Unnötigkeit der PEP zu überzeugen. Dies sollte insbesondere dann versucht werden, wenn die Behandlungsrisiken als wesentlich höher als der zu erwartende Nutzen eingeschätzt werden.

Falls es dem Verletzten nicht gelingt, sich zu einer Entscheidung bezüglich der Durchführung der PEP durchzuringen, kann es hilfreich sein, ihm vorzuschlagen, die PEP zu beginnen und in Ruhe über eine allfällige Fortsetzung bzw. den Abbruch nachzudenken. Dasselbe Vorgehen kann dann sinnvoll sein, wenn es nicht gelingt, die Unfallumstände zum Zeitpunkt der Entscheidung über eine PEP zu klären (Indexpatient unter Narkose, Informationen von Dritten momentan nicht verfügbar, notfallmässiger HIV-Test nicht durchführbar etc.).

Situationen, in welchen eine PEP erwogen werden sollte, sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 9. Individuelle Präventionsmassnahmen bezüglich der Exposition gegenüber biologischen Flüssigkeiten

- Verwendung von Handschuhen für Handlungen mit einem Verletzungs- oder Spritzerrisiko
- Tragen von Schutzmasken bzw. Schutzbrillen bei Spritzerrisiko
- Vermeiden des zweihändigen Wiederaufsetzens der Schutzhülle (Recapping)
- Adäquate Verwendung des Materials
- Verwendung von Nadelentsorgungsbehältern am Krankenbett
- Verwendung einer Pinzette, um Butterflys in einen Nadelentsorgungsbehälter zu entsorgen
- Nadelentsorgungsbehälter nicht zu stark füllen
- Impfung des Personals, insbesondere gegen Hepatitis B
- Weitere Massnahmen, die anerkannterweise zur Reduktion des Unfallrisikos beitragen

Tabelle 10. Allgemeine Präventionsmassnahmen betreffend die Exposition gegenüber biologischen Flüssigkeiten

- Verwendung von geeignetem Material
- Geeignete Art und Weise, mit diesem Material umzugehen
- Geeignete Entsorgungsprozedere für die Entsorgung dieses Materials
- Verfügbarkeit von Nadelentsorgungsbehältern
- Bestehen von Empfehlungen für die Verwendung anderer Präventionsmittel (Handschuhe, Masken, Schutzbrillen, Überschürzen)
- Angemessene Protokolle zur Impfung des Personals
- Angemessene Protokolle zur Betreuung von Personen nach Exposition gegenüber biologischen Flüssigkeiten
- Abklärung weiterer Umstände bzw. Schutzmassnahmen, welche zur Vermeidung des Unfalles hätten beitragen können

Tabelle 11. Situationen mit möglicher HIV-Exposition, bei denen eine PEP erwogen werden sollte

- Perkutane Verletzungen
- Exposition von Schleimhäuten oder verletzter Haut
- Exposition mit verlängerter Kontaktzeit und Mitbeteiligung einer grösseren Fläche intakter Haut
- Unfall mit Exposition gegenüber Aerosol oder direktem Kontakt mit HIV-Virus in konzentrierter Form in einem Forschungslabor

Beginn der Behandlung

Die PEP muss so rasch wie möglich begonnen werden, da jede Stunde, die seit dem Unfall vergeht, ihre Wirksamkeit reduziert. Eine erst 36 Stunden nach dem Unfall begonnene PEP ist wahrscheinlich nicht mehr wirksam. Die Behandlung wird trotzdem begonnen, falls es sich um Expositionen mit hohem Risiko handelt. Um die PEP rasch beginnen zu können, müssen die üblicherweise eingesetzten Medikamente unmittelbar verfügbar sein und an Orten im Spital gelagert sein, die den Personen bekannt sind, die sich notfallmässig um die PEP kümmern müssen. Liegt beim Indexpatienten eine bekannte HIV-Infektion vor, oder weist dieser Patient ein sehr hohes HIV-Infektionsrisiko auf, wird die PEP sofort begonnen. Ist der Verdacht bezüglich HIV-Infektion gering oder mässig, soll ein HIV-Test notfallmässig durchgeführt werden und die Entscheidung bezüglich der Durchführung einer PEP von diesem Resultat abhängig gemacht werden. Die verletzte Person muss für die entsprechende Information erreichbar sein und in der Lage sein, die PEP, sobald das Resultat vorliegt, beginnen zu können. Falls der HIV-Test nicht notfallmässig durchgeführt werden kann, oder falls weitere Untersuchungen vorgesehen sind (HIV PCR), wird die PEP sofort begonnen und später nach Eintreffen eines negativen Resultates abgebrochen.

Wahl der Behandlung

Die empfohlene Chemoprophylaxe besteht aus einer Kombination mehrerer Medikamente, welche aus den 3 antiviralen Klassen ausgewählt werden (Vergleiche Tabelle 13).

Standard-PEP

Die Standard-PEP wird dann eingesetzt, wenn der Index-Patient nie antiretroviral behandelt wurde, bzw. wird auch eingesetzt, wenn die Vorbehandlungen nicht eruiert werden können. Die aktuell empfohlene Standard-PEP besteht aus (BAG Bulletin 2002; 10: 192-198):

- AZT + 3TC (Combivir): 2 x 1 Tbl./Tag
- NFV (Nelfinavir 250 mg): 2 x 5 Tbl./Tag

Weitere PEP

Steht der Indexpatient unter Therapie oder wurde er in der Vergangenheit mit antiretroviralen Medikamenten behandelt, stützt sich die Zusammensetzung der PEP auf:

- Die aktuelle Behandlung und das Ansprechen darauf (Avirämie?)
- Die vorausgegangenen Behandlungen und die bekannten Resistenzen auf gewisse Medikamente
- Das Ergebnis der Resistenzprüfung, falls bekannt

Grundsätzlich besteht die PEP in dieser Situation aus 2 NRTI und 1 PI. In schwierigen Fällen sollte die Resistenzprüfung beim Virus durchgeführt werden, um allenfalls die Zusammensetzung der PEP zu modifizieren. Die Meinung von Spezialisten auf dem Gebiet der HIV-Behandlung sollte eingeholt werden, um in diesen komplizierten Situationen die Therapie adäquat durchzuführen. Ist der Indexpatient unter Therapie und weist eine nicht nachweisbare Virämie auf, wird dieselbe Kombination beim Verletzten für PEP eingesetzt. Wurde die Messung der Viruskonzentration in letzter Zeit nicht durchgeführt (im vergangenen Monat), sollte dies rasch nachgeholt werden und die Behandlungssituation daran anschliessend neu beurteilt werden.

Nebenwirkungen der PEP

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Medikamente sind Nausea, Verminderung des Allgemeinzustandes, Kopfschmerzen, Durchfall und Myalgien. Gelegentlich werden schwere Nebenwirkungen beobachtet (Hepatitis, Nephrolithiasis, Panzytopenie) (MMWR 2001; 49:1153-6). Solche schweren Nebenwirkungen wurden insbesondere bei der Verwendung von Nevirapin als Komponente der PEP beobachtet (Hepatitis, Hautausschläge, muskuläre Beschwerden) (9). Die in der PEP eingesetzten Medikamente können relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten haben. Es ist deshalb notwendig, diese Interaktionen sorgfältig zu evaluieren und die Anamnese bezüglich Medikamenteneinnahme beim Verletzten vollständig zu erheben. Hier sind allenfalls zusätzliche Informationen beim Spezialisten notwendig.

Anlässlich der Standard-PEP genügt die Kontrolle mittels einfachem Blutbild, ALT, Kreatinin zum Zeitpunkt 0, 2 und 4 Wochen. Weitere Untersuchungen können indiziert sein, falls sich Komplikationen ergeben. Wird die Behandlung nach einigen Tagen abgebrochen, sind Nachkontrollen bezüglich Nebenwirkungen nicht notwendig.

PEP und Schwangerschaft

Ein Unfall, welcher das Risiko einer HIV-Infektion mit sich bringt sowie der Beginn einer PEP sind zwei Ereignisse, welche speziell anlässlich der Exposition während der Schwangerschaft starke Ängste auslösen können. Obwohl die PEP auch bei der Schwangeren in Betracht gezogen werden muss, muss man sich dessen bewusst sein, dass alle antiretrovirale Substanzen der Kategorie C angehören (Fehlen von Nachweis eines fötalen Risikos im Tierexperiment bei fehlenden Studien über die Sicherheit dieser Medikamente bei der schwangeren Frau) oder der Kategorie R (Fehlen von Nachweis eines fötalen Risikos im Tierexperiment oder Toxizität im Tierexperiment nachgewiesen, nicht aber beim Menschen). Evavirenz ist kontraindiziert und Indinavir darf nicht in den ersten Monaten der Schwangerschaft verwendet werden. Unter Kombination von DDI und D4T sind schwere Fälle von Laktatazidose bei Schwangeren beschrieben worden. Angesichts dieser Aspekte ist es wichtig, die Risiken und Nutzen einer allenfalls zu verwendenden PEP während der Schwangerschaft sorgfältig abzuwägen. Der Rat eines Spezialisten sollte in diesen Situationen eingeholt werden.

Tabelle 12. Informationen für den Verletzten anlässlich des Beginns einer PEP

-	Kenntnisse über die Wirksamkeit und die Toxizität der vorgeschlagenen Medikamente sind limitiert. Nur AZT wurde wissenschaftlich als wirksam bezüglich der Prävention der Übertragung von HIV unter diesen Umständen dokumentiert.
-	Die Daten bezüglich der Wirksamkeit der anderen antiretroviralen Substanzen sind limitiert. Trotzdem ist es aufgrund verschiedener Überlegungen sehr wahrscheinlich, dass diese Substanzen die Wirksamkeit der PEP noch verstärken.
-	Der Verletzte kann einen Teil oder die ganze PEP ablehnen.
-	Die PEP wird während 4 Wochen durchgeführt. Über kürzere Dauern der PEP liegen keine Angaben bezüglich Wirksamkeit vor. Es ist ratsam, die Anzahl der Tabletten und auch die Intervalle zwischen den Dosierungen einzuhalten.
-	Es besteht die Möglichkeit, sich während des Tages sowie bei Nottfällen auch während der Nacht bei erfahrenen Ärzten zu informieren. Jede Institution muss diese Informationsmöglichkeit anbieten können.
-	Der Verletzte muss über die Nebenwirkungen der Behandlung informiert werden. Er muss auch Kenntnisse über die Interaktionen mit anderen Medikamenten haben. Falls der Verletzte weitere Medikamente nimmt, muss man sich über die möglichen Interaktionen vergewissern und sich allenfalls diesbezüglich beraten lassen, bevor diese Medikamente eingenommen werden. Bei Auftreten von wesentlichen Nebenwirkungen muss ein klares Konzept bezüglich des weiteren Vorgehens existieren.
-	# Zwischen dem Tag des Unfalls bis 3 Monate danach muss Geschlechtsverkehr geschützt (Verwendung eines Präservativs) durchgeführt werden, um eine sekundäre Übertragung zu vermeiden. Gewisse Medikamente, die in der PEP enthalten sind, können die Wirksamkeit der oralen Kontrazeption verringern.
-	# Während 12 Monaten nach Exposition sind Blutspenden sowie auch Spermaspenden untersagt. Auf jeden Fall muss das Zentrum, welches die Spende in Empfang nimmt, über den stattgefundenen Unfall anlässlich der nächsten Spende informiert werden.
-	# Bei Auftreten akuter Beschwerden (Fieber, Hautausschlag, Angina, Lymphknotenvergrösserung etc.) sollte der Verletzte einen Arzt aufsuchen.
-	# Bei Auftreten von Angst- oder anderen psychologischen Beschwerden muss der Verletzte Zugang zu einem Arzt haben können

Diese Informationen müssen auch Verletzten mitgeteilt werden, welche eine PEP ablehnen.

Tabelle 13: Wichtigste antiretrovirale Medikamente

	Klasse		Substanzname	Markenname
NRTI	Nukleosid-Analoga als Hemmer der reversen Transkriptase	AZT 3TC DDI DdC D4T ABC	Zidovudin Lamivudin Didanosin Zalcitabin Stavudin Abacavir	Retrovir 3TC Videx Zerit Ziagen
NNRTI	Nicht-Nukleosidhemmer der reversen Transkriptase	NVP EFV	Nevirapin Efavirenz	Viramune Stocrin
PI	Protease-Inhibitoren	SQV RTV IDV NFV AMP	Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir / Ritonavir	Fortovase / Inivrase Norvir Crixivan Viracept Agenerase Kaletra

Serologische Kontrollen nach einer PEP

Die serologischen Kontrollen nach Durchführung einer PEP erfolgen im selben Rhythmus wie diejenigen, die nach Exposition ohne nachfolgende PEP notwendig sind (Entnahme eines Serumröhrchens als Basis in Reserve, HIV-Tests nach 3 und 6 Monaten). Bei Verdacht auf eine Primoinfektion sind serologische Untersuchungen auch zwischen diesen Intervallen zusammen mit der Durchführung einer HIV-PCR notwendig.

Verrechnung der medizinischen Leistungen

In allen Fällen können die Kosten der Abklärungen, welche in direktem Zusammenhang mit der medizinischen Betreuung des Exponierten stehen sowie auch die Behandlungskosten, weder dem Exponierten noch dem Indexpatienten verrechnet werden. Grundsätzlich sollten diese Kosten durch eine Unfallversicherung getragen werden. Falls dies nicht möglich ist, ist die Institution, in welcher sich der Unfall ereignete, für die Übernahme der Kosten verantwortlich.

Unfallmeldung, Aufbewahrung der Akten

Jeder Unfall mit Exposition gegenüber biologischen Flüssigkeiten muss der Unfallversicherung gemeldet werden, auch wenn keine besonderen Massnahmen getroffen werden. Der Unfallversicherung darf die Identität des

Indexpatienten nicht bekannt gegeben werden. Hingegen ist es sinnvoll, Informationen über die besonderen Risiken in Zusammenhang mit dem Unfall zu deklarieren. Die wichtigsten Informationen müssen in der Krankengeschichte des Verletzten enthalten sein. Die wesentlichen Punkte, die dazu gehören, sind in der Tabelle 14 aufgeführt. Gemäss der SAMV (Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Mikroorganismen vom 25. August 1999) müssen diese Befunde während 40 Jahre aufbewahrt werden.

Meldung an die Nationalen Referenzzentren

Jeder Unfall, welcher eine potenzielle oder bestätigte Exposition gegenüber HIV, HBV oder HCV mit sich bringt, sollte dem Nationalen Referenzzentrum für blutübertragbare Krankheiten beim Gesundheitspersonal (Tabelle 15) mittels speziellem Formular (BAG Bulletin 2002; 10:192-198) gemeldet werden.

Meldung an den Kantonsarzt und an das BAG

Jede dokumentierte Serokonversion muss dem Kantonsarzt (obligatorische Meldung) gemeldet

Tabelle 14. Mindestangaben, welche in der Krankengeschichte des Verletzten enthalten sein müssen

-	Genaue Identifizierung des Indexpatienten, seiner Risikofaktoren oder von übertragbaren Infektionskrankheiten
-	Beschreibung des Unfallherganges, Art der Verletzung, involviertes Instrument
-	Datum und Zeitpunkt des Unfallereignisses
-	Datum und Zeitpunkt der ersten medizinischen Betreuung
-	Ergebnisse der Untersuchungen, welche beim Indexpatienten und beim Verletzten durchgeführt wurden
-	Hinweis auf das Vorliegen eines O-Serums (eingefroren) des Verletzten
-	Beschreibung der beim Verletzten getroffenen Massnahmen

werden, welcher diese Information dann dem BAG weiterleitet.

Literatur

- Jost M, Francioli P, Iten A, Jost J, Cartier B, Rügger M. Verhütung blutübertragbarer Infektionen im Gesundheitswesen. suvaPro 5. Auflage, 2869/30.d, März 1998
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001; 50(RR-11): 1-52.
- Ruef Ch, Colombo C, Maziéro A, Ledergerber B, Zysset F, Francioli P. Beruflich bedingte Blutexpositionen mit Hepatitis C Virus im Medizinbereich in der Schweiz bis Ende 2000. BAG Bulletin 2002; 40: 685-691
- Greub G, Maziéro A, Kaufmann G, Colombo C, Zysset F, Ruef Ch, Francioli P. HIV-, HBV- und HCV-Exposition im medizinischen Bereich in der Schweiz von 1997 bis 2000. BAG Bulletin 2002; 40: 692 - 696

Tabelle 15. Nationale Referenzzentren

Westschweiz und Tessin	Division autonome de Médecine Préventive Hospitalière, 1011 Lausanne-CHUV Informationen : 021/314.02.75 / Fax : 021/314.02.49 cnrs@hospvd.ch Frederic.Zysset@hospvd.ch Notfallmässige Auskünfte (rund um die Uhr, 7 Tage/Woche): 021/314 02 75 (CHUV)
Deutschschweiz	Abteilung für Infektionskrankheiten & Spitalhygiene, 8091 Zürich - USZ Informationen : 01 / 255 37 76 / Fax : 01 / 255 32 91 carlo.colombo@dim.usz.ch Notfallmässige Auskünfte (unter der Woche): 01/ 255 11 11 (intern 181 124 255) (Nacht und Wochenende): 079/677 28 77

Infektionsprävention in der Hämodialyse. Teil I: Wasserqualität.

K. Boubaker, E. Blanc, N. Troillet, Sion

Einleitung

Die Hämodialyse ist eine Intervention mit einem Risikopotential für die betroffenen Patienten. Hämodialyse-Patienten sind durch die Niereninsuffizienz immunsupprimiert und durch zahlreiche invasive Prozeduren oft exponiert mit Infektionserregern wie Staphylococcus aureus oder Hepatitisviren. Eine wichtige Infektionsquelle ist das Wasser, welches für die Dialyse verwendet wird. Dieses Wasser, das ursprünglich vom Trinkwassersystem stammt, wird lediglich durch eine semi-permeable Membran vom Blut des Patienten getrennt. Je nach Dialyseverfahren wird es sogar zur Herstellung der intravenösen Substitutionsflüssigkeit verwendet.

Dieser Artikel leitet eine Reihe von Beiträgen zur Infektionsprävention in der Hämodialyse ein. Er befasst sich mit Komplikationen, welche durch das Dialysierwasser entstehen, und Massnahmen, um solche Komplikationen möglichst zu verhindern. Es werden die Anforderungen an die Wasserqualität und die Techniken zur Wasseraufbereitung besprochen limitiert auf mikrobiologische Aspekte. Die chemische Wasserzusammensetzung wird nicht behandelt.

Mögliche Konsequenzen einer mikrobiologischen Kontamination des Dialysewassers

Dialysezentren verbrauchen grosse Mengen (bis zu 150 Liter pro Behandlung) an Wasser, das ursprünglich Trinkwasserqualität hat (Swiss-NOSO 2002; 9:4-7). Das Wasser stellt eine potentielle Quelle für Mikroorganismen oder mikrobielle Bestandteile dar, welche zu Komplikationen führen können. Oft handelt es sich dabei um nicht-fermentierende, gram-negative Keime. Andere Keime oder deren Bestandteile können jedoch ebenfalls vorkommen (Tabelle 1). Bakterielle Exo- und Endotoxine sind eine gut bekannte Ursache von febrilen Reaktionen während der Dialyse. Zum Beispiel spielen Fragmente der bakteriellen Zellwand wie Peptidoglykanfragmente (Murein) und Lipopolysaccharide (Endotoxin) eine wichtige Rolle.

Die Komplikationen, welche durch Dialysierwasser von ungenügender Qualität entstehen, können gemäss ihres zeitlichen Auftretens und ihrer Dauer folgendermassen unterteilt werden:

- Kurzfristig kann das Übertreten von Mikroorganismen oder derer Bestandteile in den Kreislauf des Patienten zu febrilen

Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Nausea, Hypotension) und bis zum Schock führen. Solche Reaktionen beginnen in der Regel schon während der Dialyse. Die Mehrzahl der septischen Zustandsbilder beim Dialysepatienten sind jedoch auf Infektionen von endovaskulären Kathetern und Fisteln, und Harnwegs- oder Hautinfektionen zurückzuführen.

- Langfristig kann die wiederholte Stimulation des Immunsystems (hauptsächlich Monozyten/Makrophagen) durch mikrobielle Bestandteile zu einer chronischen Produktion von Entzündungsmediatoren oder Zytokinen führen. Diese Substanzen (TNF α , IL-1, IL-6) stimulieren die hepatische Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) und von Beta-2-Mikroglobulin, was zu einer Amyloidose führen kann. Dagegen kann die chronische Entzündung eine Verminderung wichtiger Proteine, wie das Albumin, bewirken. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Hypalbuminämie prädiktiven Wert hat für die Mortalität von Dialysepatienten. Zudem kann ein chronischer Entzündungszustand mit Malnutrition und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert

sein.

Definition der Abläufe und Flüssigkeiten im Rahmen der Dialyse

Die Dialyse stellt einen hoch-technologischen Prozess dar, dessen verschiedene Etappen für den Laien nicht immer einfach zu verstehen sind. Der Verständlichkeit halber sollen im Folgenden die verschiedenen Elemente der Dialyse und die dabei verwendeten Flüssigkeiten definiert werden.

- a) Dialysiermaschine: dieser Apparat erlaubt das Monitoring und die Sicherstellung des extrakorporellen Kreislaufs, sowie die kontinuierliche Produktion der Dialysierflüssigkeit (Dialysat) auf konstantem Niveau.
- b) Dialysemembran, -filter: diese Begriffe umschreiben den Dialysator, welcher zur Reinigung des Bluts von verschiedenen Molekülen und Urämietoxinen (Kalium, Harnstoff, Kreatinin, Phosphat, etc.) verwendet wird. Er besteht in der Regel aus einer Porenmembran (mit mehreren Tausend Kapillaren), in der das Blut des Patienten zirkuliert, während die Dialysierflüssigkeit zwischen den Fasern fließt (siehe unten). Die Oberfläche gebräuchlicher Membranen beträgt für einen Erwachsenen etwa 1.8 m².
- c) Trinkwasser: es handelt sich dabei um das Wasser aus dem öffentlichen Verteilernetz. Die Qualität des Trinkwassers wird durch die Lebensmittelverordnung festgelegt (Swiss-NOSO 2002;9:4-7). Es muss weniger als 300 Kolonien-bildende Einheiten (KBE) pro ml mesophiler, aerober Keime und 0 KBE/ml von E. coli und Enterokokken enthalten.
- d) Dialysierwasser: dieses wird durch spezifische Behandlung und unter Zufügung von Konzentrat aus dem Trinkwasser gewonnen (siehe unten). Seine Qualität muss konstant sein, unabhängig von saisonalen oder zufälligen Schwankungen der Trinkwasserqualität.
- e) Dialysierkonzentrat: es handelt sich um einen Säure- und Bicarbonatbuffer, welcher dem Dialysewasser zugemischt wird. Diese sogenannte Dialysierflüssigkeit wird in der Dialysiermaschine hergestellt.
- f) Dialysierflüssigkeit: wie oben beschrieben handelt es sich um eine Mischung von Dialysierwasser und -konzentrat. Diese Flüssigkeit zirkuliert in der Dialysiermaschine, wo sie nur durch die Membran vom Patientenblut getrennt ist.
- g) Dialysat: gemäss der angelsächsischen Terminologie wird die Flüssigkeit, welche nach dem Dialysevorgang die Dialysiermaschine verlässt Dialysat genannt. In der französischen und deutschen Fachliteratur wird nicht immer

streng zwischen Dialysierflüssigkeit und Dialysat unterschieden.

- h) Substitutionsflüssigkeit: es handelt sich dabei um die Flüssigkeit, welche der Zirkulation zugeführt wird, um den Volumen- und Elektrolytverlust auszugleichen, der während bestimmter Dialyseverfahren entsteht. Diese Flüssigkeit kann entweder kommerziell als sterile Lösung erworben werden oder sie wird on-line aus dem Dialysierwasser hergestellt.

Die verschiedenen Produktionsschritte der oben beschriebenen Flüssigkeiten sind in Figur 1 dargestellt.

Techniken der extra-renalen Blutreinigung

Es existieren verschiedene Verfahren der extra-korporellen Dialyse. Sie sollen im Folgenden kurz beschrieben werden und sind auch in Figur 2 (Nächste Seite) dargestellt.

- a) Hämodialyse (HD) (Fig. 2a): sie verwendet eine Dialysiermaschine mit einer semi-permeablen Membran. Das Blut des Patienten ist in indirektem Kontakt mit der Dialysierflüssigkeit, welche die zu entfernenden Bestandteile via transmembranöse Diffusion aus dem Blut aufnimmt (Diffusion). Es kann dabei zu einer inversen Filtration und damit eventuell zu einer Exposition des Patienten mit Mikroorganismen oder deren Bestandteilen kommen.
- b) Hämofiltration (HF) (Fig. 2b): sie findet statt in einer Dialysiermaschine mit einer permeablen Membran ohne Dialysierflüssigkeit (Konvektion). Der Flüssigkeitsverlust, der im Rahmen des Elektrolyttransports entsteht, wird durch eine (sterile) Substitutionslösung ersetzt.
- c) Hämodiafiltration (HDF) (Fig. 2c): diese stellt eine Kombination der beiden oben erwähnten Verfahren (HD und HF) dar und erlaubt die Filtration eines grösseren Spektrums von Molekülen. Bei dieser Technik wird sowohl eine Dialysierflüssigkeit als auch eine sterile Substitutionsflüssigkeit gebraucht. Die Membranen, welche für die Hämofiltration und die Hämodiafiltration verwendet werden, sind synthetische, sogenannte Hochleistungsmembranen. Sie kombinieren eine hohe hydraulische Permeabilität mit einer hohen Diffusionskapazität.
- d) Hämodiafiltration mit Produktion der Substitutionsflüssigkeit (Fig. 2d): es handelt sich um das gleiche Verfahren wie bei der HDF (siehe oben). Die Substitutionsflüssigkeit wird jedoch kostengünstiger, on-line aus der Dialysierflüssigkeit gewonnen. Diese muss die Sterilitätsbedingungen einer parenteral applizierten Flüssigkeit erfüllen.

Empfehlungen für die Qualität des Dialysewassers

Zwei Organisationen haben Empfehlungen für die

Tabelle 1. Mikroorganismen und Substanzen, welche häufig mit febrilen Reaktionen durch die Dialyse assoziiert sind

Bakterien	Enterobacteriaceae Serratia spp. Enterobacter spp. Nicht-fermentierende, gram-negative Stäbchen Pseudomonas spp. Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia Burkholderia cepacia Alcaligenes spp. Flavobacterium spp. Achromobacter spp.
Mycobakterien	M. chelonae M. fortuitum M. goodii M. scrofulaceum M. kansasii M. avium M. intracellulare
Mikrobielle Bestandteile	LPS (Lipopolysaccharide, Endotoxine) Peptidoglykan (Murein) Exotoxine von Pseudomonas aeruginosa Microcystine (Algen)

Qualität des Dialysierwassers formuliert (siehe Tabelle 2), die Europäische Pharmakopöe (<http://www.pheur.org/>) und die «Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)» (<http://www.aami.org/>). Die Europäische Pharmakopöe wurde am 22. Juli 1964 durch acht Staaten (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Luxemburg, Niederlande, Schweiz und Grossbritannien) gegründet. Zur Zeit vereint sie 26 Länder, in denen die Monographien legalen Charakter haben und die nationalen Pharmakopöen ersetzt haben. In der Schweiz sind die Richtlinien der Europäischen Pharmakopöe verbindlich. Der Paragraph über das Dialysierwasser existiert seit dem Jahr 2002.

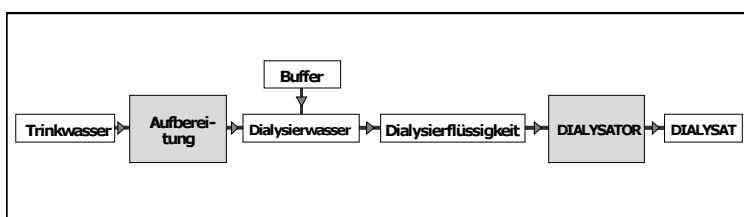
Die Europäische Pharmakopöe legt fest, dass das Dialysierwasser durch Destillation, Umkehrosmose, Ionentauscher oder andere geeignete Methoden aus dem Trinkwasser gewonnen wird. Die Umstände für die Zubereitung, den Transport und die Lagerung müssen das chemische und mikrobielle Kontaminationsrisiko limitieren. Die Grenzwerte für die Keimkonzentration und den Endotoxingehalt in Abhängigkeit des Dialyseverfahrens sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zur Zeit gibt es keine Empfehlungen zur on-line Zubereitung der Substitutionsflüssigkeit (Figur 2d). Es wird jedoch festgehalten, dass diese Flüssigkeit die Sterilitätskriterien erfüllen muss.

Tabelle 2. Standards der Europäischen Pharmakopöe und der l'American Association for the Advancement of Medical Instrumentation

	Europäischen Pharmakopöe		AAMI	
	CFU/ml	EU/ml	CFU/ml	EU/ml
Dialysierwasser (Zugang)	<100	<0.25	<200	<0.25
Dialysat (Abfluss)	NS	<0.25	<2000	NS

KBE = Keimbildende Einheiten
EU = Endotoxineinheiten
NS = Unspezifisch

Figur 1: Wasserkreislauf



Es existieren zur Zeit keine Standards für die Häufigkeit und Methodik, um eine bakterielle Kontamination zu überprüfen. Die meisten Autoren empfehlen jedoch monatliche Kontrollen an allen Stationen der Flüssigkeitszubereitung. In allen Fällen wird eine monatliche Kontrolle des Dialysats empfohlen. Die Proben von 10 bis 20 ml müssen nach 2 minütiger Laufzeit mittels eines sterilen, pyrogenfreien Gefässes entnommen werden (Beispiel: Glassröhrchen bei 180°C während 4h erhitzt). Die Proben dürfen während maximal 24h bei 2 bis 8°C aufbewahrt werden bis zur Verarbeitung.

Die Europäische Pharmakopöe empfiehlt für die Kultur Medien aus Kasein- und Sojahlösung. Die AAMI empfiehlt TSA (Tryptic Soy Agar) Platten. Andere Medien müssen das Wachstum eines grossen Spektrums an Mikroorganismen gewährleisten. Aufgrund einer Überprüfung verschiedener Medien bei Inkubationstemperaturen von 37 und 20°C empfehlen Ledebo und Nystrand TGEA Platten (Tryptone Glucose Extract Agar) mit einer Inkubationszeit von 2 Tagen bei 20°C (Artif Organs 1999). Die kommerziellen Systeme wie Millipore (Samplers, Dilution kits, and Swab test kits, Millipore Cidra Inc., USA) erlauben standardisierte Kulturbedingungen.

Gemäss der Europäischen Pharmakopöe darf die Endotoxinkonzentration 0.25 U.I. pro ml nicht übersteigen. Die Proben werden unter denselben Bedingungen entnommen wie für die mikrobiologische Kontrolle. Die Methode der Wahl

ist der sogenannte Limulusassay, welcher auf den Blutzellen von *Limulus polyphemus* («horseshoe crab») ein Nordamerikanisches Krustentier) beruht. Es stehen kommerzielle Kits zur Verfügung (Pyrogen Plus LALÖ; BioWHITTAKER). Die AAMI geben keine Empfehlungen zum Endotoxingehalt.

Wasseraufbereitung

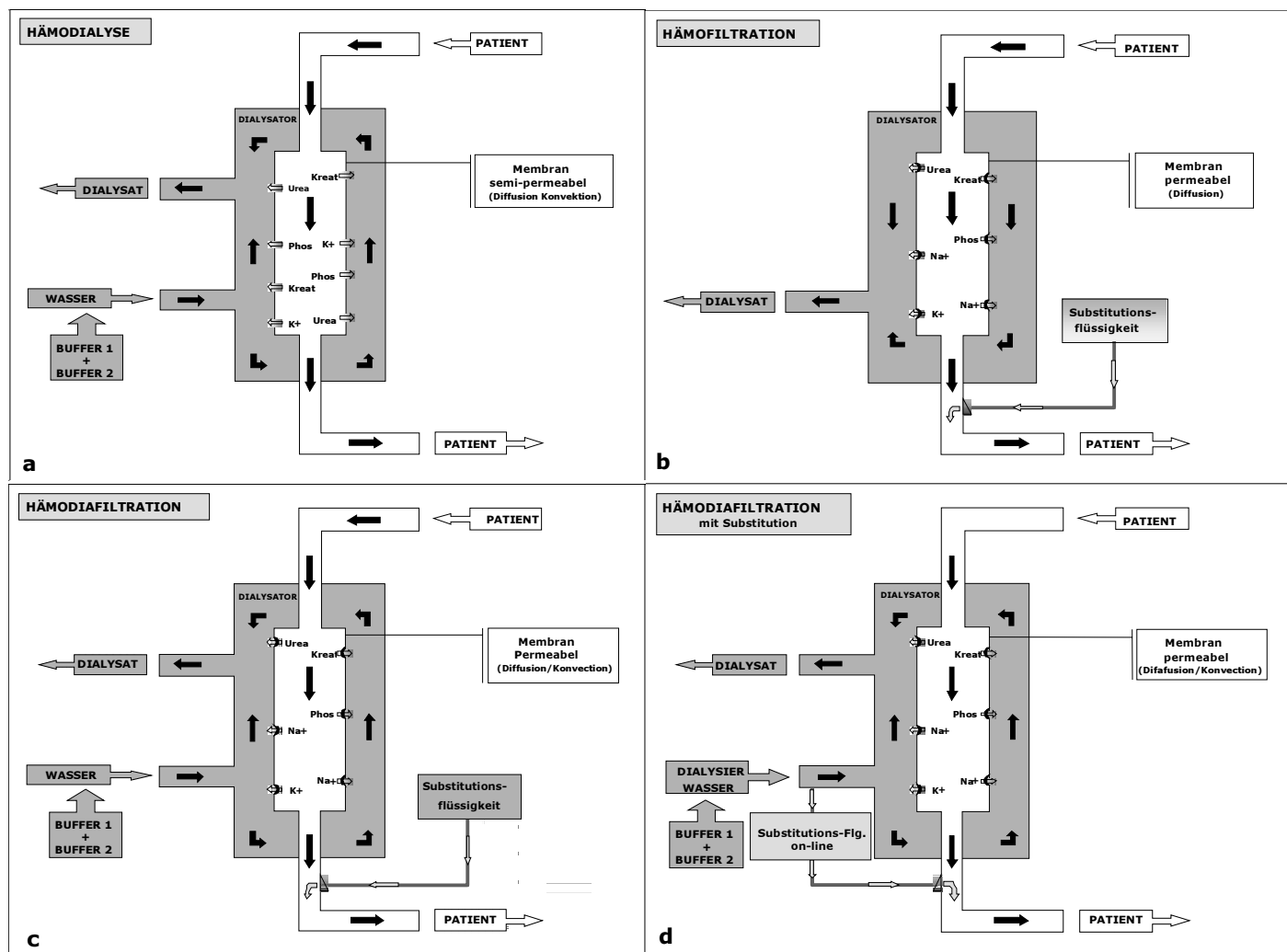
Obwohl das Trinkwasser definierte Qualitätsbedingungen erfüllen muss (Swiss-NOSO 2002:9:4-7), kann es nicht ohne weitere Aufbereitung als Dialysierflüssigkeit verwendet werden. Durch verschiedene Methoden muss seine chemische und mikrobiologische Reinheit gemäss den Standards der Europäischen Pharmakopöe und der AAMI verbessert werden. Jedes Dialysezentrum muss deshalb mit einer Wasseraufbereitungsanlage ausgerüstet sein. Die verschiedenen Etappen der Aufbereitung werden häufig eingeteilt in die Vorbehandlung und die eigentliche Behandlungsphase (siehe Figur 3).

1. Vorbehandlung. In dieser Phase soll die chemische Beschaffenheit des Wassers so verändert werden, dass das nachfolgende Leitungssystem möglichst nicht beeinträchtigt wird. Mehrere aufeinanderfolgende Filter entfernen Partikel aus dem Wasser. Im nachfolgenden Enthärter oder Ionentauscher werden Kalzium und Magnesium entfernt. Ein Filter aus Aktivkohle erlaubt, Chlor und

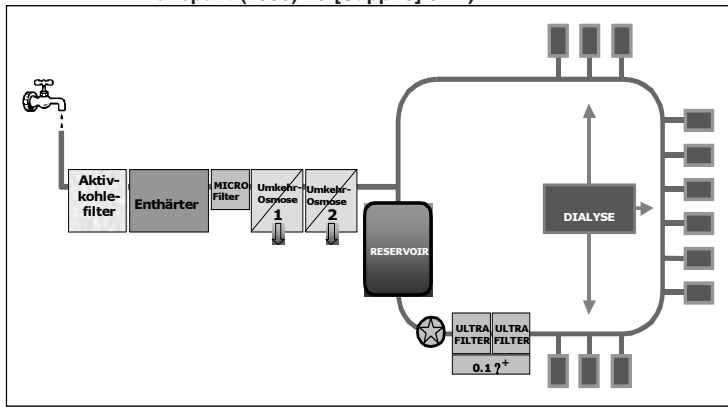
Chloramine, welche zur Trinkwasserdesinfektion eingesetzt werden, auszufiltern. Diese Phase führt zu keiner Reinigung von Bakterien und Endotoxinen. Im Gegenteil, die verwendeten Filter können zum Reservoir für eine mikrobielle Kontamination werden und müssen deshalb regelmässig gewechselt werden (gemäss Herstellerempfehlungen).

2. Behandlungsphase. Während dieser Phase werden Bakterien, Endotoxine und andere Bakterienbestandteile aus dem vorbehandelten Wasser eliminiert. Durch diese Behandlung wird das Trinkwasser zum Dialysierwasser, welches die oben erwähnten Qualitätsbedingungen erfüllen muss. Diese müssen natürlich noch viel strikter sein, wenn die Dialysierflüssigkeit auch zur Herstellung der Substitutionsflüssigkeit verwendet wird (siehe Figur 2d). Verschiedene Verfahren können verwendet werden. Während der Umkehrosmose können durch spezifische Membranen 99% der Bakterien und Endotoxine entfernt werden. Die Ultrafilter erlauben praktisch 100% der komplexen, organischen Moleküle auszuschleiden (Makromoleküle, Kolloide, Pyrogene und Mikroorganismen). Ultravioletfilter werden mancherorts eingesetzt. Ihr Spektrum deckt jedoch nicht alle Mikroorganismen ab und ihre Effizienz wird durch Turbulenzen im Filter vermindert.

Figur 2: Dialyseverfahren



Figur 3: Aufbereitungssystem für das Dialysierwasser (adaptiert von B. Canaud Nephrol Dial Transplant (1998) 13 [Suppl 5]:3-11).



Die Turbulenzen führen zu einem „Schatteneffekt“, durch welchen die UV Strahlen weniger gut penetrieren.

Es existieren keine offiziellen Empfehlungen für die Gestaltung einer Wasseraufbereitungsstation in der Dialyse. Nur die Endkriterien (Wasserqualität) werden durch die Europäische Pharmakopöe definiert. Verschiedene Autoren empfehlen mehrere, nachfolgend aufgeführte Techniken in Serie anzuwenden (siehe auch Figur 3). Für die Vorbehandlung: ein Aktivkohlefilter, gefolgt von einem Mikrofilter und einem Enthärter. Behandlungsphase: ein oder zwei Umkehrosomen, gefolgt von zwei Ultrafiltern. Jenach Ausgangsqualität des Trinkwassers werden mehr oder weniger komplexe

Systeme benötigt. Einige moderne Dialysiermaschinen verfügen über individuelle Ultrafilter, welche vor dem Zusatz des Dialysekonzentrats stehen.

Das Leitungssystem darf nicht mit dem Dialysierwasser chemisch oder physikalisch interagieren. Mögliche Materialien sind PVC oder Inox, jedoch kein Kupfer oder Aluminium. Der Kreislauf soll linear gestaltet sein und permanent fließen. Er soll keine toten Leitungen, parallele Reservoirs oder Licht-durchlässige Stellen enthalten. Nach Möglichkeit sollte ein Wasserreservoir vermieden werden. Manche Zentren verfügen jedoch nicht über eine genügend hohe, kontinuierliche Trinkwasserzufuhr und sind

deshalb auf ein Reservoir angewiesen. In diesem Fall muss das Reservoir leicht zu reinigen und zu desinfizieren sein. Sein Boden soll abgerundet sein, um das Risiko einer Biofilmbildung zu senken.

Schlussfolgerung

Zu den Infektionsrisiken des Dialysepatienten gehören die Exposition mit kontaminiertem Dialysierwasser, welches aus dem öffentlichen Trinkwasser zubereitet wird. In der Schweiz, wie in den übrigen Teilen Europas, muss das Dialysierwasser die Richtwerte der Europäischen Pharmakopöe aufweisen. Falls das Dialysierwasser auch zur Herstellung der intravenös verabreichten Substitutionsflüssigkeit verwendet wird, muss es die strenger Kriterien der parenteral applizierten Flüssigkeiten erfüllen.

Referenzen

1. Canaud B, Bosc JY. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 [Suppl 1]: 60-67
2. Ledebro I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. Artif Organs 1999; 23: 37-43.
3. Tokars J, Arduino M. Infection control in hemodialysis units. Infectious Disease Clinics of North America 2001; 15: 797-812
4. Favero M, Tokars J, Arduino MJ, Alter MJ. Nosocomial infections associated with hemodialysis. In: Hospital Epidemiology and Infection Control. Mayhall C (ed). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999. pp 897-917
5. Eau de dialyse. Pharmacopöe Européenne. Conseil de l'Europe 3e édition. 1997 addendum 2001.

Interessante Artikel

Staphylococcus aureus Resistant to Vancomycin – United States, 2002

MMWR 2002 ; 51 : 565-567

Badnews: Vancomycin resistente Staphylokokken stehen vor der Tür! 1996 wurden zum ersten Mal sogenannte GISA (glycopeptid-intermediate S. aureus) beobachtet. Es handelte sich dabei um methicillin-resistente S. aureus (MRSA), die auf Grund veränderter Eigenschaften der Zellwand, eine verminderte Empfindlichkeit gegen Vancomycin aufwiesen. Die Resistenzentwicklung war nicht mit den gleichen genetischen Determinanten assoziiert, die in früheren Jahren bei vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) beschrieben wurden (Van A-G). Am 5. Juli 2002 wurde der erste dokumentierte Fall eines Vancomycin resistenten S. aureus (VRSA; Vancomycin MHK³ 32mg/mL) bei einem 40-jährigen Diabetiker mit chronischer Niereninsuffizienz publiziert. Der chronische Hämodialysepatient wurde wiederholt mit verschiedenen Antibiotika, unter anderem Vancomycin, wegen infizierter Hautulzera behandelt. Im April 2002 nach Amputation einer nekrotischen Zehe entwickelte er eine MRSA

Bakterämie, die erfolgreich mit Vancomycin und Rifampicin, sowie Entfernung eines infizierten arterio-venösen Grafts behandelt wurde. Zwei Monate später bestand der Verdacht auf Infektion des Hämodialysekatheters. Die Kultur der Katheterspitze ergab das Wachstum von S. aureus resistent gegen Oxacillin (MHK > 16 mg/mL) und Vancomycin (MHK > 128mg/mL). Da bei diesem S. aureus das Vancomycinresistenz-Gen Van A nachgewiesen wurde, liegt der Verdacht auf eine Übertragung des Resistenzgens von VRE auf MRSA nahe. Dafür spricht auch die Isolierung von VRE von einem chronischen Fussulkus des Patienten. Die Möglichkeit einer konjugativen Übertragung von Resistenzgenen von VRE auf Staphylokokken wurde bereits in 1992 in vitro gezeigt.

Welches sind die Konsequenzen dieser Entdeckung für die Verantwortlichen der Spitalhygiene? Zum ersten müssen alle

Massnahmen in Kraft gesetzt werden zur Vorbeugung einer Epidemie mit VRE. Dazu gehört unter anderem der gezielte und restriktive Einsatz von Vancomycin. Das gilt im Besonderen bei chronischen Hämodialysepatienten, da eine subinhibitorische Vancomycinkonzentration über längerer Zeit die Selektion resistenter Mutanten begünstigt. Als weitere wichtige Massnahme gegen die Verbreitung resistenter Erreger im Spital ist die Implementierung von „standard precautions“ und, falls notwendig, Kontaktisolation (Handschuhe, Schürzen, Einzelzimmer) zu erwähnen. In Zusammenhang mit dem beschriebenen Fall gab es auch goodnews: die konsequente Anwendung von Kontaktisolationmassnahmen auf der Dialyseabteilung, wo der VRSA-Träger identifiziert wurde, hat die Übertragung vom VRSA auf andere Patienten oder auf das Pflegepersonal verhindert.

Enos Bernasconi

Swiss-NOSO	wird dreimonatlich mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) veröffentlicht.
Redaktion	Patrick Francioli (Lausanne), Enos Bernasconi, (Lugano), Kathrin Mühlemann (Bern), Didier Pittet (Genf), Pierre-Alain Raeber (BAG), Christian Ruef (Zürich), Hugo Sax (Genf), Hans Siegrist (SGSH), Andreas F. Widmer (Basel), Nicolas Troillet (Sion)
Edition	ZoOm (Lausanne)
Korrespondenzadresse	Prof. P. Francioli, CHUV, 1011 Lausanne
Internet	http://www.swiss-noso.ch