

Pädiatrie up2date

2 · 2017

Infektionskrankheiten 4

Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie

*Janine Zweigner
Arne Simon*

VNR: 2760512017152370237
DOI: 10.1055/s-0043-101269
Pädiatrie up2date 2017; 12 (2): 123–137
ISSN 1611-6445
© 2017 Georg Thieme Verlag KG

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Rationale Antibiotika-Therapie in der Pädiatrie F. Lander, R. Berner 3/2016

Tuberkulose beim Kind R. Schlags 1/2015

Zeckenübertragene Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen H.-I. Huppertz 4/2013

Impfempfehlungen für Kinder und Jugendliche F. Kowalzik, F. Zepp 2/2013

Fieber ohne Fokus P. Agyeman, A. Duppenhaler 3/2012

Rezidivprophylaxe bei Harnwegsinfektionen – noch zeitgemäß? R. Beetz 2/2011

Differenzialdiagnose und Management der Lymphadenopathie im Kindes- und Jugendalter C. Tertilt, B. Nenning, G. Staatz, J. Faber 4/2010

Importierte parasitäre Infektionen T. Jelinek 1/2010

A-Streptokokken-Folgeerkrankungen R. Keitzer 3/2009

Erkrankungen durch A-Streptokokken H. Scholz 1/2009

Rationale Antibiotikatherapie M. Weiß 1/2007

Die akute Otitis media H. Scholz 2/2006

Rationale Impfkonzepte H.-J. Schmitt, O. Nitsche, M. Knuf, R. v. Kries 1/2006

ALLES ONLINE LESEN



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos! <https://eref.thieme.de/paed-u2d>

JETZT FREISCHALTEN



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt: www.thieme.de/eref-registrierung

Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie

Janine Zweigner, Arne Simon



Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger werden kritischer bewertet als Infektionen durch methicillinresistente Staphylococcus-aureus-Stämme, da es für diese Erreger weniger Therapieoptionen gibt. Insbesondere die Zunahme der Carbapenemresistenz ist für die Behandlung von Infektionen im Kindesalter bedrohlich. Der Artikel geht auf die Definition, Epidemiologie der Kolonisation und Infektion im Kindesalter sowie auf Maßnahmen der Infektionsprävention ein.

Einleitung

Die Entwicklung und der restriktive und gezielte Einsatz von Antibiotika stellen eine wirksame Waffe gegen bakterielle Infektionen dar, die lebensrettend sein kann. Seit der Beschreibung des Penicillins und seiner industriellen Einführung Mitte der 1940er-Jahre des letzten Jahrhunderts sind viele neue Substanzklassen entwickelt worden, die es ermöglichen, Infektionen durch unterschiedliche Bakterien erfolgreich zu therapieren [1].

Antibiotikaresistenzen aufseiten der Erreger führen dazu, dass es trotz ausreichender Wirkstoffkonzentration nicht zu einer Wachstumshemmung oder Abtötung der Bakterien kommt und die Antibiotikatherapie klinisch wirkungslos bleibt. Zum Teil vergingen nur wenige Jahre nach dem ersten klinischen Einsatz neuer Antibiotika, bis durch Resistenzentwicklung die Wirksamkeit nachließ (► **Abb. 1**). Die Besiedelung der Haut oder der Schleimhäute mit antibiotikaresistenten Bakterien wird u.a. durch den Überlebensvorteil begünstigt, den diese Erreger im Falle einer Antibiotikatherapie gegenüber den antibiotikasensiblen Bakterien haben. Eine solche Selektion antibiotikaresistenter Erreger wird begünstigt durch:

- eine nicht indizierte Therapie mit Antibiotika (beispielsweise bei viralen Infektionen)
- Auswahl des falschen Antibiotikums bei gegebener Indikation
- zu ungezielten Einsatz breit wirksamer Antibiotika
- inadäquate Dosierung
- inadäquate Therapiedauer

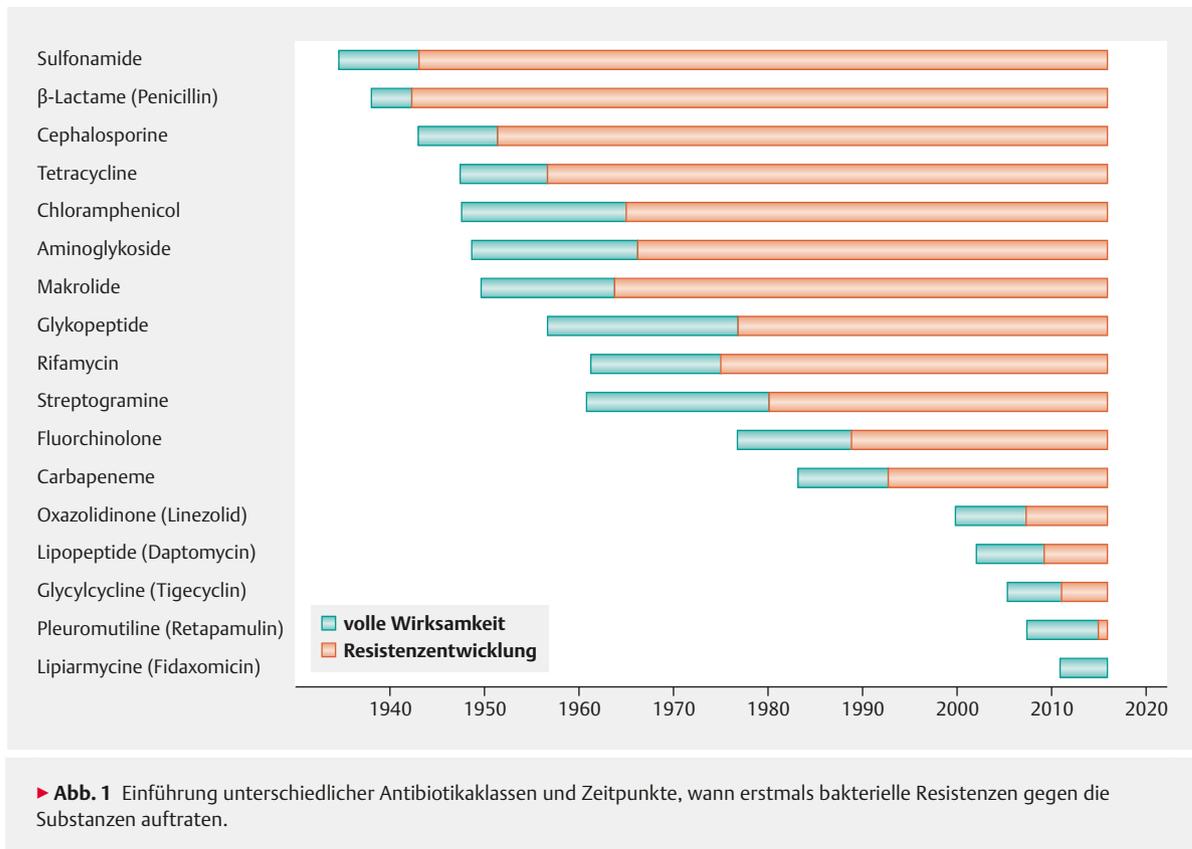
Merke

Häufige Ursache der Antibiotikaresistenz ist der Selektionsdruck, der durch die Ausschaltung der körpereigenen Standortflora unter einer Antibiotikatherapie entsteht.

FALLBEISPIEL

Multiresistentes Enterobacter-cloacae-Isolat

Ein 14-jähriger Junge wird während der Induktionstherapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) an Tag 34 nach der Bestätigung des Ansprechens der Leukämie im Knochenmark in gutem Allgemeinzustand entlassen. Im Verlauf der 2. Induktionsphase (Cyclophosphamid, Cytarabin) kommt es erneut zu einer ausgeprägten Granulozytopenie mit weniger als $0,5 \times 10^9/l$. Nachdem der Junge nachts Fieber entwickelt und selbst nicht wieder ins Krankenhaus will, wird er in sehr schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik eingeliefert (Taxi, Rollstuhl). Bei Aufnahme ist er wach, ansprechbar, etwas tachykard und nur diskret tachypnoeisch, der systolische Blutdruck ist bei über 100 mmHg, der diastolische mit 30 mmHg jedoch niedrig. Die Schleimhäute sind blass, der Junge gibt an, er sei zuletzt im Laufe der Nacht auf der Toilette gewesen. Nach Abnahme von Blutkulturen wird eine empirische Kombinationstherapie mit Piperacillin-Tazobactam und Gentamicin begonnen. Die bei Aufnahme bestehende Anämie (Hb 6,9 g/dl) wird durch eine Bluttransfusion angehoben. Der Zustand des Kindes verschlechtert sich in den nächsten Stunden trotz erheblicher Volumengaben dramatisch, er muss mit Anzeichen eines septischen Schocks auf die pädiatrische Intensivstation verlegt und mit Noradrenalin behandelt werden. Dort kommt es auch zum akuten intubationspflichtigen Lungenversagen. Trotz Umstellung auf Meropenem verstirbt der Junge 14 Stunden nach Aufnahme. Laut Ergebnis der Blutkultur, das endgültig erst 5 Tage nach Aufnahme vorliegt, findet sich ein Enterobacter-cloacae-Isolat mit Resistenz gegen Piperacillin-Tazobactam, Cefotaxim und Gentamicin (sensibel für Meropenem und Fluorchinolone).



Aktuelle Studienlage

Antibiotikaresistente Infektionserreger führen inzwischen immer häufiger zu **klinischen Problemen** mit hoher Belastung für die Patienten sowie zu **steigenden Kosten** im Gesundheitssystem.

Merke

Multiresistente Erreger (MRE) sind Bakterien, die in vitro mindestens gegen 2 oder mehr Antibiotikaklassen der leitliniengerechten Therapie resistent sind.

Infektionen durch **multiresistente Erreger (MRE)** können nicht nur die Behandlungsdauer deutlich verlängern, sondern auch zur **höheren Morbidität und Letalität** beitragen. Dies gilt vor allem dann, wenn keine wirksamen Antibiotika mehr verfügbar sind oder der Einsatz einer adäquaten antimikrobiellen Therapie zu spät erfolgt.

In Europa sind nach einem gemeinsamen Bericht des European Center for Disease Prevention and Infection Control (ECDC) und der European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2007 ca. 400 000 Infektionen durch multiresistente Erreger aufgetreten, was zu mindestens 25 000 Todesfällen infolge der Infektionen führte [2]. Die **Trendentwicklung** der Nachweise multiresistenter Bakterien aus klinischen Materialien wird in der EU vom European Anti-

microbial Resistance Surveillance-Netzwerk (EARS-Net) überwacht und jährlich veröffentlicht [3]. In den letzten Jahren ist die **Prävalenz** von methicillin- bzw. oxacillinresistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen (MRSA) sowohl in der stationären als auch der ambulanten medizinischen Versorgung in Deutschland leicht rückläufig. Die Prävalenz vancomycinresistenter (bzw. glykopeptidresistenter) Enterococcus-faecium-Isolate (VRE) nimmt in einigen Regionen Deutschlands in den letzten Jahren im Krankenhaus deutlich zu. Bei Enterobakterien wie Escherichia (E.) coli, Klebsiella spp. oder Enterobacter spp. und bei den Nonfermentern (z. B. Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa) kam es in den letzten 10 Jahren zu einem **massiven Anstieg** des Anteils **resistenter Isolate** gegenüber Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotika, Carbapenemen und Fluorchinolonen [3, 4].

Merke

Die in den letzten Jahren weltweit beobachtete Zunahme von multiresistenten gramnegativen Bakterien ist besorgniserregend, da bei diesen Erregern – anders als bei MRSA und VRE – nur begrenzte Therapieoptionen bestehen.

Während bei den erwachsenen Patienten zahlreiche Studien zur Prävalenz und Inzidenz von MRSA- und VRE-Kolonisation bzw. -Infektionen und nun auch einige zu multiresistenten Enterobakterien vorliegen, gibt es in

der **Pädiatrie** deutlich weniger Untersuchungen. Häufig handelt es sich dabei um Studien zur Epidemiologie von Infektionen bzw. Kolonisationen mit MRE bei Kindern im Verlauf eines Ausbruchgeschehens [5–8]. Es gibt umschriebene Daten zu nosokomialen Infektionen auf pädiatrischen Intensivstationen (ITS), die mittels des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen erhoben werden [9]. Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien auf pädiatrischen Normalstationen (vergleichbar zu der Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie ATHOS bei Erwachsenen) fehlen jedoch bislang in Deutschland [10]. Noch viel seltener sind Untersuchungen zur Prävalenz von MRE in der pädiatrischen ambulanten medizinischen Versorgung, z. B. bei Kindern, die einer ambulanten Behandlungspflege bedürfen [11].

Allerdings wurden kürzlich 2 Studien zum **Screening** auf eine Kolonisation mit MRE bei **Flüchtlingskindern** vorgestellt [12, 13]. In der 1. Studie wurden in **Hessen** prospektiv Stuhlproben von 119 unbegleiteten minderjährigen Flüchtlingen auf multiresistente Enterobakterien untersucht [12]. Bei 42 Kindern (35%) wurden ESBL-bildende Enterobakterien (37 E.-coli-Stämme und 5 Klebsiella-pneumoniae-Stämme) isoliert, wobei 9 E.-coli-Isolate (8%) zusätzlich eine Resistenz gegen Fluorchinolone aufwiesen. Von den mit ESBL-Bildnern besiedelten Kindern hatten 2 Kinder in den vorausgegangenen 6 Monaten eine antimikrobielle Therapie erhalten und nur bei 1 Kind gab es anamnestische Hinweise auf eine stationäre Behandlung.

In der 2. retrospektiven Studie wurden alle Flüchtlingskinder, die in einer Universitätskinderklinik in **Baden-Württemberg** aufgenommen wurden, auf MRE gescreent [13]. 33,8% der 325 untersuchten Kinder waren mit MRE besiedelt, überwiegend mit multiresistenten Enterobakterien (83,1%) und MRSA (16,2%), nur bei 1 Kind (0,7%) konnten vancomycinresistente Enterokokken (VRE) nachgewiesen werden [13]. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht auf in Deutschland geborene bzw. hier aufgewachsene Kinder übertragbar.

Mechanismen der Antibiotikaresistenz bei gramnegativen Bakterien

Zu den **gramnegativen Bakterien**, die bei pädiatrischen Patienten am häufigsten nosokomiale Infektionen verursachen, zählen:

- Enterobakterien:
 - Escherichia coli
 - Klebsiella pneumoniae
 - Klebsiella oxytoca
 - Enterobacter spp.
 - Serratia marcescens

FALLBEISPIEL

3MRGN-Klebsiella-pneumoniae-Isolat

Ein 2-jähriger Patient aus Armenien wird mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie zur weiteren Diagnostik und Therapie in der Kinderonkologie aufgenommen. Im Aufnahmescreening (Rektalabstrich) wird ein 3MRGN-Klebsiella-pneumoniae-Isolat nachgewiesen. Während der stationären Aufenthalte wird das Kind gemeinsam mit seiner Mutter im Einzelzimmer kontaktisoliert. Die Mutter muss keine Schutzkleidung tragen, nur Einmalhandschuhe beim Windelwechsel zusätzlich zur Händedesinfektion. Der Patient darf das Zimmer (z. B. zum Spazierengehen im Buggy) verlassen, jedoch keinen direkten Kontakt zu anderen Kindern auf der Station haben. Bei febriler Granulozytopenie ohne Fokus erfolgt die empirische Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam und Gentamicin (in vitro sensibel). Nur wenn zusätzliche Symptome einer schwerwiegenden Infektion auftreten, wird die empirische Therapie mit Meropenem begonnen. Eine Übertragung auf andere Patienten kann so vermieden werden, die Einzelzimmerisolierung ist jedoch für Mutter und Kind eine erhebliche Belastung. Das Klebsiella-pneumoniae-Isolat bleibt über die gesamte Dauer der Intensivtherapie (6 Monate) nachweisbar.

- Proteus spp.
- Nonfermenter:
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Acinetobacter baumannii

In den letzten Jahren haben diese Erreger zunehmend **Resistenzen gegen β -Laktam-Antibiotika** entwickelt. Ein wesentlicher Mechanismus hierfür ist die Bildung von β -Laktamasen, einer potenten Familie von Enzymen, die den β -Laktam-Ring hydrolysieren können. 1983 wurden erstmals – interessanterweise in Deutschland – sog. **Extended-Spectrum- β -Laktamasen (ESBL)** isoliert und beschrieben, die gegen breit wirkende Penicilline, Cephalosporine und Monobactame resistent waren, nicht aber gegenüber Carbapenemen oder Cephamycinen [14].

ESBL lassen sich allerdings in vitro durch **β -Laktamase-Inhibitoren** hemmen, wie Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam – ein Umstand, der auch für die Diagnostik von ESBL-Bildnern genutzt wird. ESBL-kodierende Gene werden fast ausschließlich über **Plasmide** übertragen, was ihre Ausbreitung innerhalb einer Bakterienspezies, aber auch die Übertragbarkeit auf andere Bakterienarten erklärt [14, 15].

Eine weitere bekannte β -Laktamase ist die **AmpC-Cephalosporinase**, die überwiegend chromosomal kodiert wird und vor allem von Enterobacter spp. und Citrobacter spp. gebildet wird. Diese AmpC-Enzyme sind durch die Exposition gegenüber bestimmten Antibiotika **induzierbar**, sodass die Erreger (z. B. unter einer Monotherapie mit einem Cephalosporin) eine **Resistenz ausbilden**. Inzwi-

schen sind mehr als 1600 unterschiedliche β -Laktamasen bekannt [16].

Definition der Multiresistenz

Während die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID) eine hochkomplexe Zuordnung für die Definition multiresistenter Erreger entwickelt hatte, die alle wirksamen Antibiotikaklassen berücksichtigte, verfolgte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) in Deutschland eine andere Strategie für gramnegative Bakterien. Deren Einteilung konzentriert sich auf die wichtigsten bakterizid wirksamen Antibiotikaklassen, die bei erwachsenen Patienten bevorzugt zur Therapie schwerer systemischer Infektionen eingesetzt werden. 2012 veröffentlichte sie die **Klassifikation multiresistenter gramnegativer Stäbchenbakterien (MRGN)** [17]. Demzufolge werden Bakterien, die gegen Piperacillin, Cephalosporine der 3. oder 4. Generation (Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim) und Fluorchinolone (Leitsubstanz Ciprofloxacin) resistent sind, **3MRGN** genannt. Wenn darüber hinaus auch noch eine Resistenz gegen Carbapeneme vorliegt (Leitsubstanzen Imipenem und/oder Meropenem), spricht man von **4MRGN**.

Diese Definitionen wurden entwickelt, um auf dieser Grundlage spezielle Hygienemaßnahmen ableiten zu können, damit Transmissionen auf andere Patienten verhindert werden können. Die in der Pädiatrie häufig in Kombination eingesetzten Aminoglykoside wurden hierbei nicht berücksichtigt. Ebenfalls spielen Reserveantibiotika wie z.B. Colistin oder Tigecyclin bei der Definition von MRGN keine Rolle.

Merke
Gramnegative Bakterien, die gegen Piperacillin, Cefotaxim und/oder Ceftazidim und Ciprofloxacin resistent sind, bezeichnet man als 3MRGN. Gramnegative Bakterien, die darüber hinaus auch noch

gegen Imipenem und/oder Meropenem resistent sind, werden als 4MRGN klassifiziert.

Da in der Pädiatrie **Fluorchinolone** zur Behandlung von Infektionen nur eine sehr **eingeschränkte Zulassung** haben und nicht zur empirischen Therapie geeignet sind, wurde 2013 von der KRINKO eine Erweiterung der Klassifizierung von MRGN speziell für **neonatalogische und pädiatrische Patienten** veröffentlicht [18]. Hierbei wurde berücksichtigt, dass im Kindesalter eine Resistenz gegenüber Piperacillin und den 3.- bzw. 4.-Generations-Cephalosporinen bereits mit eingeschränkten Therapieoptionen verbunden ist, da Fluorchinolone anders als bei Erwachsenen nur zur gezielten Therapie eingesetzt werden können. Als zusätzliche Kategorie wurde daher **2MRGN NeoPäd** sowohl für Enterobakterien und Acinetobacter (A.) baumannii (► **Tab. 1**) als auch für Pseudomonas aeruginosa eingeführt (► **Tab. 2**). Mittlerweile sind mehrere Ausbrüche mit 2MRGN Klebsiella pneumoniae, A. baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Serratia marcescens in der Neonatologie beschrieben worden [19].

Merke
2MRGN NeoPäd ist das in der stationären Pädiatrie und Neonatologie am häufigsten nachgewiesene Resistenzprofil gramnegativer Erreger.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Kolonisation und Infektionen mit 3GCREB inklusive 3MRGN

In Deutschland ist 2014 die größte Prävalenzstudie zur Epidemiologie von Kolonisationen mit **3.-Generations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien (3GCREB)** und Erfassung von Risikofaktoren bei 4376 erwachsenen Patienten durchgeführt worden, die auf den Normalstationen einer Universitätsklinik aufgenommen wurden [10]. Die **Prävalenz** der 3GCREB-Besiedelung (überwiegend mit E. coli, gefolgt von Klebsiella spp. und Enterobacter spp.) lag hier bei 9,5%, wobei es regional deutliche Unterschiede gab (► **Abb. 2**).

► **Tab. 1** Klassifizierung der Enterobakterien und Acinetobacter baumannii auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten [18].

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R ^(C)	R	R
3.-/4.-Generations-Cephalosporine	Cefotaxim oder Ceftazidim	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	S	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S	R	R

R = resistent; R^(C) = intermediär; S = sensibel

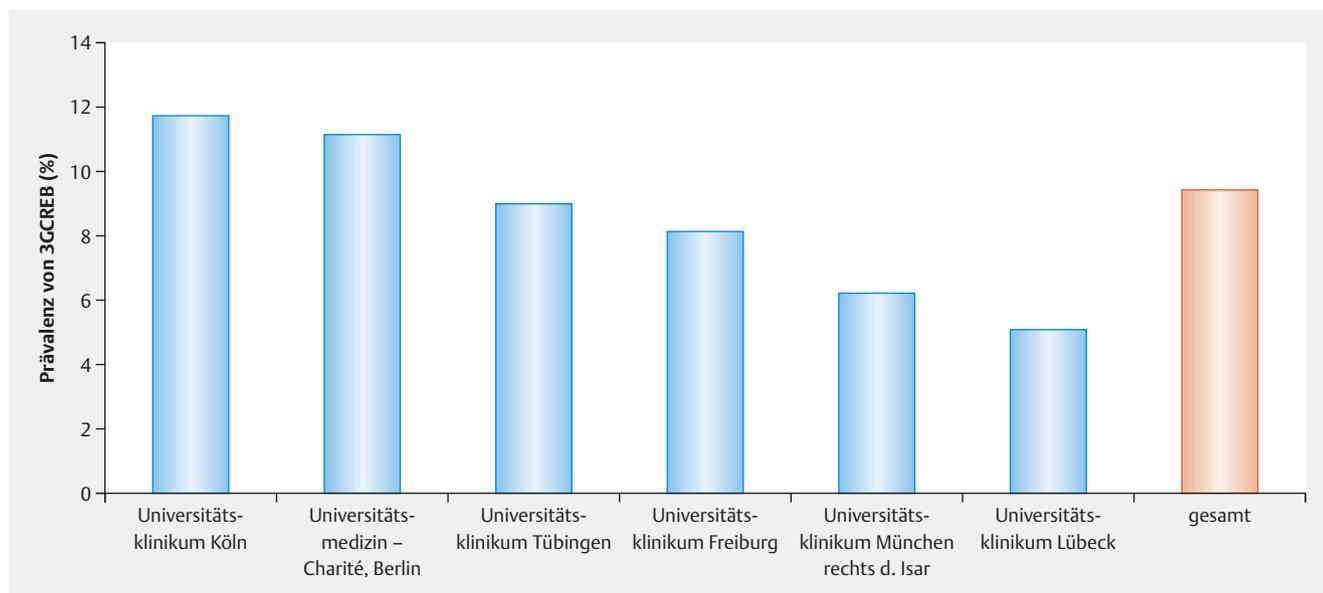
Als „intermediär“ empfindlich beschriebene Isolate sind wie resistente Isolate zu bewerten.

► **Tab. 2** Klassifizierung für *Pseudomonas aeruginosa* auf Basis der phänotypischen Resistenzeigenschaften für neonatologische und pädiatrische Patienten [18].

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz	2MRGN NeoPäd	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R ^(C)	nur eine der 4 Antibiotika- gruppen sensibel	R
3./4.-Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R		R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S		R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	S		R

R = resistent; R^(C) = intermediär; S = sensibel

Als „intermediär“ empfindlich beschriebene Isolate sind wie resistente Isolate zu bewerten.



► **Abb. 2** Prävalenz der Kolonisation mit 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien (einschließlich ESBL-Bildner, 3MRGN und 4MRGN) bei Aufnahme auf einer Normalstation in einer deutschen Universitätsklinik (Abb. basiert auf Daten aus: Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M et al.; DZIF-ATHOS Study Group. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2957–2963).

Als signifikante **Risikofaktoren** wurden erfasst:

- vorangegangene Antibiotikatherapien in den letzten 6 Monaten
- Reisen außerhalb Europas
- vorangegangene MRE-Kolonisation
- Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung
- Therapie mit magensäurehemmenden Medikamenten

Für die pädiatrischen Patienten fehlen vergleichbare Untersuchungen in Deutschland.

In den **USA** sind dagegen im Zeitraum von 1999 bis 2011 über 300 000 mikrobiologische Isolate von ambulant und stationär versorgten **Kindern** auf die Prävalenz von 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien und ESBL-Bildnern untersucht worden [20]. Sie zeigten, dass die Gesamtprävalenz der 3GCREB bei 1,97% lag und

die der ESBL-Bildner bei 0,47%. Allerdings konnte 2011 im Vergleich zum Beginn der Erfassung 1999 eine **Verdopplung** der 3GCREB- bzw. ESBL-Prävalenz auf 3 bzw. 0,92% beobachtet werden [20].

Die meisten Untersuchungen zur Epidemiologie von Infektionen mit 3.-Generations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien im Kindesalter liegen überwiegend bei kritisch kranken Kindern mit **Risikofaktoren** vor, für die wegen **begrenzter Therapieoptionen** ein erhöhtes **Letalitätsrisiko** besteht [21]. Hierzu zählen insbesondere Kinder [22, 23]:

- mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen
- mit Mukoviszidose
- auf neonatologischen oder pädiatrischen Intensivstationen

In **Deutschland** wurden anhand der KISS-Daten die **nosokomialen Infektionsraten** bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten über einen 10-jährigen Zeitraum retrospektiv ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass bei **Harnwegsinfektionen** *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* und bei **Atemwegsinfektionen** *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* vorhanden waren, wobei ca. 5% der Isolate multiresistent waren [9].

In einem **US-amerikanischen** Kinderkrankenhaus der Maximalversorgung wurde in einer prospektiven 1-jährigen Prävalenzstudie bei 1430 Enterobakterienstämmen aus klinischen Isolaten untersucht, wie viele 3.-Generations-Cephalosporin-Resistenzen vorlagen [24]. 13,9% der Isolate (überwiegend *E. coli*) zeigten eine Resistenz gegenüber Cefotaxim und/oder Cefotaxim, wobei die Hälfte der Stämme der ESBL-Bildner überwiegend vom Genotyp CTX-M waren und vor allem bei *E. coli* gefunden wurden.

Merke

Der ESBL-Genotyp CTX-M hat sich inzwischen bei Erwachsenen und Kindern in Asien, Europa, Kanada und USA erfolgreich in *E. coli* und *Klebsiella spp.* verbreitet und wird inzwischen auch häufiger in Isolaten aus der Bevölkerung und bei ambulant behandelten Patienten nachgewiesen [10, 24, 25].

In einer großen prospektiven Multicenterstudie in **deutschen** und **schweizerischen** pädiatrischen Zentren für Hämatologie und Onkologie wurden 770 Kinder auf Risikofaktoren für das Auftreten von **Bakteriämien** untersucht [26]. Als häufigste gramnegative Erreger wurden *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter cloacae* isoliert, wobei ESBL-Bildner nur bei 2 Patienten auftraten, von denen 1 an einer Sepsis mit Multiorganversagen verstarb (s. Fallbeispiel 1). Als unabhängige **Risikofaktoren** für Bakteriämien durch gramnegative Erreger wurde **Leukämie** (OR 2,27; 95%-Konfidenzintervall 1,31–4,0; $p = 0,003$) und das Vorliegen eines **Broviac-Katheters** (OR 4,65; 95%-Konfidenzintervall: 1,69–14,3; $p = 0,002$) identifiziert [26].

In einer retrospektiven Fallkontrollstudie mit dem Ziel, die Risikofaktoren für Bakteriämien durch ESBL-bildende *E. coli* und *Klebsiella spp.* bei Kindern zu bestimmen, konnten bei 7% der *E. coli*-Isolate und 18% der *Klebsiella spp.*-Isolate ESBL nachgewiesen werden [27]. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte hierbei, dass eine **Antibiotikatherapie** mit einem 3.-Generations-Cephalosporin sowie die Einnahme von **Steroiden** während der vorausgegangenen 30 Tage ein unabhängiges Risiko für den Nachweis von ESBL-Bildnern darstellte. Die Ergebnisse der molekularen Typisierung sprachen eher gegen eine nosokomiale Übertragung der ESBL-bildenden Isolate und für einen antibiotikainduzierten Selektionsdruck. Überraschend war in dieser Studie, dass bei den Kindern 20% der nachgewiesenen ESBL-Bildner **gegen Ciproflo-**

xacin resistent waren, obwohl eine Therapie mit Fluorchinolonen nur sehr selten durchgeführt wurde [27].

In einer anderen, ebenfalls retrospektiven Studie lag bei intensivpflichtigen Kindern, die an einer Infektion durch *E. coli* bzw. *Klebsiella spp.* erkrankt waren, die Prävalenz von ESBL-Bildnern bei 7% [28]. Als Risikofaktor wurde eine Therapie mit Cefotaxim oder Ceftazidim in den vorangegangenen 30 Tagen beschrieben. Die Kinder, die eine Infektion mit ESBL-bildenden *Klebsiella spp.* oder *E. coli* erlitten, hatten einen längeren Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation als Kinder mit Infektionen durch sensible Erreger.

Auch Kinder, die **keine Infektionen** mit einem ESBL-Bildner hatten, sondern nur **asymptomatisch** mit antibiotikaresistenten *E. coli* besiedelt waren, wurden in einem systematischen Review untersucht. Es wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang mit **vorangegangenen Antibiotikaverordnungen** in der ambulanten medizinischen Versorgung gab [29]. Die Autoren konnten zeigen, dass bei *E. coli* **moderate bis hohe Resistenzraten** gegenüber den in der pädiatrischen Praxis üblicherweise verordneten Antibiotika vorlagen, wobei diese Raten in Entwicklungs- und Schwellenländern deutlich höher waren als in den entwickelten Ländern. Hohe Resistenzraten waren mit vorangegangenen ambulant verordneten Antibiotikatherapien assoziiert. **Erstaunlich** waren hohe Resistenzraten gegenüber Tetracyclin und Ciprofloxacin, obwohl diese Antibiotika im **Kindesalter in der Regel nicht** eingesetzt werden (Tetracycline erst bei Kindern über 8 Jahre). Für Tetracyclin lag die gepoolte Resistenz in den Entwicklungs- und Schwellenländern bei 80 versus 37,7% (95%-Konfidenzintervall: 59,7–95,3% bzw. 25,9–49,7%) in den entwickelten Ländern. Bei Ciprofloxacin lag die gepoolte Resistenz bei 9,3 versus 5,1% (95%-Konfidenzintervall: 3,4–17,2% bzw. 0,2–17,8%) [29].

Merke

Die Besiedelung von Kindern mit tetracyclin- und ciprofloxacinresistenten *E. coli* kann ein Hinweis dafür sein, dass die Aufnahme von Antibiotikaresistenzen für Enterobakterien aus der Umwelt erfolgt sein kann (z. B. durch Kontakt mit kolonisierten Familienmitgliedern oder Tieren, Aufnahme durch Lebensmittel oder Trinkwasser).

Eine vor einigen Jahren veröffentlichte prospektive Studie über die Prävalenz von unterschiedlichen Antibiotikaresistenzen für *E. coli* bei Kindern in **Deutschland**, die ambulant medizinisch versorgt wurden, beschrieb als **Risikofaktor** für die Kolonisation mit resistenten *E. coli* die **Übertragung durch besiedelte Eltern und Geschwister** (Odds Ratio 2,2 bzw. 2,7). Die Autoren untersuchten allerdings nur die Resistenz gegenüber Ampicillin, Cefuroxim, Doxycyclin und Cotrimoxazol, nicht die Resistenz gegen 3.-Generations-Cephalosporine [30].

In einer **norwegischen** Studie wurde beobachtet, dass Kleinkinder auch 1–2 Jahre nach postnataler Kolonisierung des Darms mit ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae* besiedelt sein konnten und daher ein signifikantes **Reservoir** für die **Übertragung auf Familienmitglieder** darstellten [31]. In dieser Studie wurden nach einem Ausbruch mit ESBL-positiver *Klebsiella pneumoniae* vom Genotyp CTX-M 52 kolonisierte Neonate über 24 Monate monatlich während der ersten 12 Monate, danach alle 3 Monate auf *Klebsiella pneumoniae* im Rektalabstrich untersucht. Darüber hinaus wurden auch die Eltern und Geschwister in die Untersuchung mit einbezogen. Die **Dauer der Kolonisation** betrug bei den Kindern im Median 12,5 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus. **Risikofaktoren** für eine prolongierte Dauer der intestinalen Kolonisation waren Entbindung durch **Kaiserschnitt** (Hazard Ratio [HR] 2,4; 95%-Konfidenzintervall: 1,1–5,5; $p = 0,029$) und **Antibiotikatherapie** während des stationären Aufenthalts (HR 4,5; 95%-Konfidenzintervall: 1,6–12,6; $p = 0,004$). Bei 32% der haushaltsnahen Personen, insbesondere der Eltern, konnten im Beobachtungszeitraum ebenfalls die ESBL-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Stämme der Kinder isoliert werden. Allerdings betrug bei den Eltern die mittlere Kolonisationszeit im Median nur 2,5 Monate, bis die Rektalabstriche negativ getestet wurden [31].

Merke

Die Studiendaten belegen exemplarisch die Möglichkeit einer Übertragung von MRGN innerhalb der Familie besiedelter Kinder.

Kolonisation und Infektionen mit 4MRGN

Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem und Doripenem) sind **Reserveantibiotika**, die der Behandlung **schwerster Infektionen** durch gramnegative Erreger vorbehalten sind. In den letzten Jahren treten zunehmend Enterobakterien auf, die Carbapenemasen bilden und damit neben anderen β -Laktam-Antibiotika auch **Carbapeneme hydrolysieren** können, wodurch sie auch gegenüber dieser Antibiotikaklasse resistent sind. Die erste Carbapenemase wurde bereits 1993 in Enterobakterien entdeckt [32], seitdem sind eine Vielzahl von Carbapenemasen identifiziert worden, die zu **3 Klassen** von β -Laktamasen zählen [33, 34]:

- Ambler-Klasse A
- Ambler-Klasse B (Metallo- β -Laktamasen)
- Ambler-Klasse D

1996 sind im Osten der USA erstmals Carbapenemasen in *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten (KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae*, Ambler-Klasse A) identifiziert worden. Diese haben sich seitdem weltweit ausgebreitet und in einigen Regionen bereits zu nosokomialen Ausbrüchen geführt, sowohl bei Erwachsenen als auch in der Neonatologie und Pädiatrie [5, 34, 35]. Auch in Deutschland sind in einigen Städten bzw. Regionen (Berlin, Leipzig und Hesse)

sen) bei Erwachsenen Ausbrüche mit carbapenemasebildenden Enterobakterien beschrieben worden [5]. Dies hat seit 2012 in Hessen zu einer **Meldepflicht** bei Auftreten von carbapenemresistenten Erregern geführt.

Ebenfalls weltweit schnell ausgebreitet hat sich in den letzten Jahren die erst 2008 identifizierte **Neu-Delhi-Metallo- β -Laktamase (NDM)** in *Klebsiella* spp. und anderen Enterobakterien. Sie wurde bei einem Patienten, der nach einer medizinischen Behandlung in Indien eine Harnwegsinfektion in Schweden erlitten hatte, erstmals isoliert und inzwischen weltweit auch bei Kindern nachgewiesen [35–37]. Nicht immer ist die Carbapenemresistenz bei Enterobakterien und Nonfermentern durch die Bildung einer Carbapenemase bedingt:

Merke

Einige gramnegative Bakterien haben zusätzlich die Möglichkeit, über strukturelle Veränderung der zellwandständigen Porine (Kanalproteine) und über die Heraufregulierung von Effluxpumpen Carbapeneme unwirksam zu machen.

In **Deutschland** wurden Daten aus der **Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)** für kontinuierlich teilnehmende **Krankenhäuser** ausgewertet, die einen signifikanten Anstieg des Anteils von 4MRGN *A. baumannii* von 6,4% (2008) auf 13,6% (2011) zeigen [38]. Noch deutlicher fällt der Anstieg auf **Intensivstationen** aus: Neben der Zunahme des Anteils von 4MRGN *A. baumannii* von 11,1% (2008) auf 19,6% (2012) wurde 2012 beobachtet, dass der Anteil der 4MRGN *Klebsiella pneumoniae* 1,0% der Isolate betrug [39]. Im Vergleich zu 2011 hat sich die absolute Anzahl der Nachweise einer Carbapenemase aus Isolaten, die an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger eingeschickt wurden, im Jahr 2012 von 1473 auf 2873 verdoppelt [39].

Bislang liegen in **Deutschland keine Untersuchungen** vor, welche die Epidemiologie von 4MRGN ausschließlich bei **Kindern** untersucht hätten. Diese Daten wurden aber in den **USA** erhoben, wo im Zeitraum von 1999 bis 2011 über 300 000 mikrobiologische Enterobakterienisolate von Kindern nicht nur auf ESBL-Bildner, sondern auch auf Carbapenemresistenz untersucht wurden [40]. Hierbei betrug die Gesamtprävalenz 0,08%, wobei diese Resistenzen am häufigsten in *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. und *E. coli* vorkamen. Allerdings zeigt sich in dieser Studie auch bei pädiatrischen Patienten eine **besorgniserregende Tendenz**: Während 1999 noch kein Enterobakteriumisolat carbapenemresistent war, waren es 2011 bereits 5% der *Enterobacter*-spp.-Isolate [40]. Insbesondere in **Blutkulturen** und auf den **pädiatrischen Intensivstationen** stieg die Nachweisrate carbapenemresistenter Isolate. Die Erfahrungen mit den Ausbrüchen (v. a. durch 4MRGN *Klebsiella* spp., aber auch durch 4MRGN *A. baumannii*) zeigten, dass die Prävention von Erreger-

FALLBEISPIEL**4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii***

Ein 5-jähriger Junge aus Libyen wird zur weiteren Therapie eingeflogen, nachdem er zu Hause in einen Topf mit heißem Speiseöl gefallen ist. Er hat drittgradige Verbrühungen an beiden Beinen. Bei Aufnahme hat der Junge einen Harnwegskatheter, im Wundabstrich und im Urin finden sich 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Die Verbrühungswunden werden in Narkose chirurgisch debridiert und mit polyhexanidgetränkten Wundaufgaben verbunden. Der Harnwegskatheter wird entfernt. In der Patientenakte wird ein empirisches antibiotisches Behandlungsschema mit Colistin und Meropenem (beides intravenös) hinterlegt. Während des stationären Aufenthalts bis zur Verlegung in ein Schwerpunktzentrum für Brandverletzte ist jedoch keine systemische Antibiotikatherapie erforderlich.

übertragungen und ein gezieltes Screening bei Hochrisikopatienten wesentliche Maßnahmen zur Verhinderung der Ausbreitung von 4MRGN darstellen.

Der Gesetzgeber hat nun in Deutschland reagiert und seit Mai 2016 das **Infektionsschutzgesetz (IFSG)** um eine namentliche **Meldepflicht** bei Nachweis von Kolonisation und/oder Infektion durch carbapenemresistente 4MRGN wie z. B. *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *A. baumannii* erweitert. **Ausnahmen** bilden hierbei isolierte Nichtempfindlichkeiten gegenüber Imipenem bei *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. und *Serratia marcescens* [41].

Merke

In Deutschland müssen seit 2016 laut Infektionsschutzgesetz alle Nachweise von Kolonisation und/oder Infektion durch carbapenemresistente 4MRGN wie *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Acinetobacter baumannii* dem Gesundheitsamt gemeldet werden.

Infektionspräventive Maßnahmen**In der stationären Versorgung**

Die KRINKO hat für die neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen **infektionspräventive Maßnahmen** vorgeschlagen, die bei Nachweis von 2MRGN, 3MRGN oder 4MRGN einzuhalten sind (► **Tab. 3**). Für nicht intensivpflichtige Kinder in der stationären wie auch ambulanten Versorgung hat die Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projekts eine umfangreiche Empfehlung zum infektionspräventivem Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter erarbeitet [42].

Da eine **Dekolonisierung** bei Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Bakterien, die in der Regel den Darm kolonisieren und Bestandteil der Darmflora sind, nicht möglich ist, ist die **strikte Einhaltung** von Maßnahmen der **Basishygiene** essenziell. Hierzu gehört u. a. die korrekt durchgeführte **Händedesinfektion** mit einem geeigneten alkoholbasierten Händedesinfektionsmittel [43]. Auf gepflegte, kurze und unbehandelte Fingernägel sollte geachtet werden [43, 44].

Merke

Bei Tätigkeiten, die eine hygienische Händedesinfektion erfordern, dürfen weder Schmuck (wie Eheringe, Armreifen, Freundschaftsbändchen), Uhren, künstliche Fingernägel, Gelnägel oder Nagellack getragen werden.

Die **Händedesinfektion** erfolgt:

- vor jedem Patientenkontakt
- vor aseptischen Tätigkeiten (z. B. subkutane, intravenöse oder intramuskuläre Applikationen von Medikamenten, Verbandwechsel oder Katheteranlage)
- nach Kontakt mit potenziell infektiösem Material
- nach jedem Patientenkontakt

► **Tab. 3** Krankenhaushygienische Konsequenzen für intensivmedizinisch behandelte Früh- und Neugeborene bei Nachweis von MRE (KRINKO-Empfehlung 2013).

Erreger	Einzelzimmer	Kohortierung	Schutzkittel und Einmalhandschuhe	Mund-Nasen-Schutz
MRSA	ja	ja	ja	ja
2MRGN NeoPäd	nein	ja	ja	nein ²
3MRGN und 4MRGN ¹	ja	ja	ja	ja
VRE	ja	ja	ja	nein
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> (ohne MRGN-Eigenschaften)	nein	ja	ja	nein ²

¹ Bei Patienten, die mit 4 MRGN besiedelt oder infiziert sind, soll das Pflegepersonal in angemessener Zahl so zugeordnet werden, dass es nicht gleichzeitig andere Patienten betreut, die nicht mit solchen Erregern besiedelt oder infiziert sind.

² Nur bei Tätigkeiten mit erhöhtem Risiko (z. B. beim Absaugen des Nasopharynx bei beatmeten Kindern, die offen abgesaugt werden).

- nach Kontakt mit der patientennahen Umgebung (Bett, Nachttisch, Toilettenstuhl etc.)

Darüber hinaus sollten **weitere Maßnahmen** durchgeführt werden, wie die Identifikation von mit MRGN besiedelten Kindern bei Aufnahme (Screening). Von der Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie wurden folgende **Zielgruppen** für ein **Aufnahmescreening auf MRGN** vorgeschlagen [42]:

- Patienten mit positivem MRGN-Nachweis in der Anamnese
- Patienten mit direktem oder indirektem Kontakt zu einem 3MRGN- oder 4MRGN-Träger (z.B. durch Behandlung im gleichen Zimmer > 24 h)
- Patienten aus Einrichtungen mit bekannt hoher MRE-Prävalenz, z.B. Pflegeheime für Kinder mit Langzeitbehandlungspflege oder neurologische Rehabilitationskliniken
- Patienten, die in den letzten 3 Monaten wiederholt mit In-vitro-Breitspektrumantibiotika therapiert wurden und wiederholt stationär behandelt werden mussten
- Patienten mit Devices (Harnwegskatheter, Tracheostoma, Ernährungssonde, PEG und zentralvenöse Dauerkatheter)
- Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen und rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- Patienten, die aus Kliniken aus dem Ausland mit bekannt hoher MRGN-Prävalenz verlegt wurden (Ost- und Südeuropa, Naher und Mittlerer Osten, etc.)
- Kinder und Jugendliche mit Flüchtlingsanamnese

Weitere Maßnahme bei Besiedelung oder Infektion mit 3MRGN (zwingend aber bei 4MRGN!) ist die **Isolierung** der Patienten auch außerhalb der Intensivstation in einem **Einzelzimmer**, gemeinsam mit ihrer erwachsenen Begleitperson. Darüber hinaus ist eine **Barrierepflege** einzuhalten, d.h. bei Kontakt mit dem Patienten bzw. dessen Sekret, Blut oder Ausscheidungen sollen nach der Händedesinfektion keimarme Handschuhe, ein patientenbezogener Schutzkittel und ggf. ein Mund-Nasen-Schutz getragen werden (z.B. beim Absaugen).

Alle zur Pflege bzw. zur medizinischen Versorgung benötigten **Pflege- und Medizinprodukte** sollen **patientenbezogen** eingesetzt werden und bei Wiederverwendung sachgerecht aufbereitet werden, damit es nachfolgend nicht zur Erregerübertragungen auf andere Patienten kommen kann.

Merke
Ohne eine konsequente Umsetzung der hygienischen Händedesinfektion können über die Basishygiene hinausgehende Maßnahmenbündel nicht wirksam sein.

In der ambulanten Versorgung

Auch in der kinderärztlichen Praxis ist die Einhaltung der **Basishygiene** durch strikte Anwendung der hygienischen Händedesinfektion essenziell für die Infektionsprävention. Allerdings liegen bislang **keine Studien** vor (mit Ausnahme von Teilaspekten bei Kindern mit Mukoviszidose), welche die Übertragung von MRGN in der ambulanten medizinischen Versorgung bei Kindern mit oder ohne chronische Grunderkrankungen untersucht hätten. Die Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projekts empfiehlt daher einen angemessenen und praktikablen Umgang mit 3MRGN- oder 4MRGN-besiedelten Kindern: Dies beinhaltet keine Einschränkungen zur Teilhabe am öffentlichen Leben, aber bei bekanntem Besiedelungsstatus organisatorische bzw. räumliche Trennung dieser Kinder im kinderärztlichen Wartebereich, um besonders infektfähige Risikokinder zu schützen [42]. Für das Personal gilt wie in der stationären Versorgung: bei engem Kontakt (z.B. durch Untersuchung der Kinder) die Einhaltung der **Barrierepflege** mit Tragen von Handschuhen, Schutzkittel und ggf. (bei Besiedelung der Atemwege) Mund-Nasen-Schutz, um sich selbst vor einer Übertragung zu schützen und eine Übertragung auf andere Patienten zu vermeiden.

Merke
Neben hygiene relevanten Maßnahmen ist in der ambulanten medizinischen Versorgung besonders eine rationale Antibiotikatherapie ein wesentlicher Aspekt zur Prävention der Selektion multiresistenter Bakterien.

Auswirkungen der Breitspektrumantibiotika auf die Resistenzentwicklung

Studien des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) und der Universität Freiburg analysierten den **Antibiotikaverbrauch** 2001, 2005 und 2010 in Deutschland und stellten fest, dass bereits 2001 jede **3. Antibiotikaverordnung** in diesem Land auf ein **Antibiotikum der Reserve** entfallen ist und sich der Trend im Vergleich der letzten 10 Jahre **dramatisch weiterentwickelt** hat [45]. Diese Daten wurden durch den aktuell veröffentlichten GERMAP-Bericht 2015 über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland bestätigt, in dem gezeigt wurde, dass inzwischen **über die Hälfte** der Verordnungen, auch in der ambulanten medizinischen Versorgung, sog. Breitspektrumantibiotika sind [4]. Auch wenn in der Pädiatrie die Antibiotikaverordnungen der letzten Jahre rückläufig sind, zeigt sich auch hier eine Zunahme von breit wirkenden Antibiotika wie 3.-Generations-Cephalosporinen zulasten der Basispenicilline [46].

Merke

Übermäßiger Einsatz von Breitspektrumantibiotika wie Ciprofloxacin oder 3.-Generations-Cephalosporine trägt entscheidend zur Selektion von multiresistenten Erregern wie MRSA, VRE und MRGN bei.

Eine vorangegangene **Ciprofloxacintherapie** kann nicht nur zur Selektion von MRSA, sondern auch zur **Entstehung chinolonresistenter Enterobakterien** wie *E. coli* führen [47]. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion dieses Verbrauchs auch die Inzidenzrate von nosokomial auftretenden ESBL-bildenden Enterobakterien signifikant senken konnte und außerdem zu einer erneuten Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Chinolonen beitrug [47,48].

Merke

Da multiresistente Bakterien von Eltern und Haushaltskontakten auch auf Kinder übertragen werden können, ist ein gezielter und restriktiver Einsatz von Antibiotika in allen Altersgruppen von erheblicher Bedeutung zur Reduktion des Selektionsdrucks.

Empfehlungen für eine rationale Antibiotikatherapie in der ambulanten Versorgung

Da seit 2000 nur **3 neue Substanzgruppen** (Oxazolidinone mit Linezolid, Lipopeptide mit Daptomycin und Glycylcycline mit Tigecyclin als Vertreter) überwiegend für den Einsatz gegen multiresistente grampositive Erreger wie MRSA oder vancomycinresistente Enterokokken (VRE) entwickelt und zugelassen worden sind, **fehlen** besonders Wirkstoffe, die bei den multi- bzw. vollständig resistenten gramnegativen Bakterien wirken.

Merke

Das Ziel muss also sein, die Wirksamkeit der verfügbaren Antibiotika möglichst lange zu erhalten.

Dies erfordert eine möglichst **rationale Anwendung von Antibiotika**, um den Selektionsdruck für multiresistente Erreger zu vermeiden [47]. Daher hat die Internationale Gesellschaft für Chemotherapie mit einer Gruppe internationaler Experten **10 Empfehlungen** für die rationale Antibiotikatherapie in der ambulanten medizinischen Versorgung erarbeitet [49]:

1. Antibiotika sollten nur dann eingesetzt werden, wenn sie **benötigt** werden.
2. Es sollten **adäquate Antibiotika** ausgewählt werden, wobei eine gezielte Therapie besser als eine Breit-spektrumtherapie ist, die häufig unangebracht ist.
3. Die **Pharmakokinetik und -dynamik** der ausgewählten Antibiotikatherapie sollte beachtet werden, ebenso, die **kürzeste Therapiedauer** zu wählen, die einen maximalen Therapieerfolg verspricht.
4. Die **Compliance** des Patienten (Erwachsene) bzw. der Eltern (bei Kindern) sollte unterstützt werden, die Antibiotika regelmäßig in der vorgeschriebenen Dauer täglich einzunehmen, um zu verhindern, dass subinhibitorische Konzentrationen erreicht werden, die wiederum einer Resistenzentwicklung Vorschub leisten können.
5. **Kombinationen** von Antibiotika sollten nur in ausgewählten Situationen eingesetzt werden, da in der Regel das zu erwartende Keimspektrum bei ambulant erworbenen Infektionen ihren Einsatz nicht erforderlich macht.
6. Es sollte verhindert werden, dass die verschriebenen Antibiotika durch **Generika** ersetzt werden, die nicht den Anforderungen der Bioäquivalenz entsprechen, sodass es nicht zur Therapie mit subinhibitorischen Konzentrationen gegenüber den Bakterien kommt.
7. Patienten bzw. Eltern von pädiatrischen Patienten sollten von **Selbstmedikationen** mit Antibiotika abgehalten werden.
8. Es sollte evidenzbasiert nach den **Leitlinien** medizinischer Fachgesellschaften behandelt und nicht pharmaindustriegesteuerten Empfehlungen gefolgt werden.
9. **Mikrobiologische Befunde** können wertvolle Informationen auch in der ambulanten Versorgung liefern. Allerdings sollten sie rational eingesetzt werden, was bedingt, dass die korrekte Probenentnahme durchgeführt wird und auch die Beschränkungen eingesetzter Tests bekannt sind.
10. Antibiotika sollten empirisch, aber intelligent eingesetzt werden, d. h. unter Berücksichtigung der lokalen **Resistenzepidemiologie**, wobei die Limitationen von Surveillance-Untersuchungen bedacht werden sollten.

KERNAUSSAGEN

- Multiresistente Erreger sind Bakterien, die in vitro mindestens gegen 2 oder mehr Antibiotikaklassen resistent sind.
- Infektionen durch multiresistente Erreger können nicht nur die Behandlungsdauer deutlich verlängern, sondern auch die Morbiditäts- und Letalitätsgefahr erhöhen.
- Die Zunahme von Infektionen mit multiresistenten Enterobakterien ist auch in der Pädiatrie besorgniserregend, da hier die Therapieoptionen besonders eingeschränkt sind.
- Durch strikte Einhaltung der Hygienemaßnahmen durch die Patienten, Eltern und medizinisches Personal kann eine Weiterverbreitung der multiresistenten Erreger verhindert werden.
- Um einer weiteren Resistenzentwicklung entgegenzuwirken ist es daher wichtig, auch in der ambulanten Versorgung durch rationalen Antibiotikaeinsatz den Selektionsdruck auf die Bakterien zu senken.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Über die Autoren



Janine Zweigner

Dr. med., Jahrgang 1965. 1989–1995 Studium der Humanmedizin an der FU Berlin. 1995–1997 Assistenzärztin, Abt. für Medizinische Onkologie und Tumormimmunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin. 1998–2001 und 2003–2010 wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité, 2006 Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. 2001–2003 Postdoctoral Research Associate, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA. 2010–2014 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité. 2013 Fachärztin für Hygiene und Umweltmedizin. Seit 2015 Leiterin der Zentralen Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Köln.



Arne Simon

Prof. Dr. med. Pädiatrischer Onkologe und Infektiologe am Universitätsklinikum in Homburg, Leiter des Infectio Saar Netzwerks und des Pädiatrie Saar Netzwerks. Er koordiniert (gemeinsam mit Prof. Johannes Hübner aus München) die Arbeitsgruppe Antibiotic Stewardship der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und ist seit 2004 berufenes Mitglied der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut in Berlin.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Janine Zweigner
Zentrale Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln
janine.zweigner@uk-koeln.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Dr. med. Janine Zweigner, Köln.

Literatur

- [1] Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 71–109
- [2] ECDC/EMA Joint Technical Report 2009. The bacterial challenge – time to react. Stockholm, Sweden. Im Internet: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?ID=199&List=4f55ad51%2D4aed%2D4d32%2Db960%2Daf70113dbb90; Stand: 08.03.2017
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union 2015. Stockholm: ECDC; 2016. Im Internet: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Pages/data-reports.aspx>; Stand: 08.03.2017
- [4] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence; 2016
- [5] French CE, Coope C, Conway L et al. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect* 2017; 95: 3–45
- [6] Stillwell T, Green M, Barbadora K et al. Outbreak of KPC-3 Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a US Pediatric Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4: 330–338
- [7] Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: Old Foe, Emerging Threat. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1389–1396
- [8] Giuffrè M, Bonura C, Geraci DM et al. Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *J Hosp Infect* 2013; 85: 233–236
- [9] Geffers C, Schwab F, Gastmeier P. Nosokomiale Infektionen bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten – Daten aus ITS-KISS. *Hyg Med* 2009; 34: 336–342
- [10] Hamprecht A, Rohde AM, Behnke M et al. DZIF-ATHOS Study Group. Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2957–2963
- [11] Murray TS, Peaper DR. The contribution of extended-spectrum beta-lactamases to multidrug-resistant infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 124–131

- [12] Heudorf U, Büttner B, Hauri AM et al. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria – analysis of the data obtained through a mandatory reporting system in the Rhine-Main-region, Germany, 2012–2015. *GMS Hyg Infect Control* 2016; 11: DOI: 10.3205/dgkh000270. eCollection 2016; 11: Doc10
- [13] Tenenbaum T, Becker KP, Lange B et al. Prevalence of Multi-drug-Resistant-Organisms in Hospitalized Pediatric Refugees in an University Children's Hospital in Germany 2015–2016. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37: 1310–1314
- [14] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases, and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211–1233
- [15] Bush K, Fisher J. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2011; 65: 455–478
- [16] Bush K. Beta-lactamases: ubiquitous and formidable. Washington, DC: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014
- [17] KRINKO. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1311–1354
- [18] KRINKO. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *RKI Epidemiol Bull* 2013; 42: 421–432
- [19] Kraus-Haas M, Mielke M, Simon A. Literatur-Update zu Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivpflegestationen – *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*. *Bundesgesundheitsbl* 2015; 58: 308–322
- [20] Logan L, Braykov N, Weinstein R et al. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3: 320–328
- [21] Foglia EE, Fraser VJ, Elward AM. Effect of nosocomial infections due to antibiotic-resistant organisms on length of stay and mortality in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 299–306
- [22] Caselli D, Cesaro S, Ziino O et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010; 95: 1612–1615
- [23] Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 494
- [24] Chandramohan L, Revell PA. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a pediatric patient population. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4765–4770
- [25] Logan LK, Hujer AM, Marshall SH et al. Analysis of β -Lactamase Resistance Determinants in Enterobacteriaceae from Chicago Children: a Multicenter Survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3462–3469
- [26] Ammann RA, Laws HJ, Schrey D et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 675–686
- [27] Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115: 942–949
- [28] Benner KW, Prabhakaran P, Lowros AS. Epidemiology of infections due to extended-spectrum Beta-lactamase-producing bacteria in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 83–90
- [29] Bryce A, Hay AD, Lane IF et al. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i939
- [30] Lietzau S, Raum E, von Baum H et al. Household contacts were key factor for children's colonization with resistant *Escherichia coli* in community setting. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 1149–1155
- [31] Löhr IH, Rettedal S, Natas OB et al. Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1043–1048
- [32] Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7693–7697
- [33] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440–458
- [34] Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228–236
- [35] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791–1798
- [36] Yong D, Toleman MA, Giske CG et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5046–5054
- [37] Logan LK, Bonomo RA. Metallo- β -lactamase (MBL)-producing Enterobacteriaceae in United States Children. *Open Forum Infectious Disease* 2016; 3: ofw090
- [38] Robert Koch-Institut. *Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotential. *Epidemiol Bull* 2013; 32: 295–299
- [39] KRINKO. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention: Ergänzung zu den „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Rahmen der Anpassung an die epidemiologische Situation. *Epidemiol Bull* 2013; 32: 295–299
- [40] Logan LK, Renschler JP, Gandra S et al. Centers for Disease Control, Prevention Epicenters Program. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999–2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 2014–2021
- [41] Infektionsschutzgesetz (IFSG) 2016. Im Internet: http://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2016/0001-0100/75-16.pdf?__blob=publicationFile&v=1; Stand: 08.03.2017
- [42] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Paed IC Projekt. Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projekts. *Hyg Med* 2014; 39–10
- [43] KRINKO. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl* 2016; 59: 1189–1220

- [44] Technische Regeln Biologische Arbeitsstoffe (TRBA). Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege. GMBI 2014; 10/11: 25
- [45] Günther JKW, Nink K, Schröder H et al. Solange sie noch wirken... Analyse und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. Wissenschaftliches Institut der AOK (Wido), Universität Freiburg; 2010. Im Internet: http://wido.de/arz_antibiotika.html; Stand: 08.03.2017
- [46] Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M et al. Outpatient Antibiotic Prescription. Dtsch Arztebl 2016; 113: 454–459
- [47] Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. Br J Clin Pharm 2011; 74: 171–179
- [48] Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, et al. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of Escherichia coli isolated from urine by culture in a community setting. Clin Infect Dis 2009; 49: 869–875
- [49] Levy-Hara G, Amabile-Cuevas CF, Gould I et al.; International Society of Chemotherapy Antimicrobial Stewardship Working Group. “Ten Commandments” for the Appropriate use of Antibiotics by the Practicing Physician in an Outpatient Setting. Front Microbiol 2011; 2: 230

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-101269>
 Pädiatrie up2date 2017; 12: 123–137
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1611-6445

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter eref.thieme.de/ZZX8KTD oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152370237



Frage 1

Welche der nachfolgenden Anwendungen einer Antibiotikatherapie tragen am wenigsten zur bakteriellen Resistenzentwicklung bei?

- A Freigabe des Antibiotikaverbrauchs durch den Wegfall der Verschreibungspflicht
- B Anwendung der Antibiotika ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer bakteriellen Infektion
- C Anwendung der Antibiotika ohne Berücksichtigung des Wirkungsspektrums
- D Bevorzugte Anwendung von Schmalspektrumantibiotika im Rahmen des Wirkungsspektrums
- E Unterdosierung der antimikrobiellen Therapie

Frage 2

Welche Aussage ist falsch? Für das Versagen einer Antibiotikatherapie kommen folgende Ursachen infrage:

- A sekundäre Resistenzentwicklung
- B Anpassung der Antibiotikatherapie an die Ergebnisse der Resistenztestung
- C keine ausreichende Antibiotikakonzentration am Infektionsort
- D inadäquate Therapiedauer
- E Erregerwechsel

Frage 3

Warum ist in Zukunft mit einer Zunahme von multiresistenten Erregern (MRE) bei Kindern auch in der ambulanten Versorgung zu rechnen?

- A Durch den verstärkten Einsatz von Antibiotika mit erweitertem Wirkungsspektrum.
- B Durch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten.
- C Aus Zeit- und Kostengründen werden immer mehr hygienische Standardmaßnahmen vernachlässigt und mehr MRE übertragen.
- D Die Bakterien können heutzutage schneller ihre Resistenzgene austauschen.
- E Die Screeninguntersuchungen auf MRE werden vor der stationären Aufnahme zunehmend in der ambulanten medizinischen Versorgung durchgeführt.

Frage 4

Welche Aussage zur Prävalenz in Deutschland ist korrekt?

- A MRSA-Kolonisation bzw. -Infektionen sind gestiegen.
- B VRE-Kolonisation bzw. -Infektionen sind unverändert geblieben.
- C Kolonisation bzw. Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien sind deutlich gestiegen.
- D Kolonisation bzw. Infektionen mit MRE sind bei pädiatrischen Patienten höher als bei Erwachsenen.
- E Kolonisation bzw. Infektionen mit MRE sind bei Kindern in den letzten Jahren gesunken.

Frage 5

Welche Erreger versteht man unter 3MRGN-Enterobakterien?

- A Acinetobacter baumannii
- B Pseudomonas aeruginosa
- C Enterococcus faecium
- D Staphylococcus aureus
- E Escherichia coli

Frage 6

Die Klassifikation in 3MRGN-Enterobakterien bemisst sich u.a. an welcher Resistenz?

- A Ampicillin + Cefuroxim
- B Gentamicin
- C Ciprofloxacin + Cefotaxim
- D Cotrimoxacol
- E Ertapenem

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

Frage 7

Welche Aussage zu Fluorchinolonen der Gruppe 2 (wie Ciprofloxacin) ist falsch?

- A Es sind Antibiotika, die häufig bei komplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt werden.
- B Es sind Antibiotika, die ein Risiko für eine Infektion durch Clostridium difficile darstellen.
- C Es sind Antibiotika, die bei extensivem Einsatz eine Fluorchinolonresistenz bei E. coli hervorrufen können.
- D Es sind Antibiotika, die zu einer erhöhten Prävalenz von oxacillinresistenten S. aureus (MRSA) führen können.
- E Es sind Antibiotika, die in Deutschland selten in der ambulanten Versorgung eingesetzt werden.

Frage 8

Welche Infektion löste die 2008 erstmals isolierte Neu-Delhi-Metallo- β -Laktamase bei einem schwedischen Patienten aus?

- A Pneumonie
- B Meningitis
- C Harnwegsinfektion
- D Wundinfektion
- E Bakteriämie

Frage 9

Wie hoch ist inzwischen der Anteil carbapenemresistenter sog. 4MRGN Klebsiella pneumoniae in Deutschland?

- A $\leq 1\%$
- B $> 1\text{--}5\%$
- C $5\text{--}10\%$
- D $11\text{--}20\%$
- E $> 20\%$

Frage 10

Welche infektionspräventive Maßnahme bei Nachweis einer Kolonisation mit 4MRGN Klebsiella pneumoniae ist falsch?

- A strikte Händehygiene
- B Isolierung im Einzelzimmer
- C Barrierepflege
- D patientenbezogene Pflege- und Medizinprodukte
- E keine Meldepflicht an das Gesundheitsamt