



Resistenzentwicklung von Bakterien gegen Desinfektionsmittel

Brauchen wir ein „antiseptic stewardship?“

Lutz Jatzwauk

Zentralbereich Krankenhaushygiene - Umweltschutz



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE


Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection

Susan S. Huang, M.D., M.P.H., Edward Septimus, M.D., Ken Kleinman, Sc.D.,
Julia Moody, M.S., Jason Hickok, M.B.A., R.N., Taliser R. Avery, M.S.,
Julie Lankiewicz, M.P.H., Adrijana Gombosev, B.S., Leah Terpstra, B.A.,
Fallon Hartford, M.S., Mary K. Hayden, M.D., John A. Jernigan, M.D.,
Robert A. Weinstein, M.D., Victoria J. Fraser, M.D., Katherine Haffenreffer, B.S.,
Eric Cui, B.S., Rebecca E. Kaganov, B.A., Karen Lolans, B.S.,
Jonathan B. Perlin, M.D., Ph.D., and Richard Platt, M.D.,
for the CDC Prevention Epicenters Program and the AHRQ DECIDE Network
and Healthcare-Associated Infections Program*

ABSTRACT



RESULTS



A total of 43 hospitals (including 74 ICUs and 74,256 patients during the intervention period) underwent randomization. In the intervention period versus the baseline period, modeled hazard ratios for MRSA clinical isolates were 0.92 for screening and isolation (crude rate, 3.2 vs. 3.4 isolates per 1000 days), 0.75 for targeted decolonization (3.2 vs. 4.3 isolates per 1000 days), and 0.63 for universal decolonization (2.1 vs. 3.4 isolates per 1000 days) ($P=0.01$ for test of all groups being equal). In the intervention versus baseline periods, hazard ratios for bloodstream infection with any pathogen in the three groups were 0.99 (crude rate, 4.1 vs. 4.2 infections per 1000 days), 0.78 (3.7 vs. 4.8 infections per 1000 days), and 0.56 (3.6 vs. 6.1 infections per 1000 days), respectively ($P<0.001$ for test of all groups being equal). Universal decolonization resulted in a significantly greater reduction in the rate of all bloodstream infections than either targeted decolonization or screening and isolation. One bloodstream infection was prevented per 54 patients who underwent decolonization. The reductions in rates of MRSA bloodstream infection were similar to those of all bloodstream infections, but the difference was not significant. Adverse events, which occurred in 7 patients, were mild and related to chlorhexidine.

CONCLUSIONS

In routine ICU practice, universal decolonization was more effective than targeted decolonization or screening and isolation in reducing rates of MRSA clinical isolates and bloodstream infection from any pathogen. (Funded by the Agency for Healthcare Research and the Centers for Disease Control and Prevention; REDUCE MRSA ClinicalTrials.gov number, NCT00980980.)

N ENGL J MED NEJM.ORG

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org at SAECHSISCHE LANDESBIBLIOTHEK on May 30, 2013. For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

sion of Infectious Diseases and Health Policy Research Institute, University of California Irvine School of Medicine, 101 City Dr., City Tower Suite 400, ZC 4081, Orange, CA 92868, or at sshuang@uci.edu.

*Investigators for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program and the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DECIDE) Network and Healthcare-Associated Infections Program are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 29, 2013, at NEJM.org.

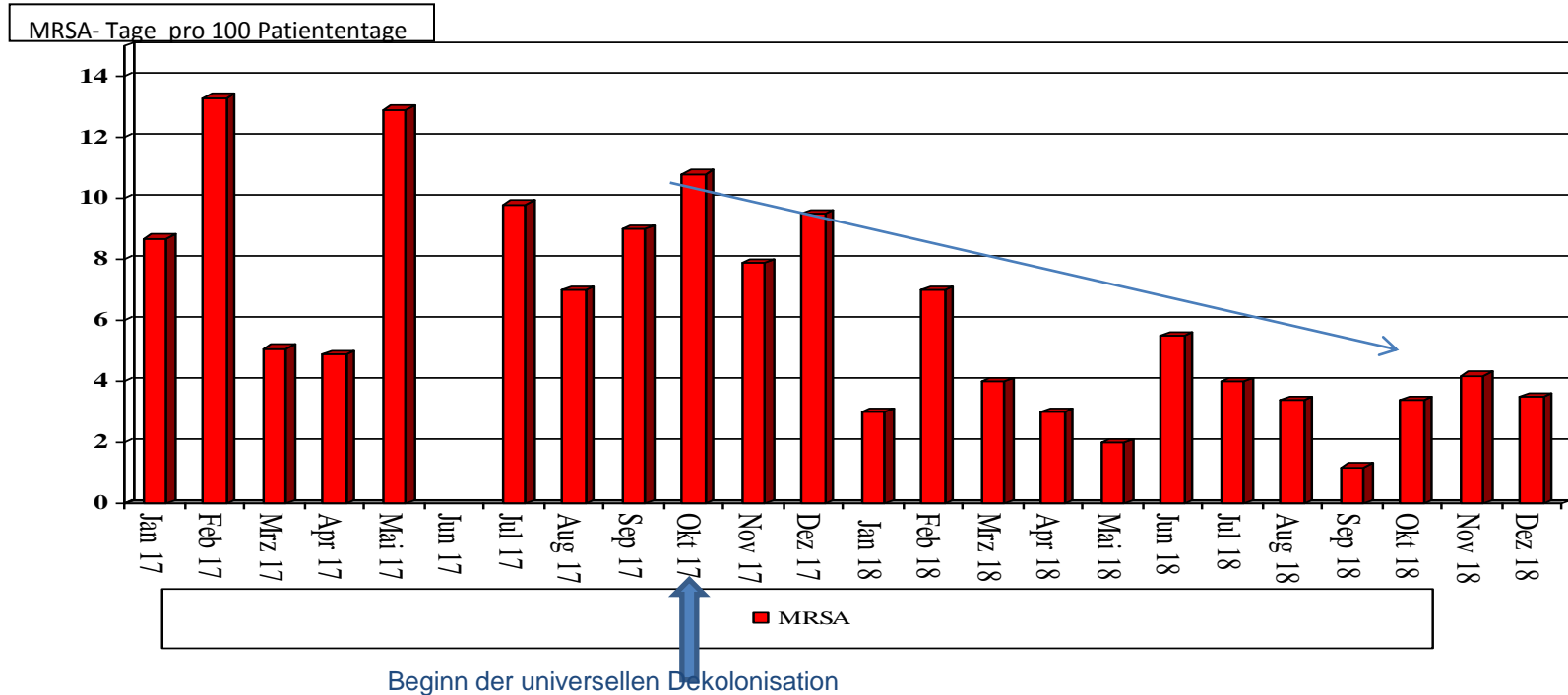
N Engl J Med 2013.

DOI: 10.1056/NEJMoal207290

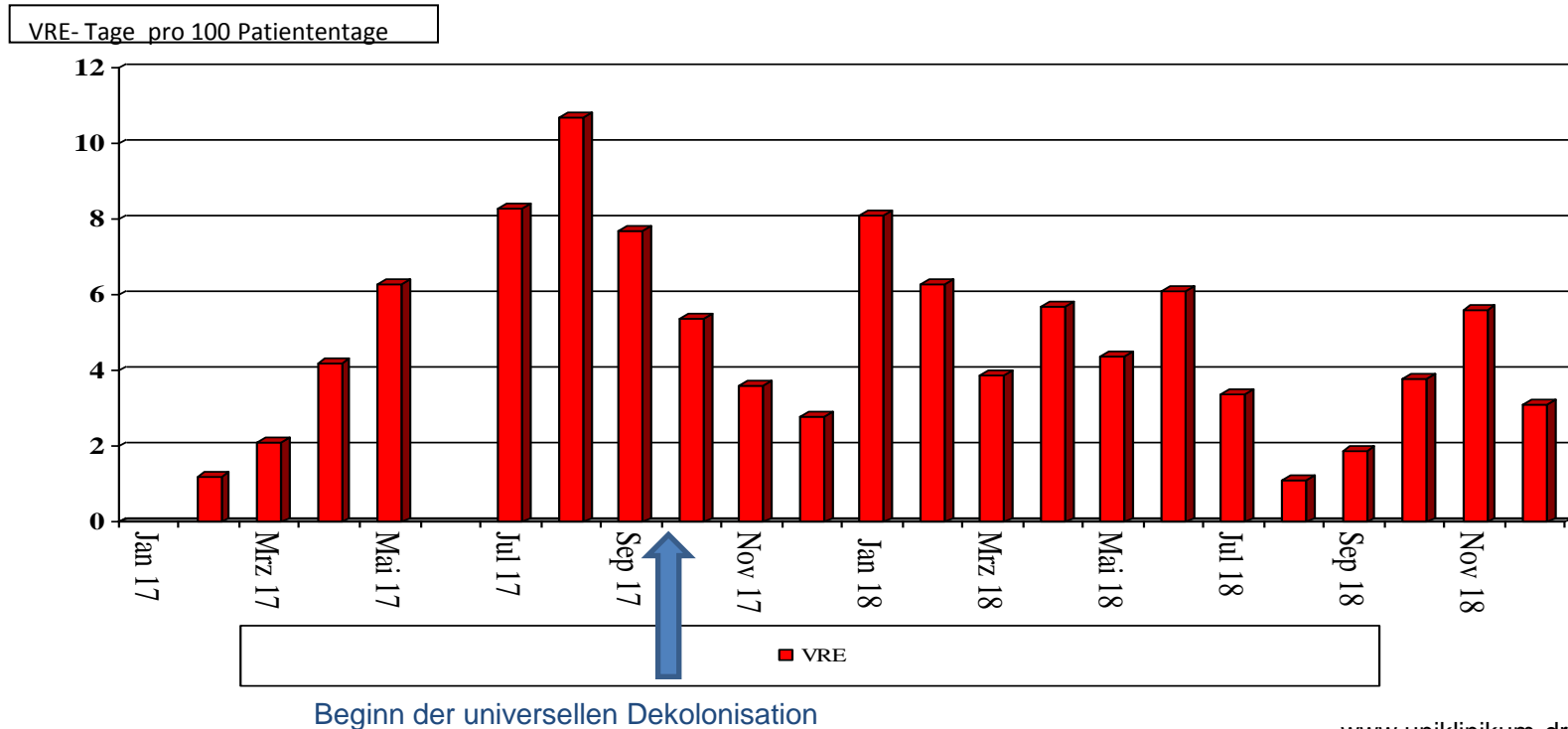
Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

Gruppe	MRSA- Nachweise aus klinischen Materialien (Isolate/1000PT)	MRSA- Septikämie (Infektionen/ 1000PT)	Septikämie (Infektionen/ 1000PT)
MRSA- Screening + Isolierung	0,92	1,23	0,99
MRSA- Screening + Isolierung + Dekolonisation	0,75	1,23	0,73
Universelle Dekolonisation	0,63 (p=0,01)	0,78 (p=0,11)	0,56 (p=0,01)

ZCH- Its Einfluss der universellen Dekontamination auf die MRSA- Rate



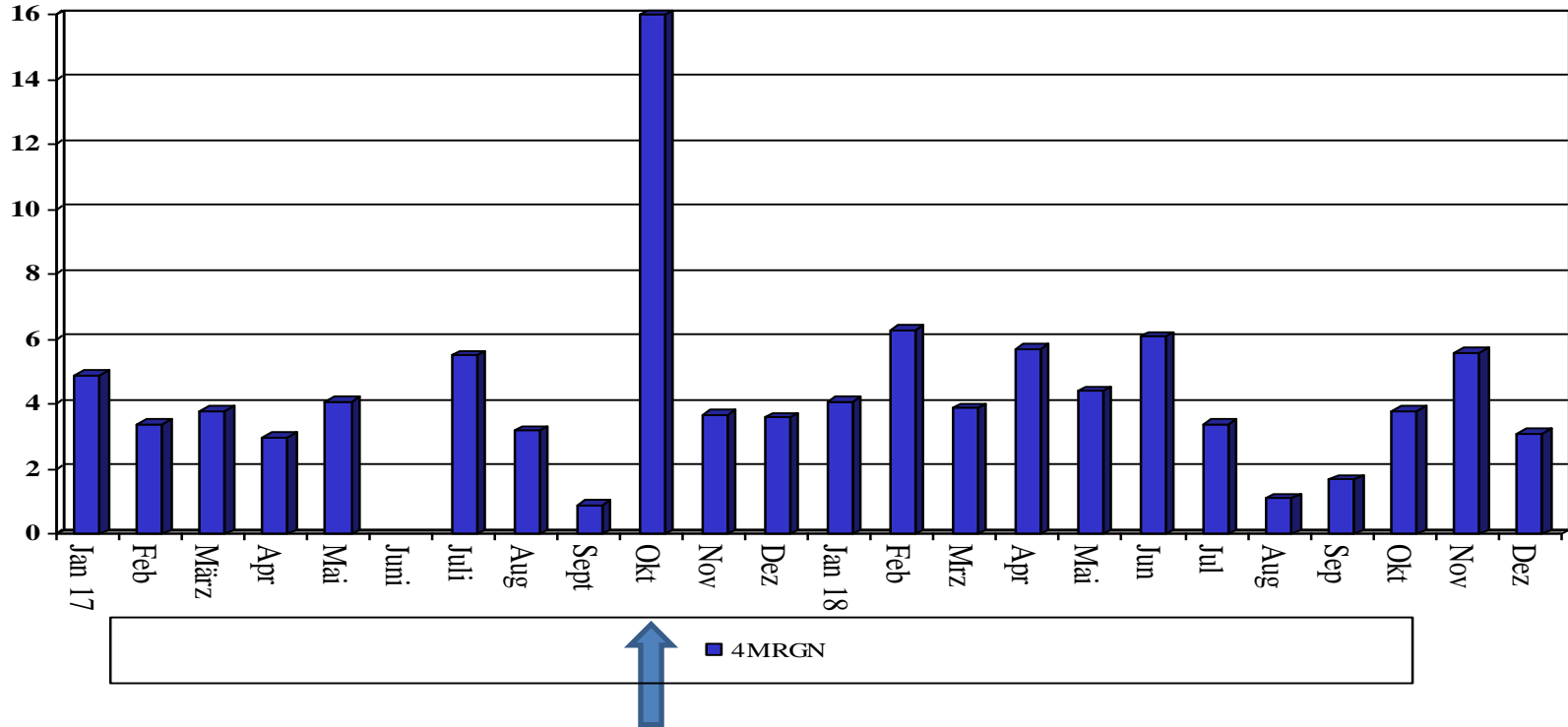
ZCH- Its Einfluss der universellen Dekontamination auf die VRE- Rate





Einfluss der universellen Dekontamination auf die 4 MRGN- Rate

4 MRGN- Tage pro 100 Patiententage



Beginn der universellen Dekolonisation

Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut

- bei kardiochirurgischen und orthopädischen Operationen bei Patienten mit nasaler Kolonisation mit *S. aureus* eine präoperative Dekolonisation der Nase mit Mupirocin-Nasensalbe 2% allein oder in Kombination mit einer Körperwaschung mit Chlorhexidinguconat durchzuführen (Kat. IB). Alternativ kann der Einsatz von Antiseptika für die Nase und die Haut bei diesen Patienten sinnvoll sein (Kat. II).
- diese Behandlung auch bei anderen Operationsarten mit einem hohen Anteil von *S. aureus* als Erreger von Wundinfektionen für *S. aureus*-Carrier vorzunehmen (Kat. II).

	Key research question	Recommendations for prevention of SSIs	Strength of recommendation (quality of evidence retrieved [†])	Notes for implementation in low-income and middle-income countries
(12) Surgical site preparation	In surgical patients, should alcohol-based antiseptic or aqueous solutions be used for skin preparation and, more specifically, should CHG or povidone-iodine solutions be used?	Alcohol-based antiseptic solutions based on CHG for surgical site skin preparation should be used in patients undergoing surgical procedures	Strong recommendation (low to moderate)	Availability of alcohol-based antiseptic solutions based on CHG is low and their use can be an additional cost for the health-care facility; local production should be encouraged

Strong recommendation:

Eine präoperative Hautdesinfektion mit alkoholischen Präparaten unter Zusatz von Chlorhexidin wird empfohlen.

We identified 17 RCTs¹²³⁻¹³⁹ comparing antiseptic agents (povidone-iodine and chlorhexidine gluconate) in aqueous or alcohol-based solutions. Overall, a meta-analysis of 12 RCTs^{124,126-133,135-137} showed that alcohol-based antiseptic solutions were more effective than aqueous solutions in reducing the risk of SSI (combined OR 0.60; 95% CI 0.45–0.78). More specifically, a significant reduction of the SSI risk was shown with the use of alcohol-based chlorhexidine gluconate compared with either aqueous povidone-iodine (combined OR 0.65; 0.47–0.90) or povidone-iodine in alcohol-based solutions (0.58; 0.42–0.80). The quality of evidence was rated as low to moderate.



Review

Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative?

G. Kampf^{a, b, *}

^a*Knieler und Team GmbH, Infection Control Science, Hamburg, Germany*

^b*Ernst-Moritz-Arndt Universität, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Greifswald, Germany*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 July 2016

Accepted 18 August 2016

Available online 26 August 2016

SUMMARY

Chlorhexidine digluconate (CHG) is an antimicrobial agent used for different types of applications in hand hygiene, skin antiseptics, oral care, and patient washing. Increasing use raises concern regarding development of acquired bacterial resistance. Published data from clinical isolates with CHG minimum inhibitory concentrations (MICs) were reviewed and compared to epidemiological cut-off values to determine resistance. CHG resistance is

Überregionale Häufung von *Burkholderia-cepacia*-complex-Nachweisen bei Intensivpatienten

Im August 2018 kam es zu einer überregionalen Häufung von *Burkholderia-cepacia*-complex-Infektionen und -Besiedlungen bei Intensivpatienten. Bisher liegen dem Robert Koch-Institut Berichte von 16 Patienten aus 3 verschiedenen Kliniken in 2 Bundesländern vor. Zwei Patienten mit bekannter schwerer Grunderkrankung sind verstorben.

Als wahrscheinliche gemeinsame Expositionsquelle kommt octenidol® md Mundspüllösung, Vertrieb durch die Firma Schülke & Mayr GmbH Chargennummer 1513962 in Frage. Die betroffene Charge des Medizinproduktes wird seit Anfang August von der Herstellerfirma MPC International S.A., Luxemburg aufgrund einer Kontamination mit *Burkholderia cepacia* freiwillig zurückgerufen (www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/03/2018/10279-18_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile&v=1).

Ein Vergleich mittels Ganzgenomsequenzierung von Isolaten, die von 2 Patienten und aus einer Mundspüllösung der betroffenen Charge stammen, zeigte eine weitgehende Identität der untersuchten Stämme.

Wichtige Sicherheitsinformation



Produkt: octenidol® md Mundspüllösung

Art der Korrekturmaßnahme: Rückruf

MPC 26, Boulevard Royal · L-2449 Luxembourg

Luxemburg, 09.08.2018

Absender: MPC INTERNATIONAL S. A.

Empfänger: Apotheker, Ärzte, Kliniken, Altenheime, Händler, Einkäufer

Betroffenes Produkt

Bezeichnung: octenidol® md Mundspüllösung

Artikelnummer: 70000769

Chargennummer: 1513962

Problembeschreibung

MPC INTERNATIONAL S. A. kommuniziert den freiwilligen Rückruf in der gesamten Vertriebskette der oben aufgeführten Charge, aufgrund einer möglichen mikrobiologischen Kontamination mit dem Keim *Burkholderia cepacia*. Die Patientensicherheit steht bei uns an erster Stelle und deshalb führen wir diesen freiwilligen Rückruf durch.

SPIEGEL ONLINE

06. August 2018, 11:17 Uhr

Unempfindlich gegenüber Alkohol

Darmkeim entwickelt Schutz vor Hände-Desinfektion

Warum erkranken weltweit immer mehr Menschen an einem bestimmten Darmkeim? Bei der Suche nach der Ursache stießen Forscher auf eine gefährliche Entwicklung.

Ärzte desinfizieren sich in Kliniken immer wieder ihre Hände mit Alkohol, um Bakterien abzutöten und nicht von einem Patienten zum anderen zu tragen. In Australien haben sich jedoch erste Keime entwickelt, denen die gängigen Desinfektionsmittel kaum noch etwas anhaben können. Das berichten Forscher **im Fachblatt "Science Translational Medicine"**, die Darmkeime vom Typ *Enterococcus faecium* aus zwei Kliniken in Melbourne untersucht haben.

to specific hospital environments [5]. An Australian group investigating hospital *E. faecium* isolates found increased tolerance to alcohol in isolates provided from 2010 onwards as compared with older isolates. They observed a positive association between time and increasing alcohol use, suggesting a high propensity of the bacteria to adapt under selective pressure – in this case possibly triggered by the use of alcohol based wipes [13].

RAPID COMMUNICATION

Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018

Nasstasja Wassilew¹, Helena MB Seth-Smith^{2,3}, Eveline Rolli¹, Yvonne Fietze¹, Carlo Casanova⁴, Urs Führer⁵, Adrian Egli^{2,3}, Jonas Marschall¹, Niccolò Buetti¹

1. Department of Infectious Diseases, University Hospital Bern, Bern, Switzerland
2. Division of Clinical Microbiology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
3. Applied Microbiology Research, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland
4. Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland
5. Infectious Diseases Department, Biel Hospital, Biel, Switzerland

Correspondence: Niccolò Buetti (niccolo.buetti@gmail.com)

Citation style for this article:

Wassilew Nasstasja, Seth-Smith Helena MB, Rolli Eveline, Fietze Yvonne, Casanova Carlo, Führer Urs, Egli Adrian, Marschall Jonas, Buetti Niccolò. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill.* 2018;23(29):pii=1800351. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.29.1800351>



Epidemiologisches Bulletin

20. September 2018 / Nr. 38

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Ist die Wirksamkeit von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln bei Enterokokken wirklich in Gefahr?

Im August 2018 sorgte eine in *Science Translational Medicine* publizierte Studie von Pidot et al.¹ für ein erhebliches Medienecho.^{2,3} Die Autoren untersuchten die Alkoholtoleranz bei Enterokokken, insbesondere bei den klinisch sehr relevanten Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).¹ Bei der Suche nach Ursachen für die hohe Prävalenz von VRE-Infektionen in Australien stellten sie die Hypothese auf, dass die Entwicklung alkohololeranterer Isolate durch die Einführung alkoholbasierter Händedesinfektionsmittel im Jahr 2002 und den damit verbundenen erhöhten Alkoholstress bedingt sei. Aus ihren Studienergebnissen leiteten sie ab, dass tolerantere VRE-Stämme die Sicherheit der Standardhändehygiene potenziell gefährdeten. Die Bewertung in den Medien und die daraus resultierende Verunsicherung auch in Fachkreisen haben uns dazu veranlasst, die Untersuchungen von Pidot et al. bezüglich ihrer Relevanz für die Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln gegen Enterokokken zu diskutieren. Es stellt sich die Frage, ob die dargestellten Ergebnisse Lücken in den europäischen Wirksamkeitsnachweisen aufzeigen und tatsächlich eine reale Gefahr für die Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln begründen können. Deshalb soll im Folgenden die Studie von Pidot et al. im Kontext zu deutschen bzw. europäischen Wirksamkeitsnachweisen für Händedesinfektionsmittel erläutert werden.

Diese Woche 38/2018

Ist die Wirksamkeit von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln bei Enterokokken wirklich in Gefahr?

Überregionale Häufung von *Burkholderia-cepacia-complex*-Nachweisen bei Intensivpatienten

Generalversammlung der Vereinten Nationen: High Level Meeting zu Tuberkulose

Ausschreibung für die EPIET- und EUPHEM-Kohorte 2019

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 25. Woche 2018



Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 12. März 2008 (BAnz. S.1217)

**Anhang 1
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis¹**



Betriebshygiene

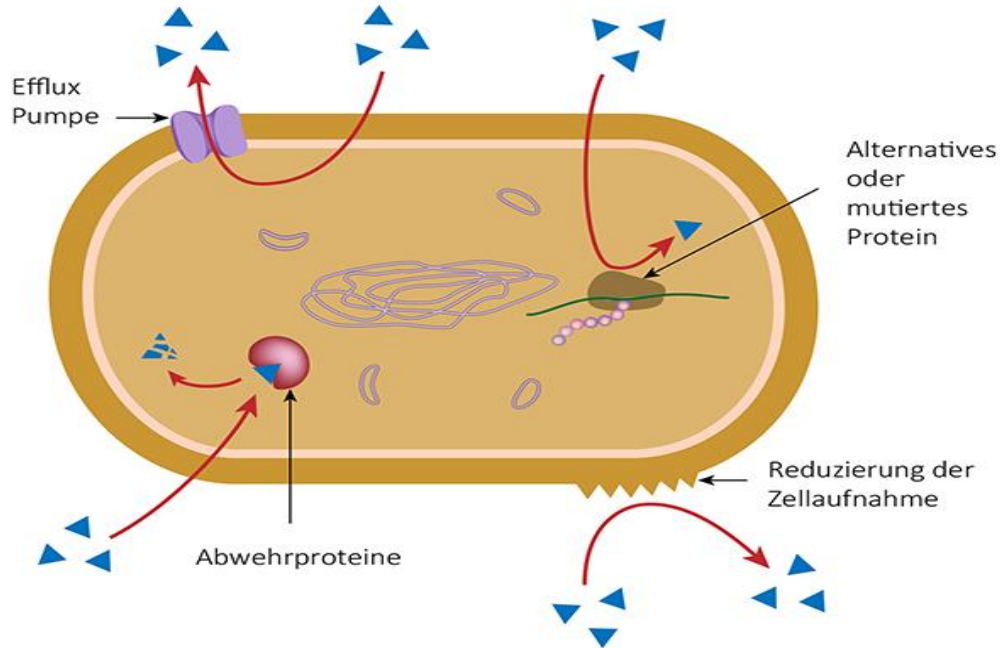
61. Die Betriebshygiene in reinen Bereichen ist besonders wichtig. Diese sollten gründlich nach einem schriftlich festgelegten Programm gereinigt werden. Wenn Desinfektionsmittel verwendet werden, sollten mehrere Typen eingesetzt werden. Es sollten regelmäßige mikrobiologische Kontrollen erfolgen, um die Entwicklung resistenter Stämme aufzudecken.

**Bitte bei der Benutzung des Begriffes Desinfektionsmittelresistenz
nicht Äpfel und Birnen verwechseln!**



Resistenzmechanismen: 1. Antibiotikaresistenz

▶ = Antibiotikum

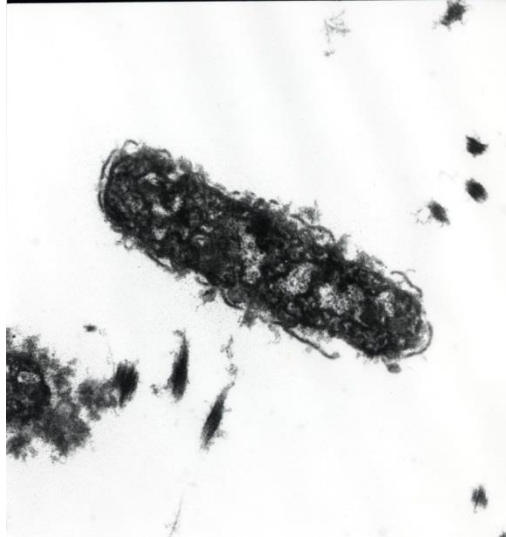


Resistenzmechanismen: Desinfektionsmittelresistenz

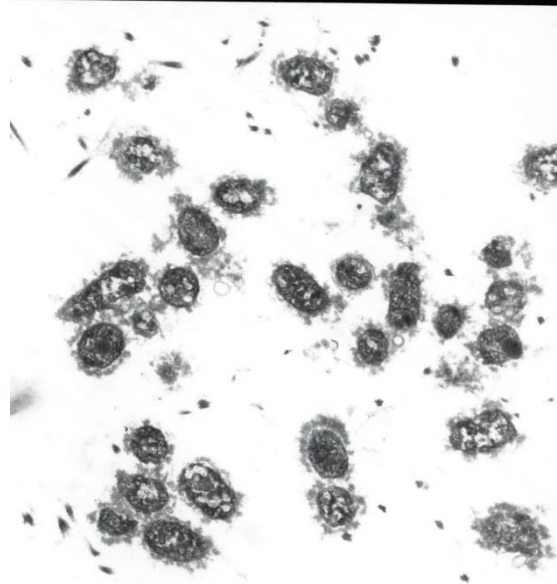
Wirkmechanismus	Stoffgruppe	Besonderheiten
<p>Chemische Reaktion/kovalente Bindung</p> <ul style="list-style-type: none"> •Oxidation/Oxidierung, insb. von thiolhaltigen Proteinen und Enzymen •Alkylierungsreaktionen von Amino-, Imino-, Amid-, Carboxyl- und Thiolgruppen •Zerstörung von Zytoplasma-membranen und Denaturierung von Proteinen und DNA 	<p>Hypochlorite, O₂-Abspalter</p> <p>Aldehyde (Glutaraldehyd, Formaldehyd)</p> <p>Laugen, Org. Säuren</p>	<p>Weitgehend Konzentrations-unabhängig</p>
<p>Ionische Interaktion/Bindung</p> <ul style="list-style-type: none"> •Elektrostatische Interaktion mit Phospholipiden der Zellmembran <p>Physikalische Interaktion</p> <ul style="list-style-type: none"> •Trennung/Auflösung der Phospholipid-doppelschicht 	<p>QAVs, Chlorhexidin, Biguanide</p> <p>Alkohole, Phenole, Tenside</p>	<p>Stark Konzentrations-abhängig</p>

Pseudomonas aeruginosa nach Behandlung mit Korsolex AF im Ultraschallbad

RU 000038 050101 M32000 <=> .27µm
JA F,3 U80-0000 I23E-10



RU 000037 050101 M12100 <=> .6µm
JA F,3 U80-0000 I22E-10



Resistenzentwicklung von Bakterien gegen Desinfektionsmittel

Tabelle 1: Bakterielle Resistenzmechanismen gegen Desinfektionsmittel [21]

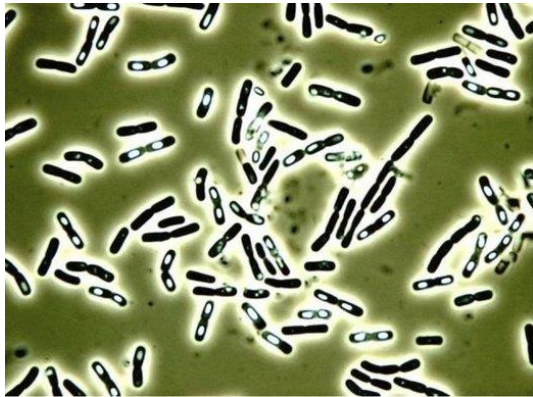
Mechanismus	Art des Resistenzmechanismus	Beeinflussung der Wirksamkeit anderer Desinfektionsmittel	Kreuzresistenzen gegen andere antimikrobielle Wirkstoffe
Permeabilität	intrinsisch (erworben)	nein	ja
Efflux	intrinsisch/ erworben	reduziert	ja
Degradierung	erworben/ intrinsisch	reduziert	nein
Target-Mutation	erworben	reduziert	nein (Ausnahmen)
phänotypische Veränderungen	nach Exposition	reduziert	ja

SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, *Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides*, E. Commission, Editor. 2009.

**Bitte bei der Benutzung des Begriffes Desinfektionsmittelresistenz
nicht Äpfel und Birnen verwechseln!**



1. Natürliche Resistenz gegen Desinfektionsverfahren



<https://sott.net/de21215>

Resistenz von bakteriellen Endosporen beruht auf:

- Anzahl und Dicke der Sporenhüllen (Hitze, Desinfektionsmittel)
- Konzentration von schwefelhaltigen Aminosäuren (UV)
- Abwesenheit von freiem Wasser (Hitze)

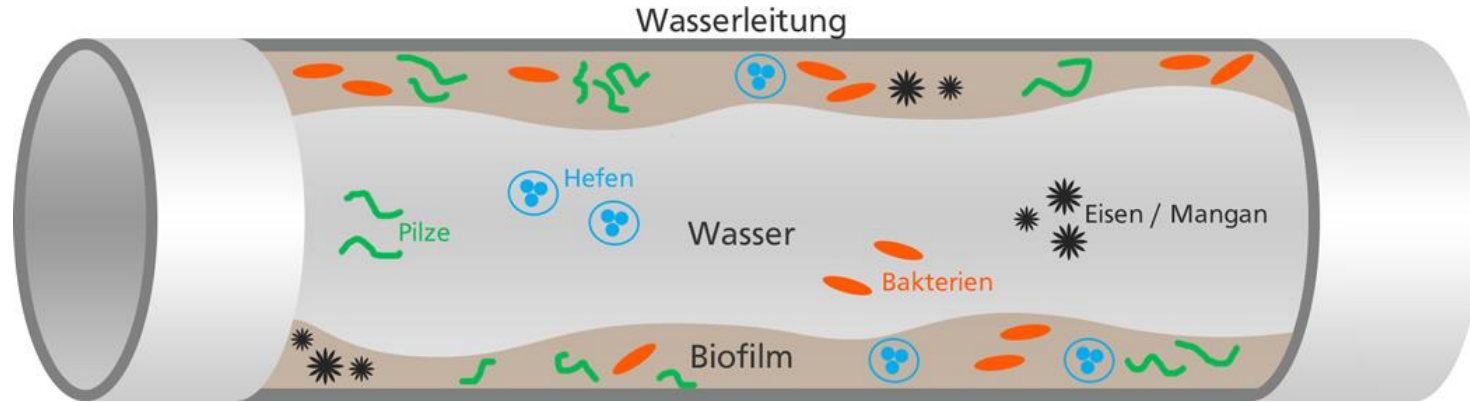
Das Robert-Koch-Institut (RKI) teilt die verschiedenen Desinfektionsmittel und speziellen Desinfektionsverfahren nach ihren Wirkspektren ein (8):

- A: Abtötung von vegetativen bakteriellen Keimen einschließlich Mykobakterien und Pilzen;
- B: Inaktivierung von Viren;
- C: Abtötung von Sporen des Milzbranderreger;
- D: Abtötung von Sporen des Gasbrand- und Tetanuserregers.

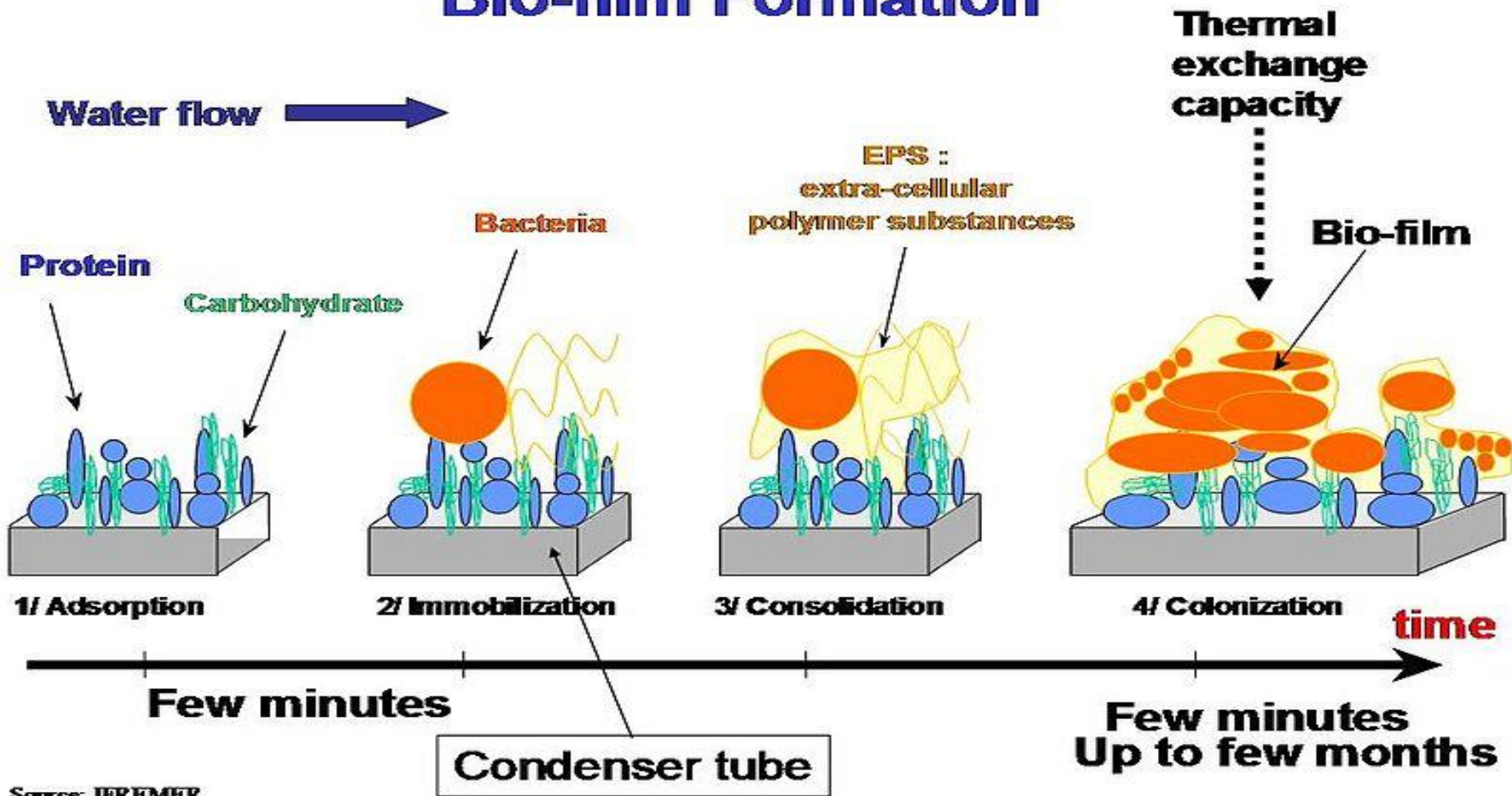
Hände- und Hautdesinfektionsmittel wirken nicht sporizid:

- Umfüllen nur unter aseptischen Bedingungen gestattet.
- Einsatz sporenfreier (oder sporizider) Flächendesinfektionsmittel in Reinräumen

2. Desinfektionsmittelresistenz durch Biofilme



Bio-film Formation



- Durch EPS geschützte Bakterien werden durch Desinfektionsmittel nicht inaktiviert!
z.B. zentrale und dezentrale Desinfektionsmitteldosiergeräte
Biofilme in Behältnissen für Flächendesinfektionsmittel
- Erfolgen danach Subkulturen auf nährstoffreichen Medien, zeigen die Mikroorganismen keine erhöhte Resistenz gegen die Desinfektionsmittel.

Exner M., Tuschewitzki G. -J., Thofern E. (1983) Untersuchungen zur Wandbesiedelung der Kupferrohrleitung einer zentralen Desinfektionsmitteldosieranlage. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 177, 170-181

3. Instabile Toleranzerhöhungen gegen Desinfektionsmittel

Induktion von Desinfektionsmittelresistenzen und
Co-Induktion von Antibiotikaresistenzen bei *Escherichia coli*
und *Enterococcus spp.* aus Nutztierhaltungen

K. Zimmermann, Berlin (2012)

4.2 Toleranzinduktion gegen Peressigsäure

4.2.1 MHK vor den Passagen

Je nach Einsatzgebiet und Einwirkdauer liegt die Anwendungskonzentration gemäß DVG-Liste für das verwendete peressigsäurehaltige Präparat Wofasteril[®] E400 zwischen 0,2% und 0,5% [25].

Tabelle 12: MHK der *Enterococcus spp.* im Verlauf der Passagen mit Wofasteril[®] E400

	MHK vor Passagen	MHK nach Passagen mit Peressigsäure		MHK nach Passage ohne Peressigsäure	
<i>E. faecium</i> DSM 2918	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
1	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
2	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
3	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
4	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
5	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
6	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
7	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
8	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
9	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%



Tabelle 13: MHK der *E. coli* im Verlauf der Passagen mit Wofasteril® E400

	MHK vor Passagen	MHK nach Passagen mit Peressigsäure		MHK nach Passage ohne Peressigsäure	
<i>E. coli</i>					
DSM 682	0,10%	0,25%	0,10%	0,10%	-
1	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
2	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
3	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
4	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%
5	0,10%	0,10%	0,25%	-	0,10%
6	0,10%	0,10%	0,10%	-	-
7	0,10%	0,10%	0,25%	-	0,10%
8	0,10%	0,10%	0,25%	-	0,10%
9	0,10%	0,25%	0,25%	0,10%	0,10%

Tabelle 16: MHK der *Enterococcus spp.* im Verlauf der Passagen mit Permanent Neu[®]

	MHK vor Passagen	MHK nach Passagen mit Glutaraldehyd		MHK nach Passage ohne Glutaraldehyd	
<i>E. faecium</i>					
DSM 2918	0,50%	1,00%	1,00%	0,50%	0,50%
1	1,00%	1,00%	1,00%	-	-
2	1,00%	2,00%	2,00%	1,00%	1,00%
3	1,00%	1,00%	2,00%	-	1,00%
4	1,00%	2,00%	1,00%	1,00%	-
5	1,00%	1,00%	1,00%	-	-
6	1,00%	2,00%	1,00%	1,00%	-
7	1,00%	2,00%	1,00%	1,00%	-
8	1,00%	2,00%	1,00%	1,00%	-
9	1,00%	2,00%	1,00%	1,00%	-

Resistenzen gegen Desinfektionsmittel

Drei prinzipielle Mechanismen:

- **Enzymatische Inaktivierung** (der Desinfektionsmittel & Antibiotika)
 - chemische Modifikation der Wirkstoffe
 - enzymatische Spaltung der Wirkstoffe
- **Verminderte Intrazelluläre Konzentration** (der Desinfektionsmittel & Antibiotika)
 - verminderter Influx der Wirkstoffe (modifizierte Zellwände, downregulierte Porine)
 - gesteigerter Eflux der Wirkstoffe (durch spezifische Transporter oder “Multidrug Transporter”)
- **Modifizierte Zielstrukturen** (für Desinfektionsmittel & Antibiotika)
 - chemische Modifikation der Zielstruktur (oft durch Punktmutationen)
 - Schutz der Zielstruktur (zB. Kapselbildung, Biofilme)
 - “Ersatz” der Zielstruktur durch funktionelles, “resistentes” Analogon

Resistenzentwicklung gegen oberflächenaktive Desinfektionsmittel

Resistenzen bei folgenden Stoffklassen:

- Triclosan
 - Überexpression von Multidrug-Effluxpumpen
 - Starke Co-Induktion von AB-Resistenzen,
- QAV, insbesondere Benzalkoniumchlorid
 - Inaktivierung/down-Regulation von Porinen, Überexpression von Effluxpumpen
 - Häufige Co-Induktion von Antibiotikaresistenzen
- Chlorhexidin
 - Inaktivierung/Modifikation von Porinen, Überexpression von Effluxpumpen
 - Co-Induktion von Desinfektionsmittelresistenzen
- selten auch Aldehyde und Sauerstoffabspalter
 - Formaldehyd → Formaldehyddehydrogenase
 - Sauerstoffabspalter → Proteine mit antioxidativer Wirkung plus Endonuklease IV zur Reparatur radikalinduzierter DNA-Schäden

Chlorhexidindigluconat

Table I Increases in MIC of CHX seen in *P. aeruginosa* and *E. coli* exposed to gradually increasing concentrations of CHX

Number of subcultures (at 48 h intervals)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of CHX vs.	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
0	8–10†	0.2†
1	> 14	0.5
2	22	0.7
3	28*	0.2
4	> 40*	‡
5	> 50*	‡
6	70*	‡

*These cultures were found to be stable after 15 subcultures in CHX-free nutrient broth and used for further experimentation;

† Original MIC;

‡ Not done (see text).

Table IV MICs of *P. aeruginosa* cultures following repeated exposure to CHX (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Culture number	Original MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$ CHX) before multiple exposure to CHX (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$ CHX) after five subcultures in CHX (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
1*	8–10	> 70‡
2	28†	> 70‡
3	> 40†	> 70‡
4	> 50†	> 70‡
5	70†	> 70‡

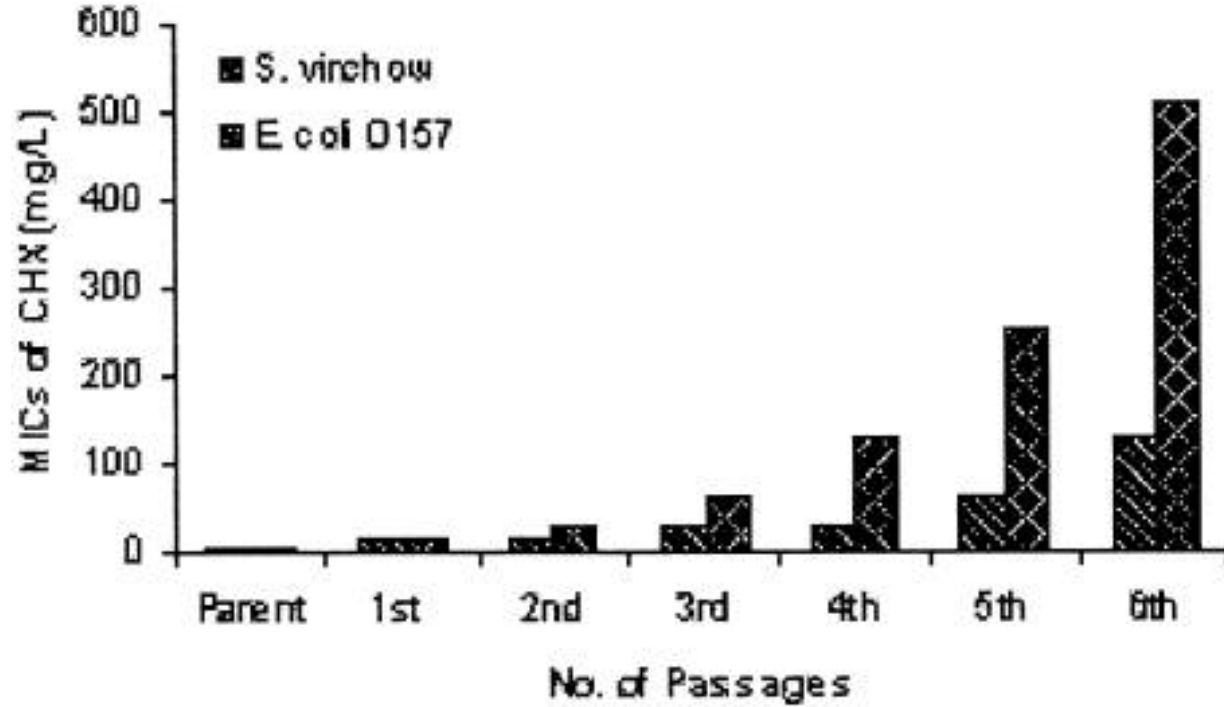
* Standard parent strain;

† Cultures from step-wise training method, trained to higher MIC than standard parent strain;

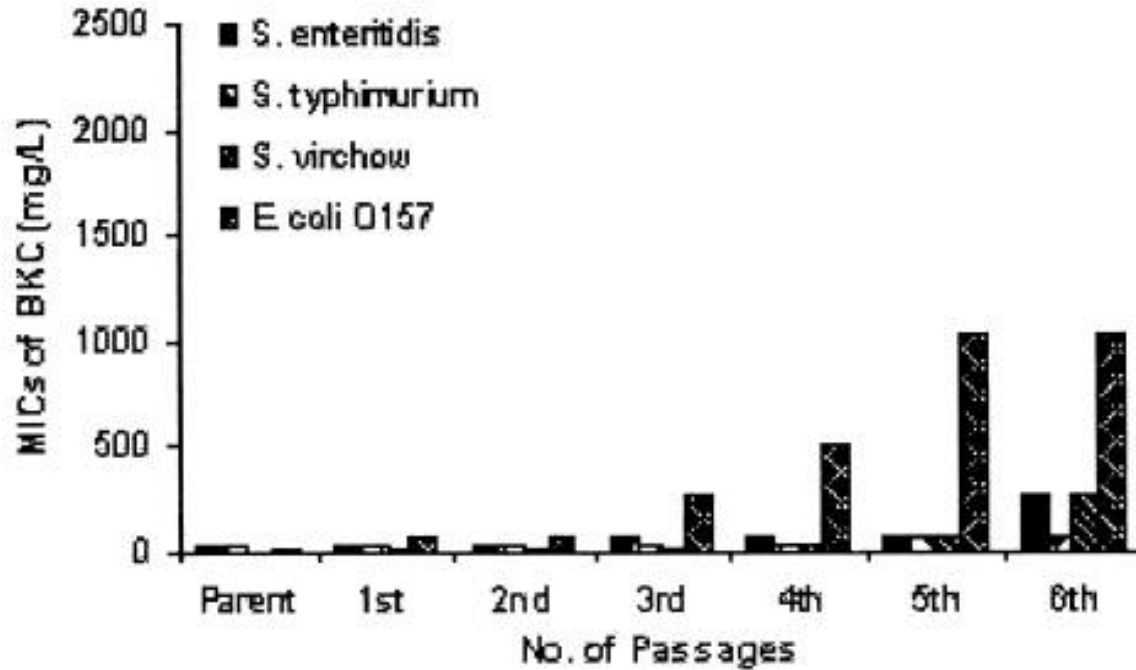
‡ These cultures were found to be stable after 15 subcultures in CHX-free nutrient broth.

Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a "residual" concentration.

J Hosp Infect. 2000 Dec;46(4):297-303.



Braoudaki et al. Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol.* 2004 Jan;42(1):73-8



Braoudaki et al. Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. J Clin Microbiol. 2004 Jan;42(1):73-8



Review

Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative?

G. Kampf^{a, b, *}

^aKnieler und Team GmbH, Infection Control Science, Hamburg, Germany

^bErnst-Moritz-Arndt Universität, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Greifswald, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 July 2016

Accepted 18 August 2016

Available online 26 August 2016

SUMMARY

Chlorhexidine digluconate (CHG) is an antimicrobial agent used for different types of applications in hand hygiene, skin antiseptics, oral care, and patient washing. Increasing use raises concern regarding development of acquired bacterial resistance. Published data from clinical isolates with CHG minimum inhibitory concentrations (MICs) were reviewed and compared to epidemiological cut-off values to determine resistance. CHG resistance is

<i>A. anitratus</i>	UK ³⁶	2 clinical strains	125–175	150	
	UK ²²	1 reference strain	20 ^b	NA	
<i>S. marcescens</i>	UK ²²	2 reference strains	2.5–25	14	NA
	Japan ³⁷	131 clinical strains	<3.12–400	3.12 (serotype O12/14) 100 (serotype O2/3) 12.5 (serotype O13) 6.25 (serotype NT)	
<i>Proteus</i> spp.	UK ²²	48 clinical isolates	25–75 ^b	50 ^b	NA
	UK ²⁹	181 clinical isolates	10–1600	200	
	UK ²⁵	14 clinical isolates	10–1600	85	
<i>P. mirabilis</i>	UK ³⁸	104 clinical isolates	10–800	NA	
	UK ²²	1 reference strain	125 ^b	NA	
<i>S. aureus</i>	Taiwan ³⁹	156 clinical isolates	0.125–4	1	8 ²¹
	Estonia ²³	10 clinical isolates	0.5–1	1	
	China ⁴⁰	152 clinical isolates	0.25–16	2	
	Hong Kong ⁴¹	82 isolates from nurses	1–8	2	
MRSA	Spain ⁴²	134 clinical isolates	<0.125–4	1	
	Taiwan ⁴³	240 clinical isolates	0.5–16	NA	
	Taiwan ⁴⁴	206 clinical isolates	0.125–16	2	
	USA ⁴⁵	829 clinical isolates	0.5–4	2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	China ⁴¹	146 isolates from nurses and the general population	0.5–32	2	NA
	France ⁴⁶	51 clinical isolates	0.5–8	2	
<i>S. epidermidis</i>	UK ⁴⁷	25 clinical isolates	2–4	4	
<i>E. faecium</i>	Spain ⁴⁸	165 isolates from the environment and patients	2.5–2500	NA	32 (<i>E. faecium</i>) ²¹ 64 (<i>E. faecalis</i>) ²¹



<i>A. anitratus</i>	UK ³⁶	2 clinical strains	125–175	150	
	UK ²²	1 reference strain	20 ^b	NA	
<i>S. marcescens</i>	UK ²²	2 reference strains	2.5–25	14	NA
	Japan ³⁷	131 clinical strains	<3.12–400	3.12 (serotype O12/14) 100 (serotype O2/3) 17 (serotype O13) (serotype NT)	
<i>Proteus</i> spp.	UK ²²	48 clinical isolates	25–75 ^b	10 ^b	NA
	UK ²⁹	181 clinical isolates	10–1600	200	
	UK ²⁵	14 clinical isolates	10–1600	800	
<i>P. mirabilis</i>	UK ³⁸	104 clinical isolates	10–800	50	
	UK ²²	1 reference strain	125 ^b	NA	
<i>S. aureus</i>	Taiwan ³⁹	156 clinical isolates	0.125–4	1	8 ²¹
	Estonia ²³	10 clinical isolates	0.5–1	1	
	China ⁴⁰	152 clinical isolates	0.25–16	2	
	Hong Kong ⁴¹	82 isolates from nurses	1–8	2	
MRSA	Spain ⁴²	134 clinical isolates	<0.125–4	1	
	Taiwan ⁴³	240 clinical isolates	0.5–16	NA	
	Taiwan ⁴⁴	206 clinical isolates	0.125–16	2	
	USA ⁴⁵	829 clinical isolates	0.5–4	2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	China ⁴¹	146 isolates from nurses and the general population	0.5–32	2	NA
	France ⁴⁶	51 clinical isolates	0.5–8	2	
<i>S. epidermidis</i>	UK ⁴⁷	25 clinical isolates	2–4	4	
<i>E. faecium</i>	Spain ⁴⁸	165 isolates from the environment and patients	2.5–2500	NA	32 (<i>E. faecium</i>) ²¹ 64 (<i>E. faecalis</i>) ²¹



<i>A. anitratus</i>	UK ³⁶	2 clinical strains	125–175	150	
	UK ²²	1 reference strain	20 ^b	NA	
<i>S. marcescens</i>	UK ²²	2 reference strains	2.5–25	14	NA
	Japan ³⁷	131 clinical strains	<3.12–400	3.12 (serotype O12/14) 100 (serotype O2/3) 12.5 (serotype O13) 6.25 (serotype NT)	
<i>Proteus</i> spp.	UK ²²	48 clinical isolates	25–75 ^b	50 ^b	NA
	UK ²⁹	181 clinical isolates	10–1600	200	
	UK ²⁵	14 clinical isolates	10–1600	800	
<i>P. mirabilis</i>	UK ³⁸	104 clinical isolates	10–800	50	
	UK ²²	1 reference strain	125 ^b	NA	
<i>S. aureus</i>	Taiwan ³⁹	156 clinical isolates	0.125–4	1	8 ²¹
	Estonia ²³	10 clinical isolates	0.5–1	1	
	China ⁴⁰	152 clinical isolates	0.25–16	2	
	Hong Kong ⁴¹	82 isolates from nurses	1–8	2	
MRSA	Spain ⁴²	134 clinical isolates	<0.125–4	1	
	Taiwan ⁴³	240 clinical isolates	0.5–16	NA	
	Taiwan ⁴⁴	206 clinical isolates	0.125–16	2	
	USA ⁴⁵	829 clinical isolates	0.5–4	2	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	China ⁴¹	146 isolates from nurses and the general population	0.5–32	2	NA
<i>S. epidermidis</i>	France ⁴⁶	51 clinical isolates	0.5–8		
	UK ⁴⁷	25 clinical isolates	2–4		
<i>E. faecium</i>	Spain ⁴⁸	165 isolates from the environment and patients	2.5–2500	NA	32 (<i>E. faecium</i>) ²¹ 64 (<i>E. faecalis</i>) ²¹





Dance, D.A.B., A.D. Pearson, D.V. Seal and J.A. Lowes, *A hospital outbreak caused by a chlorhexidine and antibiotic-resistant Proteus mirabilis*. *Journal of Hospital Infection*, 1987. 10(1): p. 10-16.

Chlorhexidin: Vergleich von Anwendungskonzentrationen und MIC

	MIC in mg / l	Konz. in mg / l
Konz. in Hautantiseptika		5.000 - 20.000
Konz. in Schleimhautantiseptika		5.000
Konz. in Mundspüllösungen		1.000 – 2.000
Enterococcus faecium	2.500	
Proteus spp.	1.600	
Pseudomonas spp.	800	
Acinetobacter spp.	400	
Klebsiella spp.	260	
Staphylococcus spp.	32	

ORIGINAL ARTICLE

[A Correction Has Been Published >](#)

Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital-Acquired Infection

Michael W. Climo, M.D., Deborah S. Yokoe, M.D., M.P.H., David K. Warren, M.D., Trish M. Perl, M.D., Maureen Bolon, M.D., Loreen A. Herwaldt, M.D., Robert A. Weinstein, M.D., Kent A. Sepkowitz, M.D., John A. Jernigan, M.D., Kakotan Sanogo, M.S., and Edward S. Wong, M.D.

N Engl J Med 2013; 368:533-542 | February 7, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1113849



Bei den insgesamt circa 48'000 Patienten, die in Arm 1 und 2 fünf Tage lang beziehungsweise während des gesamten stationären Aufenthaltes mit Chlorhexidin gewaschen wurden, kam es zu sieben milden und lokal begrenzten Hautaffektionen. Es wurden insgesamt 1'106 Isolate (713 MRSA und 393 VRE) auf die Empfindlichkeit gegen Chlorhexidin getestet, hierbei wurde keine einzige „high level“-Resistenz nachgewiesen.¶

Und wie ist es bei Gleitmittel für Blasenkatheter?

PHARMAZEUTISCHE PZ ZEITUNG online



→ Mehr Möglichkeiten

AUSGABE

SERVICE

STELLENMARKT/PZ-MARKT

NACHRICHTEN

[Ausgabe 26/2018](#) | [Ausgabe 25/2018](#) | [Ausgabe 24/2018](#) | [Ausgabe 23/2018](#) | [Ausgabenarchiv](#) | [Abo](#) | [Newsletter](#)

Start → Ausgabe → Ausgabe 26/2018 → Antiseptika: Resistenzgefahr bei Chlorhexidin und Co.

MEDIZIN

Antiseptika

Resistenzgefahr bei Chlorhexidin und Co.

Von Verena Arzbach, Köln / Die Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika ist ein vieldiskutiertes Problem. Weniger beachtet wird die Tatsache, dass auch der unkritische Einsatz von Antiseptika wie Chlorhexidin und Octenidin zu Resistenz oder Toleranz führen kann.

VALSARTAN



→ Valsartan-Rückrufe
Wirkstoff-Verunreinigungen haben zu Rückrufen von Valsartan-Präparaten geführt...

Triclosan

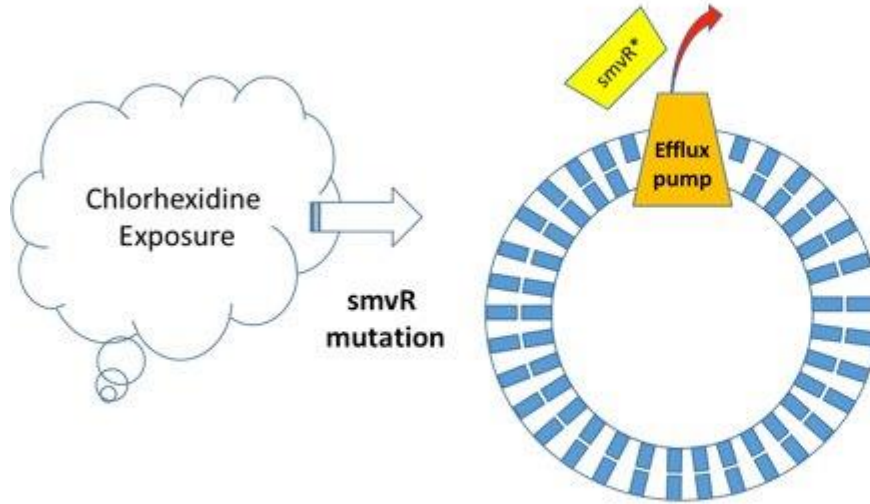
Adaptierte Stämme entwickelten Kreuzresistenzen mit
Chloramphenicol, Trimethoprim

Braoudaki M1, Hilton AC . Low level of cross-resistance between triclosan and antibiotics in Escherichia coli K-12 and E. coli O55 compared to E. coli O157. FEMS Microbiol Lett. 2004 Jun 15;235(2):305-9.

Table 2. Regulatory mutations selected by triclosan and fluoroquinolones that lead to efflux pump operon expression in *P. aeruginosa*

Regulatory gene	Efflux system expressed	Selecting antimicrobial	Amino acid changes in regulator	Reference
<i>nfxB</i>	MexCD-OprJ	triclosan	E28K (HTH) ^a L29W (HTH) ^b R42H (HTH) L88P	[34]
<i>nfxB</i>	MexCD-OprJ	norfloxacin	R42G (HTH)	[43]
<i>nfxB</i>	MexCD-OprJ	ciprofloxacin ^c	R82L	[40]
<i>mexL</i>	MexJK	triclosan	A47D (HTH)	Chuanchien and Schweizer, unpublished
^a HTH, change affects putative helix-turn-helix DNA binding domain.				
^b These mutations were found in the same isolate.				
^c Isolates from cystic fibrosis patients with long-term exposure to ciprofloxacin.				

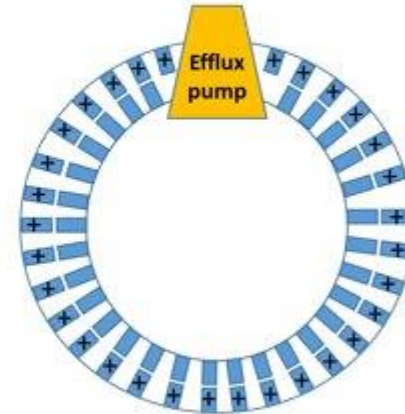
Chlorhexidine Adaptation



smvR mutation results in increased efflux

Colistin Resistance

PhoPQ mutation



PhoPQ mutation (+) causes changes to the outer membrane (LPS) that results in Colistin resistance from decreased binding

Wand ME, Bock JL, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Oct 31



[J Hosp Infect.](#) 2012 Jun;81(2):87-91. doi: 10.1016/j.jhin.2012.03.003. Epub 2012 Apr 11.

Klebsiella pneumoniae susceptibility to biocides and its association with cepA, qacΔE and qacE efflux pump genes and antibiotic resistance.

[Abuzaid A¹](#), [Hamouda A](#), [Amves SG](#).

+ Author information

Abstract

BACKGROUND: Although antiseptics are some of the most widely used antibacterials in hospitals, there is very little information on reduced susceptibility to these biocides and its relationship with resistance to antibiotics.

AIM: To determine the relationship between reduced susceptibility to biocides and the carriage of antiseptic resistance genes, cepA, qacΔE and qacE, as well as identifying the role of efflux pumps in conferring reduced susceptibility.

METHODS: Susceptibility was assessed for five biocides: chlorhexidine, benzalkonium chloride, Trigene, MediHex-4, Mediscrub; and for 11 antibiotics against 64 isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Susceptibility to all compounds was tested by the agar double dilution method (DDM) and the effect of efflux pumps on biocides determined by repeating the susceptibility studies in the presence of the efflux pump inhibitor carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP). The presence of the cepA, qacΔE and qacE genes was identified by polymerase chain reaction.

FINDINGS: The bacteria were not widely antibiotic resistant though a few showed reduced susceptibility to cefoxitin, chloramphenicol and rifampicin and later-generation cephalosporins but not to carbapenems. Biocide susceptibility, tested by DDM, showed that 50, 49 and 53 strains had reduced susceptibility to chlorhexidine, Trigene and benzalkonium chloride, respectively. The antiseptic resistance genes cepA, qacΔE and qacE were found in 56, 34 and one isolates respectively and their effects as efflux pumps were determined by CCCP (10 mg/L), which decreased the minimum inhibitory concentrations (MICs) of chlorhexidine and MediHex-4 by 2-128-fold but had no impact on the MICs of benzalkonium chloride, Trigene and Mediscrub.

CONCLUSION: There was a close link between carriage of efflux pump genes, cepA, qacΔE and qacE genes and reduced biocide susceptibility, but not antibiotic resistance, in *K. pneumoniae* clinical isolates.

Copyright © 2012 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Bisher kein Hinweis auf Resistenzentwicklung gegen Octenidin

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **59**, 1280–1282

doi:10.1093/jac/dkm092

Advance Access publication 17 April 2007

Low-level exposure of MRSA to octenidine dihydrochloride does not select for resistance

Z. Al-Doori^{1*}, P. Goroncy-Bermes², C. G. Gemmell^{1,3} and D. Morrison¹

¹*Scottish MRSA Reference Laboratory, Stobhill Hospital, Glasgow, UK;* ²*Schuelke and Mayr GmbH, Germany;*

³*Glasgow University Division of Immunology, Infection and Inflammation, Glasgow, Scotland, UK*

SPIEGEL ONLINE

06. August 2018, 11:17 Uhr

Unempfindlich gegenüber Alkohol

Darmkeim entwickelt Schutz vor Hände-Desinfektion

Warum erkranken weltweit immer mehr Menschen an einem bestimmten Darmkeim? Bei der Suche nach der Ursache stießen Forscher auf eine gefährliche Entwicklung.

Ärzte desinfizieren sich in Kliniken immer wieder ihre Hände mit Alkohol, um Bakterien abzutöten und nicht von einem Patienten zum anderen zu tragen. In Australien haben sich jedoch erste Keime entwickelt, denen die gängigen Desinfektionsmittel kaum noch etwas anhaben können. Das berichten Forscher im Fachblatt "Science Translational Medicine", die Darmkeime vom Typ *Enterococcus faecium* aus zwei Kliniken in Melbourne untersucht haben.

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | REPORT

INFECTIOUS DISEASE

Increasing tolerance of hospital *Enterococcus faecium* to handwash alcohols

Sacha J. Pidot^{1*}, Wei Gao^{1*}, Andrew H. Buultjens^{1*}, Ian R. Monk¹, Romain Guerillot¹, Glen P. Carter¹, Jean Y. H. Lee¹, Margaret M. C. Lam¹, M. Lindsay Grayson^{2,3,4}, Susan A. Ballard⁵, Andrew A. Mahony², Elizabeth A. Grabsch², Despina Kotsanas⁶, Tony M. Korman⁶, Geoffrey W. Coombs^{7,8}, J. Owen Robinson^{7,8}, Anders Gonçalves da Silva⁵, Torsten Seemann⁹, Benjamin P. Howden^{1,2,3,5}, Paul D. R. Johnson^{1,2,3†}, Timothy P. Stinear^{1†}

Copyright © 2018
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

- Pidot untersuchte dazu zum einen die keimtötende Wirkung von **23% Isopropanol** (Einwirkzeit 5 Minuten) bei 139 *Enterococcus faecium* – Isolaten aus 2 australischen Krankenhäusern der Jahre 1997 bis 2015.
- Die Isolate des Zeitraum 1997 – 2003 zeigten eine höhere Reduktion der Keimzahl im Suspensionstest durch die Desinfektionslösung als die Isolate des Zeitraums 2010 bis 2015.
- Die erhöhten Toleranzen gegen 23% Isopropanol wurden bei genetisch definierten Klonen gegen Vancomycin resistenter Enterokokken (VRE), festgestellt. In derart niedrigen Konzentrationen wirkt Isopropanol initial auf die Fettsäuren und Membranproteine der grampositiven Zellwand.

Die Konzentration von Isopropanol liegt in diesen Untersuchungen weit unter der zur Händedesinfektion eingesetzten Konzentration von > 60%.

Schlussfolgerungen über eine fehlende Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln sind daher nicht legitim!

- Für die weiteren Untersuchungen zur praktischen Flächendesinfektion wählte Pidot die *E. faecium* – Stämme mit erhöhter Resistenz gegen 23% Isopropanol aus.
- Mit diesen wurde der Boden von Mäusekäfigen (450 cm²) desinfiziert, die dann anschließend mit 0,85 ml 70%igem Isopropanol (aufgebracht auf ein Filtrierpapier von 16 cm²) desinfiziert wurden.
- Anschließend konnte in Tierexperimenten nachgewiesen werden, dass bei den in diesen Käfigen gehaltenen Mäusen die zur Kontamination verwendeten *E. faecium*- Stämme statistisch häufiger nachweisbar waren.

Die eingesetzten Tücher wurden mit einer sehr geringen Menge an Flächendesinfektionsmittel getränkt. Es ist wahrscheinlich, dass diese nicht zur wirksamen Benetzung führten. Auch hier ist eine Resistenz gegen 70% Isopropanol nicht abzuleiten.

Zusammenfassung 1

1. Die fehlende Sporizidie von Haut- und Händedesinfektionsmitteln ist zu beachten (präoperativ).
2. Die Bildung von Biofilmen führt zur Resistenz gegen zahlreiche Antiseptika (darunter auch Formaldehyd). Das ist beispielsweise bei Desinfektionsmitteldosiergeräten und Behältnissen für Flächendesinfektionsmittel zu beachten.
3. Seit Jahren ist eine ist eine Adaption von Bakterien an oberflächenaktive Antiseptika zu beobachten. Das betrifft vor allem Trichlosan, Chlorhexidin, QAV sowie aktuell auch Isopropanol in Konzentrationen weit unterhalb der normalen Einsatzkonzentration.
Bei deren Einsatz ist daher eine Beachtung der Einsatzkonzentration und des beabsichtigten Wirkungsspektrums notwendig.

Zusammenfassung 2

3. Zur Wirksamkeitsprüfung von Antiseptika sind nicht nur Laborstämme definierter Mikroorganismen, sondern auch klinische Isolate einzusetzen.
4. Gebrauchsfertige Desinfektionstücher mit geringen Wirkstoffvolumina sind nur zur Desinfektion kleiner Flächen geeignet.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !