

J. S. BERNS

INFEKTION MIT ANTIBIOTIKA-RESISTENTEN MIKROORGANISMEN BEI DIALYSEPATIENTEN

Das Auftauchen von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in verschiedenen medizinischen Einrichtungen, einschließlich ambulanten Dialysestationen, hat in den vergangenen zehn Jahren dramatisch zugenommen. Der Einsatz von Antibiotika und die Übertragung von resistenten Stämmen von einem Patienten zum nächsten sind die beiden wichtigsten Faktoren, die zu diesem raschen Anstieg beigetragen haben. Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und koagulasenegative Staphylokokken werden in den meisten Fällen als Ursache für eine katheterbedingte Bakteriämie bei Hämodialyse (HD) und für eine Katheterinfektion und Peritonitis bei Peritonealdialyse (PD) ausgemacht. Der weit verbreitete Einsatz von Vancomycin bei Dialysepatienten gibt Anlass zur Sorge, da die Häufigkeit von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) bei Dialysepatienten ansteigt. Bei dieser Patientenpopulation wurden auch Staphylokokken mit einer reduzierten Empfindlichkeit auf Vancomycin gesichtet. Ein neueres Problem stellt das Auftauchen von *S. aureus*-Isolaten mit einer hochgradigen Resistenz gegen das lokal angewandte Antibiotikum Mupirocin dar. Man kann dieses Problem bei PD-Patienten beobachten, bei denen Mupirocin an der Austrittsstelle des Peritonealkatheters prophylaktisch angewendet wurde. Der richtige Einsatz von Antibiotika wird dazu beitragen, die Wirksamkeit der aktuell verwendeten Antibiotika, wie beispielsweise Vancomycin, zu erhalten. Die für die Verwendung von Vancomycin veröffentlichten Richtlinien sollten befolgt werden. Neue Antibiotika wie Linezolid und Quinupristin/Dalfopristin wirken gegen VRE und MRSA, es sind aber bereits Resistenzen gegen diese Wirkstoffe aufgetreten. Zur Begrenzung der Verbreitung dieser resistenten Erreger ist es wichtig, der Übertragung von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in medizinischen Einrichtungen, auch bei der ambulanten Dialyse, vorzubeugen.

Die Resistenz von Bakterien gegen antibiotische Wirkstoffe weitet sich immer mehr aus, insbesondere trifft dies für *Staphylococcus aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und Enterokokken zu. Der Einsatz von Antibiotika und die Übertragung von resistenten Stämmen von einem Patienten zum nächsten sind die beiden wichtigsten Faktoren, die zu dieser steigenden Prävalenz von Antibiotika-Resistenz beitragen. In diesem Beitrag werden die Mechanismen der Antibiotika-Resistenz sowie einige der mit der Verbreitung von resistenten Mikroorganismen assoziierten Faktoren kurz besprochen. Anschließend sollen Informationen vorgestellt werden über das Auftreten von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) und koagulasenegativen Staphylokokken, Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und Staphylokokken mit reduzierter Empfindlichkeit auf Vancomycin. Die vor kurzem aufgetauchte Vancomycin- und Mupirocin-Resistenz von *S. aureus* bei Dialysepatienten wird näher betrachtet. Es werden Empfehlungen zum eingeschränkten Einsatz von Vancomycin berichtet sowie Informationen über neue Antibiotika zur Behandlung von auf andere Wirkstoffe resistenten Mikroorganismen gegeben. Die Vorbeugung und die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Hämodialyse (HD)- und Peritonealdialyse (PD)-Patienten, einschließlich der Aspekte zur Verringerung von Antibiotika-Resistenz, werden an anderer Stelle besprochen.

ANTIBIOTIKA-RESISTENZ BEI STAPHYLOKOKKEN

Die Resistenz von Staphylokokken auf Methicillin und andere Penicillinase-resistente Penicilline wie Oxacillin (das derzeit anstelle von Methicillin in Laborversuchen verwendet wird) entsteht durch ein verändertes Penicillin-bindendes Protein, PBP2a. Dieses PBP2a weist eine viel niedrigere Affinität für

das β -Laktam-Antibiotikum auf und erzeugt ein stabiles Peptidoglykan, das die bakterielle Zellwand stabilisiert und so die Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika vermittelt. Stämme von *S. aureus* und koagulasenegative Staphylokokken, die auf Methicillin resistent sind, sind ebenfalls resistent gegen andere β -Laktam-Antibiotika wie Cephalosporine und Carbapenem. Die meisten MRSA-Stämme besitzen auch eine Plasmid- oder chromosomal vermittelte Resistenz gegen andere Antibiotika einschließlich Aminoglykoside, Clindamycin und – immer häufiger – Quinolone. Als eine Folge davon war das Vancomycin der einzige potentiell wirksame antibiotische Wirkstoff für MRSA und Methicillin-resistente koagulasenegative Staphylokokken-Infektionen, bis vor kurzem neuere Medikamente – wie weiter unten besprochen – verfügbar wurden.

MRSA werden hauptsächlich durch direkten Kontakt übertragen, zum Beispiel von einem Patienten zum nächsten durch die Hände von Ärzten, Pflegekräften, usw. Zu den Risikofaktoren für eine Besiedlung und Infektion mit MRSA zählen längere Krankenhausaufenthalte, Aufnahme auf eine Intensivstation (ICU), Kontakt mit einem MRSA-besiedelten Patienten, Vorliegen von chirurgischen Wunden oder Dekubitusgeschwüren, allgemeiner Schwächezustand und vorherige Antibiotikatherapie. Bis vor kurzem waren neue Fälle von MRSA auf Krankenhäuser und andere medizinische Einrichtungen beschränkt geblieben. Seit neuerem werden jedoch auch MRSA-Infektionen beschrieben, die in der Allgemeinbevölkerung erworben wurden, was Anlass zur Besorgnis über ein weiter ansteigendes Auftreten von MRSA gibt und den Druck auf einen Vancomycin-Einsatz als empirische Ersttherapie verstärkt. Diese Isolate unterschieden sich von den nosokomialen MRSA-Stämmen dadurch, dass ihre Resistenz auf β -Laktam-Antibiotika beschränkt war.

MRSA BEI DIALYSEPATIENTEN

MRSA ist ein wichtiges Pathogen bei HD-Patienten, viele dieser Patienten weisen einen oder mehrere Risikofaktoren für eine Besiedlung und Infektion – wie oben beschrieben – auf. Eine neuere Zusammenstellung der CDC-Daten (Centers for Disease

Control and Prevention) ergibt, dass im Jahr 2000 in 71% der Dialyseeinheiten mindestens 1 HD-Patient mit MRSA in Behandlung war, das bedeutet einen Anstieg von 40% in 1995 auf 56% in 1997. Die Häufigkeit, mit der MRSA isoliert wird, und die relativen Anteile von MRSA und Methicillinempfindlichen *S. aureus* (MSSA) sind zwischen den Zentren unterschiedlich, es ist daher wichtig, auf lokale Muster der Empfindlichkeit zu achten. In neueren Serien wurde MRSA in nur 1% und bis zu 40% der bakteriellen Episoden bei HD-Patienten isoliert, wobei MRSA typischerweise für 20-40% aller *S. aureus*-Isolate verantwortlich war.

In den meisten Studien zeigte sich eine niedrige Prävalenz von MRSA bei in der Allgemeinbevölkerung erworbenen PD-bedingten Infektionen, mit einem unterschiedlichen Anteil aller *S. aureus*-Isolate. In einer Studie waren lediglich 2% der *S. aureus*-Isolate von PD-Patienten mit Peritonitis über einen Zeitraum von 8 Jahren Oxacillin-resistent, was gerade mal 0,4% der Peritonitis-Episoden ausmacht. In dieser Studie hatte sich die Resistenz auf Oxacillin und andere Antibiotika bei *S. aureus* über den 8-Jahres-Zeitraum nicht erhöht. In zwei anderen Studien wurde MRSA in nur 3-4% der Peritonitis-Episoden isoliert, war jedoch für 26-29% der *S. aureus*-Isolate verantwortlich. Aus einem Bericht aus Singapur geht jedoch hervor, dass MRSA in 12,9% der Peritonitis-Episoden und in 29,7% der PD-Katheter-bedingten Infektionen gefunden wurde.

METHICILLIN-RESISTENTE

KOAGULASENEGATIVE STAPHYLOKOKKEN BEI DIALYSEPATIENTEN

In den letzten Jahren hat auch die Resistenz gegen Methicillin und andere β -Laktam-Wirkstoffe bei koagulasenegativen Staphylokokken deutlich zugenommen. Ungefähr 75% der koagulasenegativen Staphylokokken-Isolate bei Patienten mit HD-Katheter-bedingten Bakteriämien sind auf Methicillin resistent. In der Praxis geht man meistens davon aus, dass koagulasenegative Staphylokokken-Isolate aus Blutkulturen auf Methicillin (oder Oxacillin) resistent sind, und im Allgemeinen werden keine spezifi-

schen Tests zur Ermittlung der Empfindlichkeit auf ein Antibiotikum durchgeführt.

Eine Methicillin-Resistenz liegt in 50-90% der koagulasenegativen Staphylokokken-Stämme, die bei PD-bedingten Infektionen isoliert werden, vor. In einer Studie nahmen Methicillin-resistente koagulasenegative Staphylokokken als Ursache für Peritonitis von 5% der Episoden in 1984-1986 auf 28% in 1987-1988 zu; eine andere Studie geht von einem Anstieg von unter 20% in 1991-1992 auf mehr als 70% in 1997-1998 aus. In einer weiteren Studie erhöhte sich die Prävalenz der Cefazolin-Resistenz (die der Methicillin-Resistenz entsprechen dürfte) bei *Staphylococcus epidermidis*-Isolaten in einem einzigen Jahr von 52% in den ersten 6 Monaten auf 89% in den weiteren 6 Monaten.

VANCOMYCIN-RESISTENZ BEI *S. AUREUS* UND KOAGULASENEGATIVEN STAPHYLOKOKKEN

Es wurden Isolate sowohl von koagulasenegativen Staphylokokken als auch von *S. aureus* mit reduzierter Empfindlichkeit auf Vancomycin und andere Glykopeptid-Antibiotika (minimale hemmende Konzentration [MIC] 8-16 µg/ml) identifiziert. Die Vancomycin-Resistenz bei Staphylokokken scheint sich infolge einer In-vivo-Selektion in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit Vancomycin zu entwickeln. Die Mechanismen für eine verringerte Empfindlichkeit auf Vancomycin bei Staphylokokken sind noch nicht ganz klar, scheinen aber nichts mit den Genen zu tun zu haben, die eine Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken vermitteln (wie unten besprochen). Eine erhöhte Synthese von Penicillin-bindenden Proteinen und Veränderungen in einigen Bestandteilen der Bakterien-Zellwände könnten zur Sequestrierung von Vancomycin innerhalb der Zellwand führen und so die Anhäufung von Vancomycin in der Zelle beschränken.

Seit dem ersten Bericht über Vancomycin-intermediäre *S. aureus* (VISA) aus Japan (in 1997), wurde VISA von acht U.S.-Patienten isoliert. Bei den meisten dieser Patienten lagen intravaskuläre Implantate vor, wie Herzklappen-Prothesen, zentralvenöse Katheter und HD-Katheter. Fünf der Patienten

waren mit PD oder HD behandelt worden. Alle Patienten hatten eine längere Behandlung mit Vancomycin erhalten, und einige Patienten wiesen eine wiederholte katheterbedingte MRSA-Bakteriämie auf. Infektionen mit VISA scheinen auf eine Monotherapie mit Vancomycin nicht anzusprechen, könnten sich aber mit Chloramphenicol, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und zwei neueren Wirkstoffen, Linezolid und Quinupristin-Dalfopristin, behandeln lassen (siehe weiter unten).

Es konnten auch koagulasenegative Staphylokokken-Stämme mit Vancomycin-intermediärer Resistenz – auch bei Dialysepatienten – isoliert werden. Eine zusätzliche mögliche Sorge bei Dialysepatienten liegt darin begründet, dass Isolate aus koagulasenegativen Staphylokokken, die auf Vancomycin *in vitro* ansprechen, bei Vorhandensein eines Biofilms, wie er sich bei HD- und PD-Kathetern entwickelt, tolerant oder resistent sein können. Dieser Effekt scheint sich nicht allein auf ungeeignete Antibiotika-Konzentrationen innerhalb des Biofilms zurückführen zu lassen, sondern könnte eher in der lokalen Hemmung der antibiotischen Aktivität durch eine Komponente des Biofilms begründet sein.

Vancomycin-resistente *S. aureus* (VRSA; MIC \geq 32 µg/ml) wurden vor kurzem aus zwei Patienten in den Vereinigten Staaten isoliert. Der erste Patient war ein HD-Patient, der wegen einer MRSA-Bakteriämie mit Vancomycin behandelt wurde. Es entwickelte sich eine vermutete Infektion an der Austrittsstelle des HD-Katheters, und in den Kulturen aus der HD-Katheter-Austrittsstelle und der Katheterspitze entwickelten sich VRSA (MIC > 128 µg/ml). Beide dieser Isolate enthielten neben dem *mecA*-Gen, das die Oxacillin-Resistenz vermittelt, auch das *vanA*-Gen, das eines der Determinanten für Vancomycin-Resistenz bei VRE ist. Dieser Befund legt nahe, dass die Vancomycin-Resistenz bei VRSA durch Austausch von genetischem Material von VRE erworben wurde. Beide Isolate reagierten empfindlich auf Chloramphenicol, Linezolid, Minocyclin, Quinupristin/Dalfopristin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

MUPIROCIN-PROPHYLAXE GEGEN STAPHYLOKOKKEN-INFEKTION

Die Nasenlöcher, die Haut und die Katheter-Austrittsstellen können Reservoirs für *Staphylococcus*-Spezies sein und als eine Quelle für die Entwicklung von Staphylokokken-Infektionen dienen. HD- und PD-Patienten mit *S. aureus*-Besiedelung in Nase oder Haut, einschließlich MRSA, tragen ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit diesen Erregern. Die Beziehung zwischen der Besiedelung mit koagulasenegativen Staphylokokken und einer Infektion ist weniger sicher. Die Beseitigung einer nasalen Trägerschaft durch nasale Anwendung des lokalen Antibiotikums Mupirocin (d.h. 2-3-mal täglich, 5 Tage lang, danach monatlich, falls die Kulturen der Nasenabstriche *S. aureus*-positiv sind) oder regelmäßige Behandlung der HD- und PD-Katheter-Austrittsstellen mit Mupirocin verringert das Risiko einer *S. aureus*-Bakteriämie bei HD-Patienten sowie PD-bedingte Austrittsstellen-Infektionen und Peritonitis. Die routinemäßige Anwendung von Mupirocin an der Austrittsstelle bei allen PD-Patienten wurde als eine in der Praxis besser umsetzbare Methode vorgeschlagen im Vergleich zu der Anwendung in der Nase, da man ohne Nasenabstrich-Kulturen auskommt.

Mupirocin, das gegen die meisten gram-positiven Bakterien einschließlich MRSA und gegen einige gram-negative Bakterien wirkt, hemmt die bakterielle Proteinsynthese durch eine reversible Behinderung der bakteriellen Isoleucyl-t-RNA-Synthetase. Eine geringe Resistenz (LDR = low-degree resistance) von *S. aureus*-Isolaten gegen Mupirocin (MIC 8-256 µg/ml) wird auf eine Isoleucyl-t-RNA-Synthetase-Mutation oder eine Veränderung in einem t-RNA-Synthetase-Proteinkomplex zurückgeführt. Die LDR ist relativ häufig, ihre klinische Bedeutung ist jedoch unklar. Die hohe Resistenz (HDR = high-degree resistance) gegen Mupirocin (MIC > 256 µg/ml) infolge einer erworbenen Plasmid-verursachten Form von Isoleucyl-t-RNA-Synthetase, die gegen Mupirocin resistent ist, tritt in den verschiedenen medizinischen/pflegerischen Einrichtungen immer häufiger auf. Der Mupirocin-resistente *S. aureus* ist oft auch gegen Methicillin, Rifampin und Quinolone resistent und wurde bei

Patienten identifiziert, die noch nie mit Mupirocin behandelt wurden.

MUPIROCIN-RESISTENZ VON STAPHYLOKOKKEN BEI DIALYSEPATIENTEN

Eine hohe Resistenz (HDR) gegen Mupirocin bei koagulasenegativen Staphylokokken-Isolaten aus den Nasenlöchern und der Katheter-Austrittsstelle bei PD-Patienten wurde bereits vor vielen Jahren dokumentiert. Dagegen war eine HDR gegen Mupirocin bei *S. aureus*-Isolaten bisher bei Dialysepatienten ungewöhnlich. Es wurde jedoch eine HDR von *S. aureus* gegen Mupirocin bei PD-Patienten berichtet, die prophylaktisch mit Mupirocin an der Peritonealkatheter-Austrittsstelle behandelt wurden. Pérez-Fontán et al. konnten vor kurzem eine dramatische Zunahme von HDR gegen Mupirocin bei PD-Patienten beobachten, die *S. aureus*-Träger waren. Diese Autoren hatten in den Jahren zwischen 1990 und 1996 ursprünglich keine *S. aureus*-Isolate mit HDR gegen Mupirocin bei Anwendung von Mupirocin in der Nase und anschließend an der Austrittsstelle gefunden. Sie fanden jedoch anschließend eine HDR gegen Mupirocin in 8,3% der *S. aureus*-Isolate von 1997 bis 1998 und in 12,4% der Isolate von 1999 bis 2000. Ein dramatischer Anstieg war ebenfalls zu verzeichnen in der 90 % MIC (MIC₉₀), nämlich von 0,125 µg/ml vor 1997 auf 1.024 µg/ml in 1999-2000. Diese Entwicklung der Mupirocin-Resistenz ging mit einem Anstieg der von *S. aureus* verursachten Austrittsstellen-Infektionen einher.

Eine andere Studiengruppe, die über eine nicht vorhandene Mupirocin-Resistenz nach 1-jähriger Anwendung in ihrem Peritonealdialyseprogramm berichtet hatte, konnte nun HDR gegen Mupirocin bei *S. aureus* nachweisen, nachdem sie ihr Programm der Mupirocin-Anwendung an der Katheter-Austrittsstelle 4 Jahre lang durchgeführt hatten. Eine HDR gegen Mupirocin wurde bei vier Patienten entdeckt, d. h. bei 3% ihrer PD-Population, und war für 15% der *S. aureus*-Isolate verantwortlich. Einer der vier Patienten entwickelte eine *S. aureus*-Peritonitis, die zum Therapieversagen und zum Verlust des Katheters führte.

Die Umstände und Folgen der Mupirocin-Resistenz bei PD-Patienten sind noch nicht

klar. Angesichts der Effektivität der Mupirocin-Anwendung an der Austrittsstelle zur Verringerung von infektiösen Komplikationen bei der PD wurden noch keine Änderungen zu diesem Mupirocin-Einsatz empfohlen. Nichtsdestotrotz wird man sich erneut Gedanken über den bestmöglichen Einsatz dieses Wirkstoffes machen müssen.

VANCOMYCIN-RESISTENTE ENTEROKOKKEN

Vancomycin-resistente Enterokokken wurden erstmals in den späten 80er Jahren berichtet; einer der ersten Berichte betraf dabei Patienten mit Nierenversagen. VRE ist seit damals zu einem immer häufiger auftretenden nosokomialen Isolat geworden, insbesondere in den USA. Eine klinisch bedeutsame Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken konnte am häufigsten bei *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* beobachtet werden. Eine Vancomycin-Resistenz lässt sich auf die Transkription von Genen zurückführen, wobei Vancomycin oft als induzierender Stoff dient, der zur Synthese von Enzymen führt, welche die Zusammensetzung der bakteriellen Zellwand und die Vancomycin-bindende Affinität beeinflusst. Zu den Risikofaktoren für eine Besiedelung mit VRE zählen längere Krankenhausaufenthalte, Aufenthalte auf Intensivstationen und die Verwendung von Vancomycin, Cephalosporinen der dritten Generation sowie Antibiotika mit Aktivität gegen Anaerobe. Da keinerlei spontane Mutationen mit anschließender Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken beschrieben worden sind, wurde das steigende Auftreten von VRE in den vergangenen zehn Jahren der Übertragung von Patient zu Patient in medizinischen Einrichtungen sowie der Übertragung von Resistenz-Genen zwischen zuvor empfindlichen Enterokokken zugeschrieben. Kurzfristig gesehen verursachen Antibiotika an sich keine Vancomycin-Resistenz; sobald jedoch resistente Erreger auf einen gegebenen Patienten übergegriffen haben, selektieren die Antibiotika für Vancomycin-resistente Stämme, wodurch sich die resistenten Stämme in ihrer Anzahl erhöhen. Wenn eine Übertragung von VRS stattfindet, denkt man dabei meistens an einen direkten Kontakt, zum Beispiel von Patient zu Patient

über die Hände von Ärzten, Pflegepersonal, usw. Enterokokken sind zähe Organismen, die auf den Händen von medizinischem und Pflegepersonal sowie auf umgebenden Flächen überleben, was ihre Übertragung erleichtert. Der Magen-Darm-Trakt ist das wichtigste Reservoir für Enterokokken. Da eine Besiedelung des Magen-Darm-Traktes noch mehr als 1 Jahr nach Absetzen von Antibiotika vorliegen kann, könnten besiedelte Patienten als ein mögliches Reservoir für die Verbreitung von VRE auf andere Patienten nach Entlassung aus Akutkrankenhäusern dienen. Eine Behandlung mit Antibiotika könnte die Konzentration von VRE im Stuhl erhöhen und damit ihre Verbreitung fördern. Es ist leider kein Weg bekannt, um eine Besiedelung mit VRE zu beseitigen, die Bemühungen müssen sich daher auf die Vorbeugung einer Verbreitung konzentrieren.

VRE BEI DIALYSEPATIENTEN

Enterokokken wurden aus Dialysat, behandeltem HD-Wasser und Bestandteilen von HD-Geräten kultiviert. Die berichtete Prävalenz von VRE (im Allgemeinen basierend auf Kulturen von rektalen Abstrichen) in ambulanten Dialysepatienten schwankte zwischen 0 und 12% und lag bei stationären HD-Patienten bei bis zu 28%. Eine neuere Übersicht der CDC zeigte, dass der Prozentsatz von Dialyseeinheiten mit mindestens 1 Patienten mit VRE von 11,5% in 1995 auf 32,7% in 2000 angestiegen ist. Die tatsächliche Rate der Besiedelung liegt wahrscheinlich höher als angegeben, da es bei den Kulturen der rektalen Abstriche einen hohen falsch-negativen Prozentsatz gibt.

Eine VRE-Besiedelung bei HD-Patienten steht in engem Zusammenhang mit einer kürzlich erfolgten Vancomycin-Behandlung und Krankenhausaufenthalt. In einer neueren Studie lag die Gesamtprävalenz von VRE bei den Patienten in sieben HD-Zentren bei 5,8%, war aber 5 bis 6-mal höher bei Patienten, die Vancomycin (alleine oder mit anderen Antibiotika) in den zurückliegenden 90 Tagen erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die mit keinerlei Antibiotika behandelt wurden. Aus der multivariaten Analyse ergaben sich als Prädiktoren für VRE-

Besiedelung auch ein schlechter Allgemeinzustand, die Einnahme von Antibiotika in den zurückliegenden 90 Tagen sowie Injektionen.

Eine prospektive Analyse von VRE-Erkrankung unter 119 stationären chronischen HD-Patienten kam zu dem Ergebnis, dass VRE in den Kulturen von rektalen Abstrichen von 6% der Patienten zur Zeit der Krankenhausaufnahme vorhanden war. VRE wurde von weiteren 19% der Patienten erworben, die 4 Tage oder länger im Krankenhaus blieben, wie sich in Follow-up-Kulturen zeigte, die bei Patienten, die ursprünglich negative Kulturen aufwiesen, dann doch positiv waren. Eine Behandlung mit Vancomycin war signifikant assoziiert mit dem Erwerb von VRE. Die Analyse von Isolatstammtypen aus den Patienten mit einer VRE-Besiedelung bei Aufnahme legte nahe, dass VRE wahrscheinlich bei früheren Krankenhausaufenthalten erworben wurde.

Eine weitere Studie ergab eine sehr ähnliche Häufigkeit von VRE-Besiedelung (17,8%) unter ambulanten HD- und PD-Patienten. In dieser Studie wurde keiner der Patienten, die kein Vancomycin erhalten hatten, mit VRE besiedelt, während bei 26% der Patienten, die während der Studienphase mit diesem Antibiotikum behandelt worden waren, eine Besiedelung nachgewiesen werden konnte.

Eine Peritonitis mit VRE ist bei chronischen, stabilen, ambulanten Peritonealdialysepatienten ungewöhnlich. Wenn es aber doch dazu kommt, dann ist sie mit einem früheren Krankenhausaufenthalt und mit dem Gebrauch von Vancomycin und Cephalosporinen assoziiert oder es handelt sich um eine nosokomiale Peritonitis. VRE wurde in pädiatrischen HD-, PD- und Transplantationspatienten isoliert. Ob eine VRE-Besiedelung mit einer signifikanten VRE-Infektion oder einer höheren Mortalität einhergeht, ist nicht klar, da die Ergebnisse aus den Studien nicht einheitlich sind.

EINSATZ VON VANCOMYCIN

Die immer größer werdende Bedrohung durch die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika macht den Einsatz von wechselnden Antibiotika anstelle von Vancomycin erforderlich, wenn diese Wirkstoffe die gleiche

Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen. Die Verringerung des Vancomycin-Gebrauchs ist eine der wichtigsten Strategien, um die Verbreitung der Vancomycin-Resistenz einzugrenzen. In 1995 veröffentlichte das Hospital Infection Control Practices Advisory Committee der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) „Empfehlungen für die Vorbeugung gegen eine Verbreitung der Vancomycin-Resistenz“. Diese und nachfolgende Empfehlungen der CDC in Bezug auf Vancomycin sind in Tabelle 1 dargestellt.

Vancomycin wird von Nephrologen häufig verschrieben aufgrund seiner Wirksamkeit gegen gram-positive Erreger, die häufig bei Dialysepatienten isoliert werden, und aufgrund des Vorteils, dass man bei Patienten mit terminalem Nierenversagen (ESRD) spärliche bzw. seltene Dosen verabreichen kann. Übersichtsarbeiten des CDC haben herausgefunden, dass die mittlere Prozentzahl von chronischen ambulanten HD-Patienten, die in einem einzelnen Monat Vancomycin erhielten, zwischen 1995 und 1999 bei 4,3-5,6% lag.

In einer 3-monatigen Studie zum Gebrauch von Vancomycin berichteten Green et al., dass Vancomycin mindestens einmal bei 39% der Krankenhausaufnahmen bei chronischen HD-Patienten verordnet wird, im Vergleich zu 5% der Patienten ohne chronische HD. Auch wenn der Vancomycin-Gebrauch von den Autoren in 80% der Fälle als gerechtfertigt eingeschätzt wurde, erfolgte etwa die Hälfte der Vancomycin-Verschreibungen als empirische Therapie bei einem fiebernden Patienten mit noch ausstehenden Ergebnissen der Kulturen und Empfindlichkeitstests. Diese Praxis entspricht nicht dem empfohlenen Gebrauch entsprechend den oben genannten CDC-Richtlinien. In der Tat hätte man nur 35% der Vancomycin-Gaben in dieser Studie basierend auf diesen Richtlinien als richtig einstufen können. Die Autoren merken hierzu aber an, dass sich die empirische Vancomycin-Therapie als klinisch richtig erwies, da etwa die Hälfte der Infektionen bei Patienten mit empirischer Vancomycin-Medikation tatsächlich auf gegen β -Laktam-Antibiotika resistente Bakterien zurückzuführen war.

Situationen, in denen der Einsatz von Vancomycin geeignet oder akzeptabel ist:

- Behandlung von schweren Infektionen, die von β -Laktam-resistenten gram-positiven Mikroorganismen (z. B. MRSA) verursacht werden.
- Behandlung von Infektionen, die von gram-positiven Mikroorganismen in Patienten verursacht werden, die schwere Allergien auf β -Laktam-Antibiotika entwickeln.
- Behandlung von Antibiotika-assoziiierter Colitis, die nicht auf Metronidazol anspricht oder einen schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Verlauf nimmt.
- Endokarditis-Prophylaxe nach bestimmten Eingriffen bei Patienten mit einem hohen Endokarditis-Risiko.
- Prophylaxe bei größeren chirurgischen Eingriffen mit Implantation von Prothesenmaterial oder Geräten (dies bezieht sich nicht auf das Legen oder die Revision von HD-Kathetern, Fisteln oder Grafts) in Einrichtungen mit einer hohen Rate von MRSA oder Methicillin-resistentem *S. epidermidis*.
- Empirische Behandlung bei Patienten mit schweren Infektionen (z. B. Bakteriämie) aufgrund von β -Laktam-resistenten Erregern. Wenn die Kulturen negativ für β -Laktam-resistente Erreger sind, dann sollte Vancomycin abgesetzt werden.

Situationen, in denen von Vancomycin abgeraten wird:

- Routinemäßige chirurgische Prophylaxe, außer wenn der Patient eine lebensbedrohliche Allergie gegen β -Laktam-Antibiotika aufweist.
- Behandlung als Reaktion auf eine einzelne positive Blutkultur für koagulasenegative Staphylokokken, falls andere Blutproben, die während des gleichen Zeitraumes abgenommen wurden, negativ ausfielen (d.h. wenn eine Kontamination der Blutkultur wahrscheinlich ist).
- Systemische oder lokale (z. B. antibiotischer Verschluss) Prophylaxe zum Schutz vor Infektion oder Besiedelung von zentralen oder peripheren intravaskulären Kathetern.
- Versuch, die MRSA-Besiedelung zu beseitigen.
- Primäre Behandlung der Antibiotika-assoziierten Colitis.
- Routinemäßige Prophylaxe bei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder HD.
- Behandlung (Wahl aufgrund der einfachen Dosierung) für Infektionen, die von β -Laktam-empfindlichen gram-positiven Mikroorganismen verursacht sind, bei Patienten mit Nierenversagen.

ALTERNATIVEN ZU VANCOMYCIN

Bei stationären Dialysepatienten mit Infektionen durch β -Laktam-empfindliche Erreger kann Nafcillin oder ein anderes β -Laktam anstelle von Vancomycin für empfindliche Erreger gegeben werden. Bei nicht stationären Patienten wäre der Einsatz von β -Laktam aufgrund der häufigen intravenösen Gaben teuer und unpraktisch, da dies einen venösen Zugang und die Verabreichung der Antibiotika durch eine Krankenschwester erforderlich macht.

Seit kurzem wird Cefazolin als eine Alternative zu Vancomycin bei HD-Patienten als empirische Therapie in Einrichtungen erforscht, in denen die MRSA-Häufigkeit niedrig ist, oder zur Behandlung von Erregern, von denen ein Ansprechen auf β -Laktam

bekannt ist. Bei HD-Patienten könnte Cefazolin – ein Cephalosporin der ersten Generation – in Dosierungen von 1-2 g (ca. 15-20 mg/kg) dreimal pro Woche nach Dialyse verabreicht werden; dieses Regime bewirkt therapeutische Blutspiegel, die bis zur nächsten geplanten Dialyse über ein 2-Tages- oder 3-Tages-Intervall zwischen den Dialysen und mit hoch effizienten oder high-flux Hämodialysatoren bei den meisten Patienten anhalten. Es ist nicht klar, ob eine Dosierung von Cefazolin nach Dialyse in den Dosen, wie sie oben beschrieben sind, geeignete Blutspiegel bei Patienten mit einer signifikanten Restnierenfunktion ergibt.

Zwei antibiotische Wirkstoffe, Linezolid und Quinupristin/Dalfopristin, beide mit Aktivität gegen Vancomycin-resistente Erreger, wurden vor kurzem in den Vereinigten Staaten

TABELLE 1:

Empfehlungen zum Einsatz von Vancomycin bei Dialysepatienten

zugelassen. Linezolid verhält sich *in vitro* aktiv gegen *E. faecium* und *E. faecalis*. Quinupristin/Dalfopristin ist *in vitro* aktiv gegen *E. faecium*, nicht aber gegen *E. faecalis*. Beide Wirkstoffe sind aktiv gegen Methicillin-empfindliche und Methicillin-resistente *S. aureus* und *S. epidermidis*, VISA und andere gram-positive Bakterien, nicht aber gegen gram-negative. Beide Medikamente sind für die Behandlung von VRE zugelassen; zu den zugelassenen Indikationen zählt bei Linezolid auch die Behandlung einiger MRSA-Infektionen.

Quinupristin und Dalfopristin werden vorwiegend in der Leber zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt, wobei weniger als 20% einer Dosis über den Urin ausgeschieden werden, hauptsächlich als Metaboliten. Die AUC-Kurve (AUC=area under the concentration) für Quinupristin, Dalfopristin und ihre Metaboliten steigt bei Patienten mit leichtem bis schwerem Nierenversagen ungefähr 30-40% an (Aventis Pharmaceuticals, Information aus den Akten). Die wenigen Daten weisen darauf hin, dass die Clearance von Quinupristin bei Patienten mit leichtem bis schwerem Nierenversagen nicht beeinflusst wird, jedoch ist die Clearance von Dalfopristin und einigen Quinupristin-Metaboliten etwas verringert. Bei einem großen Molekulargewicht und einer Proteinbindung von 30% für Quinupristin und 60% für Dalfopristin geht man davon aus, dass die Clearance jeder Stammkomponenten durch HD vernachlässigt werden kann (Aventis Pharmaceuticals, Information aus den Akten). Die pharmakokinetischen Parameter werden bei Patienten unter PD nicht verändert. Dalfopristin tritt nicht im Peritonealdialysat auf und Quinupristin findet man nur in sehr geringen Konzentrationen nach einer einzelnen intravenösen Quinupristin/Dalfopristin-Dosis bei PD-Patienten ohne Peritonitis. Bei Patienten mit Nierenversagen, einschließlich Patienten unter HD oder PD, wird keine Dosisanpassung für Quinupristin/Dalfopristin empfohlen.

Linezolid, das sowohl für orale als auch für intravenöse Verabreichung verfügbar ist, wird durch Oxidation in zwei inaktive Metaboliten mit begrenzter renaler Clearance extensiv verstoffwechselt. Die beiden Metaboliten, jedoch nicht der Stammwirkstoff, häufen sich bei Vorliegen eines Nierenver-

sagens an. Dosisanpassungen von Linezolid werden bei Patienten mit Nierenversagen nicht empfohlen, auch wenn man sich über die Bedeutung der Anhäufung von Metaboliten noch im Unklaren ist. Die Clearance von Linezolid und seinen Metaboliten geschieht durch HD und PD, ungefähr 30% einer oralen Dosis wird während einer 3-stündigen HD-Behandlung herausgefiltert. Der Hersteller empfiehlt, dass Linezolid nach der HD verabreicht werden sollte (Pharmacia & Upjohn, Packungsbeilage).

Es liegen für diese Medikamente zur Behandlung von Infektionen bei Dialysepatienten nur wenige Erfahrungen vor. Lynn et al. konnten einen Patienten mit PD-bedingter Peritonitis infolge VRE erfolgreich mit intravenöser und intraperitonealer Gabe von Quinupristin/Dalfopristin behandeln. Ein weiterer Patient wurde nur mit intravenösem Quinupristin/Dalfopristin behandelt, nachdem der PD-Katheter entfernt wurde; der Patient sprach auf diese Therapie gut an. Ein dritter Patient sprach nur teilweise auf die Behandlung mit intravenös verabreichtem Quinupristin/Dalfopristin an, konnte dann aber mit einer kontinuierlichen i.v.-Therapie nach Katheterentfernung geheilt werden.

Linezolid wurde intravenös in der Behandlung eines Patienten mit VRE (*E. faecium*)-Peritonitis neben der Entfernung des Katheters eingesetzt. Die Linezolid-Konzentration im Peritonealdialysat war mit 7.14 µg/ml höher als die berichtete MIC von 4 µg/ml. Man wird zweifellos noch mehr Erfahrungen mit diesen Medikamenten sammeln müssen, um ihre Rolle in der Behandlung von PD-bedingter Peritonitis aufklären zu können.

Diese Antibiotika sollten nur zur Behandlung von Infektionen eingesetzt werden, deren Erreger gegen andere verfügbare Medikamente resistent sind. Es gibt bereits Berichte über eine In-vitro-Resistenz von VRE und Staphylokokken gegen diese Wirkstoffe, auch bei Dialysepatienten.

VORBEUGUNG EINER ÜBERTRAGUNG IN MEDIZINISCHEN EINRICHTUNGEN

Durch die zahlreichen Kontakte zwischen Mitarbeitern und Patienten in der Dialyse-einheit können diese Pathogene von Patient zu Patient übertragen werden. Die Hygiene

der Hände ist die einzige wichtigste Maßnahme zur Infektionsvorsorge. Die für alle HD-Patienten empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsvorsorge reichen aus, um einer Übertragung bei der Mehrzahl der Patienten vorzubeugen, die mit pathogenen Bakterien infiziert oder besiedelt sind, einschließlich Antibiotika-resistente Stämme. Vorsichtsmaßnahmen für den Kontakt, wie sie bei stationären Patienten mit Antibiotika-resistenten Mikroorganismen befolgt werden, werden für ambulante Dialyseeinheiten nicht empfohlen. Es wurden jedoch einige zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsvorsorge für die Pflege von HD-Patienten nahe gelegt, die ein erhöhtes Risiko für die Übertragung von pathogenen Bakterien aufweisen könnten.

SCHLUSSFOLGERUNG

Antibiotika-resistente Bakterien stellen eine wachsende Bedrohung für Patienten mit ESRD dar. Insbesondere sind hier MRSA, Methicillin-resistente koagulasenegative Staphylokokken und VRE zu nennen. Man kann davon ausgehen, dass sich Mupirocin-resistente *S. aureus*, in der Allgemeinbevölkerung erworbene MRSA und vielleicht sogar Vancomycin-resistente Staphylokok-

ken noch weiter verbreiten. Die Strategien, um die Verbreitung der Antibiotika-Resistenz einzugrenzen, umfassen die Infektionsvorsorge, eine rasche und exakte Diagnose der Infektion, optimalen Einsatz von Antibiotika und die Vorbeugung gegen eine Übertragung. HD-Katheter sollten möglichst vermieden werden, um eine Infektion der Blutbahnen und die Antibiotika-Einnahme zu reduzieren. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Machbarkeit und den klinischen Nutzen von speziellen Maßnahmen zur Infektionsvorsorge beurteilen zu können, die zur Kontrolle von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen in Dialyseeinrichtungen für ambulante Patienten eingesetzt werden könnten.

Literatur beim Verlag.

DR. JEFFREY S. BERNS
Abteilung Medizin
Bereich Nephrologie, Elektrolyte und Bluthochdruck
Universität von Pennsylvania
School of Medicine und Presbyterian Medical Center
Philadelphia, Pennsylvania
USA

Klinik haftet bei Tod nach Infektion

Eine niedersächsische Klinik muss für den Tod einer Patientin nach einer Bakterieninfektion haften. Dies hat das Oberlandesgericht Oldenburg (OLG) in einem Urteil entschieden (Aktenzeichen: 5 U 100/00 OLG). Das OLG sah in der Berufungsverhandlung einen „groben Behandlungsfehler der Klinikleitung“. Eine 29 Jahre alte Frau war nach einer Kaiserschnittentbindung im März 1997 an einer Streptokokkeninfektion erkrankt und im Juni gestorben. Das Landgericht Oldenburg muss nun über den Schadenersatz verhandeln.

G. Seyffart

Giftindex Die Therapie der akuten Intoxikationen

ISBN 3-931660-45-1
Preis: 97,50 Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich,
Tel. 05484-308, Fax 05484-550
E-mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: <http://www.pabst-publishers.de>