

# Persönliche PDF-Datei für Günter Kampf

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

## Adaption an subletale Wirkstoff- konzentrationen – Beispiel Benzal- koniumchlorid

DOI 10.1055/a-0657-9944

Krankenhaushygiene up2date 2018; 13: 383–394

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

### Verlag und Copyright:

© 2018 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 1862-5797

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags

 **Thieme**

Krankenhaushygiene *up2date*

4 · 2018

Präventionsmaßnahmen 1

# Adaption an subletale Wirkstoffkonzentrationen – Beispiel Benzalkoniumchlorid

*Günter Kampf*

VNR: 2760512018154652283

DOI: 10.1055/a-0657-9944

Krankenhaushygiene up2date 2018; 13 (4): 383–394

ISSN 1862-5797

© 2018 Georg Thieme Verlag KG

## Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

### Prävention postoperativer Wundinfektionen – Teil 1

S. Schulz-Stübner, R. Schulze-Röbbcke Heft 3/2018

**Desinfektion behandschuter Hände** G. Kampf, F. Niermeier, S. Lemmen Heft 1/2018

**Hygiene in Alten- und Pflegeheimen. Eine rechtliche und fachliche Herausforderung** P. Ziech, P. Bergen Heft 1/2018

**Vertikale und horizontale Präventionsstrategien** U. Schlotthauer, R. Schulze-Röbbcke Heft 4/2017

**Praktische Hygiene in Frauenheilkunde und Geburtshilfe** E. Tabori Heft 4/2017

**Neue KRINKO-Empfehlungen zur Prävention von gefäßkatheterbedingten Infektionen – Was hat sich geändert?** R. Rettkowski, C. Windolf Heft 4/2017

**Verbandwechsel** C. Alefelder Heft 4/2017

**Infektionsprävention in der Intensivmedizin – Die Top-5-Maßnahmen** G. Asgarpur, M. Deja Heft 3/2017

**Hautantiseptik – Neue Erkenntnisse und Empfehlungen** G. Kampf Heft 2/2017

**Wundinfektionen – Infektionsprävention in Unfallchirurgie und Orthopädie** J. Seifert, D. Gümbel, M. Frank, A. Kramer, A. Ekkernkamp Heft 2/2017

**Hygiene in der Hochschulzahnmedizin – Teil 2: Neue Hygienestrukturen** M. Pelka, A. Koch, B. Kunz, A. Petschelt Heft 1/2017

**Kinderonkologie: Erhaltungspflege von Broviac- und Port-Kathetern** M. Scheler, A. Simon Heft 1/2017

**Hygienische Besonderheiten der Arbeit an anthroposophischen Kliniken** F. Sitzmann Heft 3/2016

**Rationale Hygiene zur Infektionsprävention im Rettungsdienst** T. Birkholz, M. Kraus, B. Finsterer Heft 3/2016

**Prävention der unbeabsichtigten perioperativen Hypothermie** A. Bräuer, S. Scheithauer Heft 3/2016

**Hygiene in der Anästhesie** S. Schulz-Stübner Heft 1/2016

**Hygiene in der Zahnarztpraxis – Infektionsquelle Behandlungseinheit?** E. Göttlich-Fligg Heft 1/2016

**Katheterassoziierte Harnwegsinfektionen: Prävention in Theorie und Praxis** S. Schulz-Stübner Heft 3/2015

**Hygiene life – Was in keinem Lehrbuch steht** S. Lemmen Heft 3/2015

**45 Jahre Krankenhaushygiene in Deutschland: Was hat sich geändert – was gibt es noch zu tun?** R. Schulze-Röbbcke, H. Rüden Heft 3/2015

**Grundsätze der Hygiene bei der HNO-Endoskopie** A. Kramer, W. Kohnen, S. Israel, S. Ryll, N.-O. Hübner, H. Luckhaupt, W. Hosemann Heft 3/2015

**Häufung von RSV-Erkrankungen in einer hämato-onkologischen Abteilung** E. Aichinger, U. Buchholz Heft 2/2015

**Maßnahmen zum Schutz vor kontaktübertragenen Virusinfektionen** A. Heininger, U. Frank, P. Schnitzler Heft 4/2014

**Übertragung nosokomialer Infektionen und Prinzipien der Transmissionsprävention** R. Schulze-Röbbcke Heft 4/2014

**Grundlagen der Wundversorgung in Klinik und Praxis** A. Michelsen, P. Kujath Heft 4/2014

**Infektionsprävention im Blutspendewesen** G. Caspari Heft 1/2014

**Nosokomiale Pilzinfektionen** H. Hof, A. Schrauder, C. Wendt Heft 4/2013

**Risiko Endoskopie** E. Meyer Heft 3/2013

**Gelenkendoprothesen-Infektionen** J. Borde, P. Helwig, O. Hauschild Heft 2/2013

**Die katheterassoziierte Harnwegsinfektion – was gibt es Neues?** K. Lewalter, H. Haefner, S. Lemmen, S. Scheithauer Heft 1/2013

### 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/khh-u2d>

### JETZT FREISCHALTEN



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

# Adaption an subletale Wirkstoffkonzentrationen – Beispiel Benzalkoniumchlorid

Günter Kampf



Benzalkoniumchlorid kommt als biozider Wirkstoff in verschiedenen Desinfektionsmitteln in direkter Patientenumgebung zum Einsatz – v. a. zur Flächendesinfektion, aber auch in Hautantiseptika. Subletale Konzentrationen können jedoch zahlreiche Bakterienspezies unempfindlich machen, auch gegenüber anderen Wirkstoffen oder Antibiotika! Deshalb sollte es nur dann Verwendung finden, wenn es einen nachgewiesenen Nutzen für den Patienten hat.

## FALLBEISPIEL

Im Jahr 2014 wurde darüber berichtet, dass 28 von 66 Anwendungslösungen von Flächendesinfektionsmitteln in Tuchspendern hochgradig mit *Achromobacter* spp. 3 oder *Serratia marcescens* kontaminiert waren, meist wegen unzureichender Aufbereitung der Tuchspender und damit verbundener Biofilmbildung [1]. Adaptierte Isolate konnten sich bei Raumtemperatur in frischer Anwendungslösung sogar vermehren und waren somit nicht mehr ausreichend durch das Flächendesinfektionsmittel abzutöten.

## Hintergrund

In Deutschland werden für verschiedene desinfizierende Anwendungen häufig Wirkstoffe aus der Gruppe der quartären Ammoniumverbindungen verwendet. Hierbei handelt es sich um organische Ammoniumverbindungen, bei denen alle 4 Valenzen eines Stickstoffatoms organisch gebunden sind. Der bekannteste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist das Benzalkoniumchlorid.

## Benzalkoniumchlorid

Benzalkoniumchlorid ist eine Verbindung aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchloriden, deren Alkylteil aus C8- bis C18-Ketten besteht. Innerhalb der Europäischen Union wurden insgesamt 3 Gemische als biozide Wirkstoffe angemeldet: eine C12-18-Mischung (CAS-Nummer 68391-01-5), eine C12-16-Mischung (CAS-Nummer 68424-85-1) und eine C12-14-Mischung (CAS-Nummer 85409-22-9). Alle 3 Benzalkoniumchloridvarianten werden immer noch hinsichtlich ihrer Eignung als biozide Wirkstoffe bewertet, u.a. für die Produktarten 1 (menschliche Hygiene) bzw. 2 (Desinfektionsmittel und

Algenbekämpfungsmittel, die nicht für eine direkte Anwendung bei Menschen und Tieren bestimmt sind).

Bei zunehmender Resistenzbildung bakterieller Infektionserreger gegenüber zahlreichen Antibiotika wird in diesem Zusammenhang inzwischen auch die Bedeutung biozider Wirkstoffe immer mehr hinterfragt, v. a. dann, wenn die Wirkstoffe für mehrere Produkttypen verwendet werden. Ein Beispiel ist das Chlorhexidindigluconat, das Bestandteil von Hautantiseptika, antimikrobiellen Waschlotionen, Händedesinfektionsmitteln, Wundantiseptika und antiseptischen Mundspüllösungen sein kann. Doch nicht für alle diese Anwendungen ist ein präventiver Nutzen für den Patienten nachgewiesen [2].

## Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen

Zunehmend häufig wird nach den möglichen Folgen subletaler Wirkstoffkonzentrationen gefragt, z. B. im Abwasser, wenn Reste von Anwendungslösungen von Desinfektionsmitteln eingeleitet werden. Diese sind aber auch nach unsachgemäßer Verdünnung eines Konzentrats oder auf der Haut von Patienten denkbar, wenn dort niedrig dosierte Wirkstoffmengen aufgebracht werden.

## INFO

### Subletale Konzentration

Hierbei handelt es sich um Wirkstoffkonzentrationen, die zu niedrig sind, um Mikroorganismen (z. B. Bakterien) noch abtöten zu können (bakterizide Wirkung). Sie können aber noch immer hoch genug sein, um die Bakterienvermehrung zu hemmen (bakteriostatische Wirkung) oder andere zelluläre Veränderungen auszulösen, zum Teil mit potenziell kritischen Folgen.

Subletale Wirkstoffkonzentrationen werden im Labor i. d. R. mit einem Konzentrationsgradienten erzielt, bei dem ein hoch konzentrierter Wirkstoff immer weiter verdünnt wird und irgendwann auch in einer für die Bakterienspezies nicht tödlichen Konzentration vorliegt. Üblicherweise wird am nächsten Versuchstag aus der höchsten Wirkstoffkonzentration mit sichtbarer Trübung die Probe für die nächste Verdünnungsreihe verwendet. Auf diesem Weg kann die Anpassungsfähigkeit eines Isolats an den Wirkstoff über mehrere Passagen untersucht werden.

### Veränderung der minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die Exposition von Isolat oder Stämmen gegenüber subletalen Wirkstoffkonzentrationen kann die Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff teilweise erheblich verändern.

#### HINTERGRUNDWISSEN

##### Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Unter der minimalen Hemmkonzentration wird die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffs verstanden, bei der im Laborversuch die Vermehrung von Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht mehr wahrgenommen werden kann (z. B. als Trübung einer Bouillon). Die Bestimmung der MHK dient der Empfindlichkeitsprüfung von Isolat oder Stämmen gegenüber Antibiotika oder bioziden Wirkstoffen.

In der Literatur wurden verschiedene Kategorien eines MHK-Anstiegs bei der Untersuchung biozider Wirkstoffe beschrieben, die nachfolgend angewendet werden.

#### MHK für Benzalkoniumchlorid

Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit liegen für Benzalkoniumchlorid zu Isolat oder Stämmen von insgesamt 78 Bakterienspezies Daten zu MHK-Veränderungen nach subletaler Exposition vor [3].

- Dabei zeigt sich, dass bei 19 Spezies (24%) **keine Veränderung** der MHK zu beobachten war. Zu diesen Spezies zählen u. a. *Achromobacter xylosoxidans*, *Staphylococcus epidermidis* oder *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Ein **geringer MHK-Anstieg** fand sich bei 25 Spezies (32%). Hier finden sich Spezies wie *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* bzw. *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ein **starker MHK-Anstieg** wurde bei insgesamt 34 Bakterienspezies nachgewiesen (44%). Von diesen war die Mehrzahl labil (22%), bei 14 Spezies war die Veränderung jedoch stabil (18%).

#### INFO

##### Kategorien eines MHK-Anstiegs gegenüber bioziden Wirkstoffen

- **Kein Anstieg der MHK:** unkritisch
- **Geringer Anstieg der MHK ( $\leq 4$ -fach):** Meist unkritisch, da bei bioziden Wirkstoffen je nach Prüfmethode Schwankungen des Ergebnisses in dieser Größenordnung möglich sind.
- **Starker Anstieg der MHK ( $> 4$ -fach):** Kritisch, da von einer signifikant geringeren Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff ausgegangen werden muss. Hier gibt es drei Untergruppen:
  - labiler Anstieg: Innerhalb weniger Passagen ohne Wirkstoff bildet sich die reduzierte Empfindlichkeit des Isolats zurück (potenziell kritisch).
  - stabiler Anstieg: Auch nach mehreren Passagen ohne Wirkstoff bleibt die reduzierte Empfindlichkeit des Isolats erhalten (kritisch).
  - Anstieg unklarer Stabilität: es liegen keine Daten vor, ob die reduzierte Empfindlichkeit des Isolats ohne Wirkstoff erhalten bleibt (potenziell kritisch).

Bei 4% der Spezies lagen keine Daten zur Stabilität des starken MHK-Anstiegs vor (► **Abb. 1**). Der Anteil von Bakterienspezies mit einem starken MHK-Anstieg gegenüber subletalem Benzalkoniumchlorid liegt sogar etwas höher als gegenüber subletalem Triclosan [4].

Hier lohnt sich ein Blick auf die Spezies mit krankenhaushygienischer Bedeutung, bei denen ein starker und stabiler MHK-Anstieg zu beobachten war (► **Tab. 1**). *Pseudomonas aeruginosa* wies hier mit 2500 mg/l die höchste MHK auf. Der Anstieg der MHK bei *S. aureus* war zwar ebenfalls stark (39-fach), die MHK jedoch war noch immer niedrig (3,9 mg/l).

#### Merke

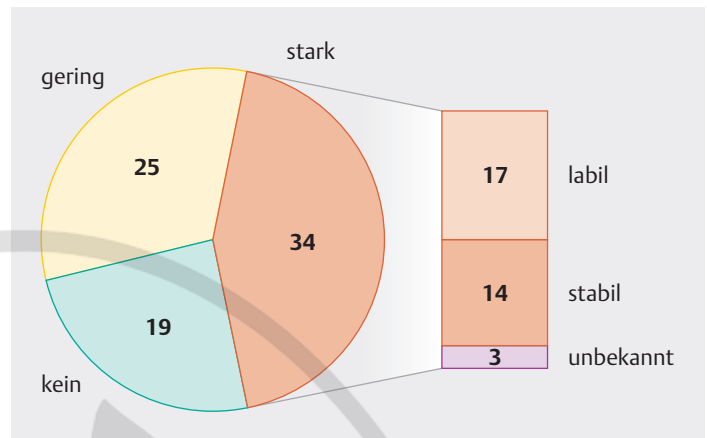
**Nicht tödliche (subletale) Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid können bei einigen gramnegativen Bakterien (mögliche Erreger nosokomialer Infektionen) die Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff wesentlich reduzieren.**

Weitere Bakterienspezies zeigen ebenfalls einen starken und stabilen MHK-Anstieg (► **Tab. 2**). Dabei handelt es sich vorwiegend um Spezies aus der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung. Hier wies ein *Salmonella*-typhimurium-Isolat die höchste MHK auf (3000 mg/l). Die Anpassungsfähigkeit von *L. monocytogenes* war vergleichsweise gering.

Epidemiologische **Grenzwerte** zur Bestimmung einer Resistenz gegenüber Benzalkoniumchlorid wurden im Jahr 2014 vorgeschlagen [5]:

- Salmonella spp. (128 mg/l)
- Escherichia coli (64 mg/l)
- Klebsiella pneumoniae (32 mg/l)
- Enterobacter spp. (32 mg/l)

Auf Basis dieser Grenzwerte ist die Mehrzahl der Isolate oder Stämme von Salmonella spp., E. coli bzw. Enterobacter spp. nach subletaler Benzalkoniumchlorid-Exposition als resistent einzustufen.



► **Abb. 1** Veränderung der MHK gegenüber Benzalkoniumchlorid: Anzahl von Bakterienspezies (Isolate oder Stämme), die nach subletaler Exposition gegenüber Benzalkoniumchlorid keinen, einen geringen oder starken MHK-Anstieg unterschiedlicher Stabilität aufweisen (adaptiert nach [3]). MHK = minimale Hemmkonzentration

► **Tab. 1** Spezies mit krankenhaushygienischer Bedeutung, bei denen ein starker und stabiler MHK-Anstieg nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid zu beobachten war [3].

Spezies	krankenhaushygienische Bedeutung	Anstieg der MHK	maximale MHK (mg/l)
Enterobacter spp.	Auslöser Harnwegsinfektionen bzw. Wundinfektionen	bis zu 300-fach	1500
Escherichia coli	Auslöser Harnwegsinfektionen bzw. Wundinfektionen	ca. 100-fach	ca. 1000
Staphylococcus aureus	Auslöser Wundinfektionen bzw. beatmungsassoziierter Pneumonien	39-fach	3,9
Pseudomonas aeruginosa	Auslöser beatmungsassoziierter Pneumonien bzw. Harnwegsinfektionen	bis zu 33-fach	2500
Acinetobacter baumannii	Auslöser beatmungsassoziierter Pneumonien bzw. Harnwegsinfektionen	31-fach	62,5
Enterobacter ludwigii	Auslöser Wundinfektionen	30-fach	150

► **Tab. 2** Spezies aus der Lebensmittelherstellung bzw. -verarbeitung, bei denen ein starker und stabiler MHK-Anstieg nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid zu beobachten war [3].

Spezies	Anstieg der MHK	maximale MHK (mg/l)
Pantoea spp.	bis zu 500-fach	2500
Salmonella Virchow	ca. 200-fach	256
Salmonella enteritidis	ca. 200-fach	ca. 250
Salmonella enterica serovar typhimurium	bis zu 100-fach	3000
Salmonella spp.	bis zu 70-fach	150
Salmonella typhimurium	ca. 20-fach	ca. 100
Chryseobacterium spp.	20-fach	200
Listeria monocytogenes	bis zu 6-fach	5

## Mögliche Folgen der Adaption für den Desinfektionserfolg

### DEFINITION

Eine mikrobielle Kultur gilt als resistent gegenüber einem Wirkstoff oder Desinfektionsmittel, wenn sie durch die Anwendungskonzentration eines Desinfektionsmittels oder die Konzentration eines Wirkstoffs nicht mehr abgetötet wird, die jedoch andere Stämme bzw. Isolate der gleichen Spezies inaktiviert [6].

► **Tab. 3** Reduzierte Empfindlichkeit von Krankenhaushygiene-relevanten Bakterienspezies gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid [3].

biozider Wirkstoff	Bakterienspezies	Ausmaß der erhöhten Toleranz
Chlorhexidin	<i>Klebsiella oxytoca</i>	> 100-fach
	<i>Klebsiella</i> spp.	> 100-fach
	<i>Enterobacter cloacae</i>	≥ 100-fach
	<i>Enterobacter</i> spp.	≥ 100-fach
	<i>Enterobacter ludwigii</i>	100-fach
	<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 100-fach
	<i>Enterococcus faecium</i>	10–200-fach
	<i>Enterococcus faecalis</i>	10–100-fach
	<i>Escherichia coli</i>	> 2 mm
Triclosan	<i>Enterobacter ludwigii</i>	100-fach
	<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 100-fach
	<i>Enterococcus faecium</i>	40–100-fach
	<i>Enterococcus faecalis</i>	20–100-fach
	<i>Enterobacter</i> spp.	5–100-fach
	<i>Klebsiella</i> spp.	40-fach
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	6-fach
	<i>Enterobacter cloacae</i>	5-fach
	<i>Escherichia coli</i>	> 2 mm
Didecyl-Dimethyl-Ammonium-bromid	<i>Enterobacter cloacae</i>	> 100-fach
	<i>Enterobacter ludwigii</i>	> 100-fach
	<i>Klebsiella</i> spp.	> 100-fach
	<i>Enterobacter</i> spp.	3–100-fach
	<i>Enterococcus faecalis</i>	20–40-fach
	<i>Enterococcus faecium</i>	2–20-fach
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	10-fach
	<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 10-fach
Didecyl-Dimethyl-Ammonium-chlorid	<i>Escherichia coli</i>	2,9-fach

Die erhöhte MHK eines Isolates bedeutet nicht automatisch, dass ein Desinfektionsmittel oder ein Wirkstoff keine ausreichende bakterizide oder levurozide Wirkung mehr aufweist. Es ist aber plausibel anzunehmen, dass diese bakterizide oder levurozide Wirkung deutlich eingeschränkt ist [7]. Das wird am folgenden Beispiel deutlich.

Die bakterizide Wirkung eines Flächendesinfektionsmittels wird typischerweise an gut charakterisierten Bakterienstämmen aus Stammsammlungen bestimmt, die vorher keinem Selektionsdruck durch einen bioziden Wirkstoff oder einem Desinfektionsmittel ausgesetzt wurden, u. a. mit *P. aeruginosa* ATCC 15442. Dieser Stamm weist laut Literaturangaben eine MHK gegenüber Benzalkoniumchlorid zwischen 12 und 60 mg/l auf [8, 9]. Ein frei erfundenes Flächendesinfektionsmittel (Konzentrat) könnte beispielsweise 20 g pro 100 g Benzalkoniumchlorid enthalten. Es würde typischerweise bei einer Einwirkzeit von 1 h auf 0,5% verdünnt, sodass die Wirkstoffkonzentration in dieser Anwendungslösung 1000 mg/l betragen würde. Diese Konzentration reicht offenbar aus, um *P. aeruginosa* ATCC 15442 um mindestens 5 log-Stufen in 60 min zu reduzieren.

Ob die gleiche Wirkung noch erreicht werden kann, wenn Isolate „nur“ 2-fach oder 4-fach weniger empfindlich sind, ist zumindest zweifelhaft. ► **Tab. 1** zeigt, dass nach Exposition von *P. aeruginosa* gegenüber subletalen Konzentration von Benzalkoniumchlorid die MHK bis auf 2500 mg/l ansteigen kann. In diesem Fall ist eine bakterizide Wirkung mit 1000 mg/l Benzalkoniumchlorid sicher nicht mehr zu erwarten.

### Kreuztoleranz gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen

Nach Exposition gegen subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid kann es auch zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen kommen. Zunächst werden die Bakterienspezies mit krankenhaushygienischer Relevanz betrachtet (► **Tab. 3**). Gegenüber Chlorhexidin wurde eine starke Kreuztoleranz bei *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. gefunden, aber auch bei *Enterococcus* spp. Gegenüber Triclosan war sie v. a. bei *Enterobacter* spp. und *Enterococcus* spp. stark ausgeprägt. Gegenüber Didecyl-Dimethyl-Ammoniumbromid (DDAB) wurde eine starke Kreuztoleranz bei *Enterobacter* spp. gefunden, aber auch bei *Enterococcus* spp.

Bei lebensmittelhygienerelevanten Bakterienspezies wurden nach Exposition gegen subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid ebenso Kreuztoleranzen gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen nachgewiesen (► **Tab. 4**).

Gegenüber Chlorhexidin und Triclosan wurde eine starke Kreuztoleranz bei *Bacillus* spp. und *Pantoea* spp. gefunden, aber auch bei *Salmonella* spp., *Enterococcus* spp. und *Staphylococcus saprophyticus*. Gegenüber DDAB war sie v.a. bei *Chryseobacterium* spp., *Pantoea* spp. und *Salmonella* spp. stark ausgeprägt.

Bei *Listeria monocytogenes* wurde eine Kreuztoleranz gegenüber bestimmten quartären Ammoniumverbindungen, Alkylamin sowie Natriumhypochlorit nachgewiesen, die jedoch insgesamt eher schwach ausgeprägt war.

### Kreuzresistenz gegenüber Antibiotika

Gegenüber Isolaten oder Stämmen einzelner Spezies wurde nach Exposition mit subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid eine Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika festgestellt. Das heißt, dass ein Isolat anhand der MHK vor der Exposition als „sensibel“ und nach der Exposition hingegen als „resistent“ gegenüber dem Antibiotikum eingestuft wurde, anhand der für den Wirkstoff anerkannten Grenzwerte. Einige Beispiele von klinisch relevanten Spezies finden sich in ► **Tab. 5**. Die Kreuzresistenz wird dabei häufig über Effluxpumpen erklärt, die nach der Adaption sowohl Benzalkoniumchlorid als auch einzelne Antibiotika aktiv aus der Bakterienzelle hinaus transportieren [10].

### Wirkung auf Biofilmbildung

An einzelnen E.-coli-Isolaten sowie einem *Staphylococcus-epidermidis*-Stamm konnte gezeigt werden, dass diese nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid in der Lage sind, stärker Biofilm zu bilden [3]. Diese Erkenntnis hat Bedeutung für das Risiko gefäßkatheterassoziierter Septikämien, wenn niedrig dosiertes Benzalkoniumchlorid nach der Applikation eines alkoholischen Hautantiseptikums mit zusätzlichem Benzalkoniumchlorid auf der Haut verbleibt.

#### HINTERGRUNDWISSEN

##### Benzalkoniumchlorid auf Kunststoffoberflächen

Benzalkoniumchlorid findet sich mittlerweile auf verschiedenen Kunststoff- und Metalloberflächen – auch im Patientenumfeld [11]. Für den Kunststoff Polystyrol wurde gezeigt, dass dieser geringe Mengen Benzalkoniumchlorid binden kann. In der Folge kann *P. aeruginosa* auf dieser Fläche weniger empfindlich werden (Adaption), schneller an die Kunststoffoberfläche binden (Adhäsion) und stärker Biofilm bilden. Eine wirkungsvolle Flächendesinfektion wird dadurch erschwert [12].

► **Tab. 4** Reduzierte Empfindlichkeit von Lebensmittelhygiene-relevanten Bakterienspezies gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid [3].

biozider Wirkstoff	Bakterienspezies	Ausmaß der erhöhten Toleranz
Chlorhexidin	<i>Bacillus licheniformis</i>	> 100-fach
	<i>Bacillus</i> spp.	> 100-fach
	<i>Pantoea ananatis</i>	> 100-fach
	<i>Pantoea</i> spp.	> 100-fach
	<i>Salmonella</i> spp.	> 100-fach
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	≥ 100-fach
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	≥ 100-fach
	<i>Enterococcus durans</i>	100-fach
	<i>Bacillus cereus</i>	10–100-fach
	<i>Pantoea agglomerans</i>	10–100-fach
	<i>Chryseobacterium</i> spp.	40-fach
	<i>Salmonella</i> Typhimurium	13–27-fach
	<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 10-fach
	<i>Salmonella</i> Virchow	4 mm
Triclosan	<i>Pantoea agglomerans</i>	> 100-fach
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	≥ 100-fach
	<i>Enterococcus durans</i>	≥ 100-fach
	<i>Salmonella</i> spp.	≥ 100-fach
	<i>Chryseobacterium</i> spp.	100-fach
	<i>Bacillus cereus</i>	≤ 100-fach
	<i>Pantoea</i> spp.	20–100-fach
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20–100-fach
	<i>Staphylococcus</i> spp.	10–100-fach
	<i>Bacillus licheniformis</i>	5–100-fach
	<i>Bacillus</i> spp.	2–100-fach
	<i>Pantoea ananatis</i>	50-fach
	<i>Salmonella</i> Virchow	0 mm
Didecyl-Dimethyl-Ammonium-bromid	<i>Chryseobacterium</i> spp.	> 100-fach
	<i>Pantoea ananatis</i>	> 100-fach
	<i>Pantoea</i> spp.	20–100-fach
	<i>Salmonella</i> spp.	10–100-fach
	<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 50-fach
	<i>Bacillus cereus</i>	10–40-fach
	<i>Pantoea agglomerans</i>	5–20-fach
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5–20-fach
	<i>Enterococcus durans</i>	10-fach
	<i>Bacillus</i> spp.	2–10-fach
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2–10-fach
	<i>Bacillus licheniformis</i>	3–7-fach
	quartäre Ammonium-verbindung	<i>Listeria monocytogenes</i>
Alkylamine	<i>Listeria monocytogenes</i>	2–4-fach
Natrium-hypochlorit	<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 2fach



► **Tab. 5** Beispiele für Antibiotikaresistenzen bei Bakterienspezies mit krankenhaushygienischer Bedeutung, die durch Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid hervorgerufen wurden.

Spezies	vereinzelt Resistenz gegenüber	Quelle
Burkholderia cepacia complex	Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacin, Ceftazidim	[13]
Enterobacter cloacae	Cefotaxim, Ampicillin	[35]
Enterococcus faecalis	Ampicillin, Cefotaxim, Ciprofloxacin, Tetracyclin	[35]
Klebsiella spp.	Ampicillin	[35]
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin	[36]
Staphylococcus saprophyticus	Sulfamethoxazol, Ceftazidim, Ampicillin, Tetracyclin	[35]

### Wirkung auf Effluxpumpen

Eine Hochregulation von Genen für Transporter und Effluxpumpen wurde in Isolaten von Burkholderia cepacia complex, E. coli sowie L. monocytogenes durch Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid ausgelöst [13–15], d.h. der Transport von Substanzen, die für die Zelle schadhaft sind, wurde verstärkt. Hier kann es sich um den Wirkstoff selbst handeln. Da der Transport oft unspezifisch verläuft, können verschiedene Moleküle eliminiert werden.

#### INFO

##### Effluxpumpen

Effluxpumpen sind Transporter in der Zellmembran, die Moleküle aus der Zelle hinausbefördern. Sie sind u. a. für Antibiotikaresistenzen von Bakterien verantwortlich.

### Wirkung auf Virulenzgene

Virulenzgene von E. coli (Hämolyseaktivität) und L. monocytogenes wurden nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid hochreguliert [14, 16].

#### INFO

##### Virulenzgene

Hier handelt es sich um Gene von Mikroorganismen, die für die Expression wirtsschädigender (virulenter) Proteine oder Toxine verantwortlich sind, die die Immunantwort des infizierten Wirtsorganismus vermindern können bzw. dem Erreger die Fähigkeit verleihen, sich im Gewebe des Wirts zu vermehren und auszubreiten.

### Kontaminierte Produkte bzw. Lösungen

Einige Berichte über kontaminierte Lösungen oder Produkte auf Basis von Benzalkoniumchlorid sind in der wissenschaftlichen Literatur zu finden. So wurde Pseudomonas fluorescens aus einer wässrigen Lösung aus Benzalkoniumchlorid 100 000 mg/l (10%) nachgewiesen [17]. Die Lösung befand sich in einem Gefäß in einer universitären Krankenhausapotheke. Das Isolat war in der Lage, sich in einer Benzalkoniumchlorid-Lösung von 50 000 mg/l zu vermehren. Es konnte jedoch nicht Benzalkoniumchlorid als Kohlenstoffquelle verwerten. Ein P.-aeruginosa-Stamm widerstand Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 3600 mg/l, und ein Wasserisolat eines Pseudomonas spp. sogar einer Konzentration von 4000 mg/l [18]. Eine Untersuchung von 20 Proben von Benzalkoniumchlorid-Lösungen (200 mg/l) ergab, dass 60% teils hochgradig bakteriell kontaminiert waren, v. a. mit Burkholderia cepacia (9 Nachweise), P. fluorescens (4 Nachweise) bzw. Aeromonas spp. (1 Nachweis) [19]. Auch wenn in diesen Berichten keine Infektionen durch die kontaminierten Lösungen beschrieben wurden, so fällt doch der häufige Nachweis von Pseudomonas spp. auf – speziell von P. fluorescens.

#### INFO

##### Pseudomonas fluorescens

Pseudomonas fluorescens ist ein opportunistischer nosokomialer Infektionserreger, der erstmals 1992 in 3 Fällen bei AIDS-Patienten mit bakteriellen Infektionen nachgewiesen wurde [20]. Später wurde über vereinzelte Fälle von Bakteriämie bei onkologischen Patienten, Sepsis auf einer kardiologischen Überwachungsstation sowie Infektionen von Verbrennungswunden berichtet [21–23].

## Infektionen durch kontaminierte Produkte bzw. Lösungen

In der Literatur lassen sich mindestens 18 Berichte über Infektionen, Ausbrüche oder Pseudo-Ausbrüche finden, die auf kontaminierte Produkte oder Lösungen auf Basis von Benzalkoniumchlorid zurückzuführen sind. Hier wurden v. a. Septikämien bzw. septische Arthritis, aber auch ein Einzelfall von Meningitis beschrieben (► **Tab. 6**).

### Cave

**Benzalkoniumchlorid-Lösungen in Behältern können bakteriell kontaminieren, insbesondere dann, wenn keine regelmäßige und gründliche Reinigung der Behälter zur Entfernung möglicher Biofilme erfolgt.**

## Vorschläge für die klinische Praxis

Im Gesundheitswesen lässt sich der Selektionsdruck senken, wenn zur Desinfektion vorzugsweise Handelspräparate mit bioziden Wirkstoffen zum Einsatz kommen, die nachweislich kein oder nur ein geringes Adaptionspotenzial aufweisen.

## Selektionsdruck in der Händedesinfektion reduzieren

In alkoholischen Händedesinfektionsmitteln kann man verschiedene nicht flüchtige biozide Wirkstoffe finden, u. a. Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidindigluconat, Mectroniumetilsulfat, Octenidindihydrochlorid, Triclosan, Polihexanid oder Didecyl-Dimethyl-Ammoniumchlorid. Für keine dieser Substanzen wurde bislang ein Nutzen für die Patienten nachgewiesen [24]. Für einige Substanzen ließ sich sogar wiederholt nachweisen, dass keine wesentliche antimikrobielle Wirkung gegenüber der Flora der Hände besteht [25, 26].

Laut der KRINKO-Empfehlung aus dem Jahr 2016 sind zur hygienischen Händedesinfektion alkoholische Händedesinfektionsmittel mit Zusatz antimikrobiell remanent wirksamer Wirkstoffe nicht zu empfehlen, da dadurch keine verbesserte Wirksamkeit erreichbar ist, aber das Risiko von Nebenwirkungen steigt [27]. Zur chirurgischen Händedesinfektion werden ebenfalls alkoholische Händedesinfektionsmittel empfohlen. Seit 2018 gilt der Zusatz eines remanent wirksamen Antiseptikums als nicht erforderlich, da das Risiko von Nebenwirkungen erhöht wird [28].

► **Tab. 6** Beispiele von Infektionen oder Ausbrüchen durch kontaminierte Produkte oder Lösungen auf Basis von Benzalkoniumchlorid [3].

Spezies	Anzahl und Art der Infektionen	Patienten/Abteilung	Quelle der Infektion und Bedeutung der Toleranz gegenüber Benzalkoniumchlorid	Quelle
Burkholderia cepacia complex	46 Fälle, die Hälfte mit einer Kolonisation, die andere Hälfte mit Sepsis oder anderen Infektionen	Patienten aus 9 Einrichtungen	vorkonfektionierte Waschhandschuhe, die mit 0,1 % Benzalkoniumchlorid konserviert waren	[37]
Enterobacter aerogenes	11 Fälle von Infektionen, v. a. Sepsis	Patienten der Gastroenterologie bzw. Hämatologie	kontaminierte Benzalkoniumchlorid-Lösung (1 : 750-Verdünnung einer Stammlösung unbekannter Konzentration), die mit Tupfern zur Hautantiseptik verwendet wurde	[38]
Pseudomonas aeruginosa	28 Fälle von Abszess	Patienten, die intramuskuläre Kortikosteroid-Injektionen erhalten haben	kontaminierte Benzalkoniumchlorid-Lösung (57 000 mg/l), die zur Septendesinfektion vor der Punktion des Septums mit einer Kanüle verwendet wurde	[39]
Pseudomonas spp.	40 Fälle von Bakteriämie	Landkrankenhaus	kontaminierte Benzalkoniumchlorid-Lösung (1000 mg/l) mit Baumwoll-Tupfern, die zur Lagerung von Kanülen und Kathetern verwendet wurde	[40]
Serratia marcescens	11 Fälle einer septischen Arthritis	Praxis	Behälter mit einer Lösung von Benzalkoniumchlorid (1 : 750-Verdünnung einer Stammlösung unbekannter Konzentration) und Baumwolltupfern; das Isolat konnte eine 1 : 100-Verdünnung der Stammlösung überleben.	[41, 42]
Serratia marcescens	Fall einer nosokomialen Meningitis	Ambulanz	Kontaminiertes Hautantiseptikum auf Basis von Benzalkoniumchlorid wurde vor intrathekalen Injektionen angewendet (Behandlung von Rückenschmerzen).	[43]

**Merke**

In alkoholischen Händedesinfektionsmitteln sollten keine remanenten Wirkstoffe enthalten sein (negative Nutzen-Risiko-Bewertung). Deshalb sollten Präparate ohne diese remanenten Wirkstoffe bevorzugt zum Einsatz kommen (geringerer Selektionsdruck).

**Selektionsdruck in der Flächendesinfektion reduzieren**

In Flächendesinfektionsmitteln finden sich verschiedene und häufig auch mehrere biozide Wirkstoffe, z. B. Benzalkoniumchlorid, Didecyl-Dimethyl-Ammoniumchlorid, Glutaraldehyd, Alkohole, Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Natriumhypochlorit. Für einzelne Präparate wurde in Ausbruchssituationen oder in Risikobereichen ein Patientennutzen belegt [29–31]. Im Sinne eines niedrigen Selektionsdrucks kann ein Wirkstoff als ideal betrachtet werden, wenn dieser keine adaptive Veränderung der Empfindlichkeit hervorruft – sowohl gegenüber dem Wirkstoff selbst als auch gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen oder Antibiotika. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn ein Wirkstoff die Biofilmbildung hemmt und vorhandenen Biofilm reduziert.

Die Datenlage ist nicht für alle Wirkstoffe vergleichbar gut. Dennoch zeigt sich, dass bei Benzalkoniumchlorid eine vergleichsweise große Wahrscheinlichkeit besteht, durch subletale Konzentrationen eine Unempfindlichkeit bei verschiedenen gramnegativen Bakterienspezies auszulösen. Alkohole, Wasserstoffperoxid, Peressigsäure oder Natriumhypochlorit haben in dieser Hinsicht ein deutlich geringeres Potenzial. Peressigsäure kann gegenüber Wasserstoffperoxid und Natriumhypochlorit einen weiteren Vorteil haben, da sie in subletaler Konzentration die Biofilmbildung eher hemmt, wohingegen die anderen beiden Wirkstoffe eher zur verstärkten Biofilmbildung anregen [4].

In der Empfehlung der KRINKO zur Flächendesinfektion aus dem Jahr 2004 finden sich keine Empfehlungen zu bestimmten Wirkstoffen [32].

**Merke**

Autokatalytische Wirkstoffe, wie Wasserstoffperoxid, Peressigsäure bzw. Natriumhypochlorit, oder leicht flüchtige Wirkstoffe wie Alkohole weisen einen deutlich geringeren Selektionsdruck auf als Benzalkoniumchlorid oder Didecyl-Dimethyl-Ammoniumchlorid. Bei vergleichbarer Wirksamkeit und Materialverträglichkeit kann die Nutzung von Flächendesinfektionsmitteln auf Basis dieser Wirkstoffe dazu beitragen, den Selektionsdruck zu reduzieren, ohne den Patientennutzen zu gefährden.

**Selektionsdruck in der Hautantiseptik reduzieren**

Alkoholische Hautantiseptika enthalten teilweise nicht flüchtige biozide Wirkstoffe wie Chlorhexidindigluconat, Octenidindihydrochlorid oder Benzalkoniumchlorid. Doch ein Patientennutzen wurde bislang nur für Chlorhexidindigluconat belegt (meist in einer Konzentration von 2%), und zwar zur Prävention katheterassoziierter Septikämien und wahrscheinlich auch postoperativer Wundinfektionen [33]. Für Octenidindihydrochlorid (0,1%) ist ein Patientennutzen möglich – nämlich zur Prävention katheterassoziierter Septikämien. Zur Prävention postoperativer Wundinfektionen liegen bislang keine Erkenntnisse vor [33]. Ein alkoholisches Hautantiseptikum mit Benzalkoniumchlorid zeigt auf der Haut keine nennenswerte antimikrobielle Wirkung im Sinne einer remanenten Wirkung, auch ein Patientennutzen ist nicht nachgewiesen [33].

Laut KRINKO 2018 sind zur Hautantiseptik alkoholische Präparate die Mittel der Wahl. Beim Einsatz vor Operationen zur Prävention postoperativer Wundinfektionen wird festgestellt, dass „durch Zusatz eines remanent wirkenden Antiseptikums eine über die Wirkung vom Alkohol hinaus anhaltende Wirkung erreicht wird (Kat. IB). Welchem Wirkstoff der Vorzug zu geben ist, ist derzeit ungeklärt (Kat. III) [28].“

Zur Prävention gefäßkatheterassoziierter Infektionen werden laut Empfehlung aus dem Jahr 2017 ebenfalls alkoholische Hautantiseptika empfohlen. Zur Anlage peripherer Gefäßkatheter kann das Präparat Octenidindihydrochlorid oder Chlorhexidindigluconat enthalten, bei der Pflege der Punktionsstelle wird der Zusatz einer der beiden Substanzen ausdrücklich empfohlen. Zur Anlage zentraler Gefäßkatheter soll das alkoholische Präparat zusätzlich entweder 2% Chlorhexidindigluconat oder 0,1% Octenidindihydrochlorid enthalten. Zur Pflege der ZVK-Punktionsstelle soll das alkoholische Hautantiseptikum ebenfalls eine der beiden Substanzen enthalten [34].

**Merke**

In alkoholischen Hautantiseptika sollten remanente Wirkstoffe in angemessener Konzentration enthalten sein, wenn für diese ein Patientennutzen belegt oder sehr wahrscheinlich ist. Alkoholische Präparate mit niedrig dosiertem Benzalkoniumchlorid weisen für das Benzalkoniumchlorid nach heutigem Erkenntnisstand eine negative Nutzen-Risiko-Bewertung auf.

## KERNAUSSAGEN

- Vor allem gramnegative Bakterienarten können nach Exposition gegenüber Benzalkoniumchlorid in subletaler Konzentration gegenüber dem Wirkstoff unempfindlich werden.
- Nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid kann es auch zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen wie Chlorhexidin, Triclosan oder Didecyl-Dimethyl-Ammoniumbromid kommen.
- Isolate oder Stämme einzelner Spezies zeigten nach Exposition gegenüber subletalen Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid eine Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika.
- Subletale Konzentrationen von Benzalkoniumchlorid können in einzelnen Spezies die Biofilmbildung sowie die Genexpression fördern (Gene für Effluxpumpen oder Virulenzfaktoren).
- Der Gebrauch von Benzalkoniumchlorid sollte auf die klinischen Anwendungen reduziert sein, bei denen durch diesen Wirkstoff ein Patientennutzen zu erwarten ist.

## Interessenkonflikt

Der Autor stand bis 2016 in einem Beschäftigungsverhältnis mit der Firma Bode Chemie GmbH, Hamburg.

## Autorinnen/Autoren



### Günter Kampf

Prof. Dr. Günter Kampf studierte in Lübeck Medizin. Anschließend arbeitete er in Großbritannien in der Chirurgie, der Inneren Medizin sowie der Klinischen Pharmakologie, gefolgt von der Facharztweiterbildung für Hygiene und Umweltmedizin an der FU Berlin. An der Ernst-

Moritz-Arndt Universität Greifswald habilitierte er sich 2003 und wurde dort 2009 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Von 1998–2016 war er Mitarbeiter der Bode Chemie GmbH, Hamburg, in den letzten 5 Jahren als wissenschaftlicher Direktor des Bode Science Centers. 2016 war er 7 Monate Senior Expert Science bei Knieler und Team. Seitdem ist er als Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin selbstständig.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. Günter Kampf

Universitätsmedizin Greifswald  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald  
gunter.kampf@uni-greifswald.de

## Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Heinz-Michael Just, Nürnberg.

## Literatur

- [1] Kampf G, Degenhardt S, Lackner S et al. Poorly processed reusable surface disinfection tissue dispensers may be a source of infection. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 37
- [2] Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an “antiseptic stewardship” initiative? *J Hosp Infect* 2016; 94: 213–227
- [3] Kampf G. Adaptive microbial response to low level benzalkonium chloride exposure. *J Hosp Infect* 2018; pii: S0195-6701(18)30284-6. doi:10.1016/j.jhin.2018.05.019
- [4] Kampf G. Antiseptic Stewardship: Biocide Resistance and clinical Implications. Berlin: Springer International Publishing; 2018
- [5] Morrissey I, Oggioni MR, Knight D et al. Evaluation of epidemiological cut-off values indicates that biocide resistant subpopulations are uncommon in natural isolates of clinically-relevant microorganisms. *PLoS One* 2014; 9: e86669
- [6] Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 794–803
- [7] Thomas B, Sykes L, Stickler DJ. Sensitivity of urine-grown cells of *Providencia stuartii* to antiseptics. *J Clin Pathol* 1978; 31: 929–932
- [8] Langsrud S, Sundheim G, Borgmann-Strahsen R. Intrinsic and acquired resistance to quaternary ammonium compounds in food-related *Pseudomonas* spp. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 874–882
- [9] Guérin-Méchin L, Leveau JY, Dubois-Brissonnet F. Resistance of spheroplasts and whole cells of *Pseudomonas aeruginosa* to bactericidal activity of various biocides: evidence of the membrane implication. *Microbiol Res* 2004; 159: 51–57
- [10] Kim M, Weigand MR, Oh S et al. Widely used benzalkonium chloride disinfectants can promote antibiotic resistance. *Appl Environ Microbiol* 2018. doi:10.1128/AEM.01201-18
- [11] Feld H, Oberender N. Die unkontrollierte Verbreitung von quartären Ammoniumverbindungen (QAV) in Alltagsprodukten sowie in medizinischen und industriellen Bereichen – kritisch für Mensch, Material und Umwelt. *Hyg Med* 2018; 43: 37–45
- [12] Machado I, Graca J, Sousa AM. Effect of antimicrobial residues on early adhesion and biofilm formation by wild-type and benzalkonium chloride-adapted *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling* 2011; 27: 1151–1159
- [13] Knapp L, Rushton L, Stapleton H et al. The effect of cationic microbicide exposure against *Burkholderia cepacia* complex (Bcc); the use of *Burkholderia lata* strain 383 as a model bacterium. *J Appl Microbiol* 2013; 115: 1117–1126
- [14] Pagedar A, Singh J, Batish VK. Adaptation to benzalkonium chloride and ciprofloxacin affects biofilm formation potential, efflux pump and haemolysin activity of *Escherichia coli* of dairy origin. *J Dairy Res* 2012; 79: 383–389
- [15] To MS, Favrin S, Romanova N et al. Postadaptational resistance to benzalkonium chloride and subsequent physicochemical modifications of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 5258–5264

- [16] Kastbjerg VG, Larsen MH, Gram L et al. Influence of sublethal concentrations of common disinfectants on expression of virulence genes in *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 303–309
- [17] Nagai K, Ohta S, Zenda H et al. Biochemical characterization of a *Pseudomonas fluorescens* strain isolated from a benzalkonium chloride solution. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 873–875
- [18] Adair FW, Geftic SG, Gelzer J. Resistance of *Pseudomonas* to quaternary ammonium compounds. I. Growth in benzalkonium chloride solution. *Appl Microbiol* 1969; 18: 299–302
- [19] Hakuno H, Yamamoto M, Oie S et al. Microbial contamination of disinfectants used for intermittent self-catheterization. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 277–279
- [20] Franzetti F, Cernuschi M, Esposito R et al. *Pseudomonas* infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Intern Med* 1992; 231: 437–443
- [21] Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ et al. Outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bacteremia among oncology patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2914–2917
- [22] Beige F, Baseri Salehi M, Bahador N et al. Plasmid mediated antibiotic resistance in isolated bacteria from burned patients. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8: e13567
- [23] Oba Y, Nakajima T, Ogida C et al. Longitudinal nosocomial outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bloodstream infection of 2 years' duration in a coronary care unit. *Am J Infect Control* 2017; 45: e75–e79. doi:10.1016/j.ajic.2017.05.008
- [24] Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276–e287. doi:10.1016/S1473-3099(16)30398-X
- [25] Kampf G. Lack of antimicrobial efficacy of mecetronium etil-sulfate in propanol-based hand rubs for surgical hand disinfection. *J Hosp Infect* 2017; 96: 189–191
- [26] Kampf G, Kramer A, Suchomel M. Lack of sustained efficacy for alcohol-based surgical hand rubs containing 'residual active ingredients' according to EN 12791. *J Hosp Infect* 2017; 95: 163–168
- [27] Robert Koch-Institut – RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsbl* 2016; 59: 1189–1220
- [28] Robert Koch-Institut – RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Prävention postoperativer Wundinfektionen. *Bundesgesundheitsbl* 2018; 61: 448–473
- [29] Chmielarczyk A, Higgins PG, Wojkowska-Mach J et al. Control of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* infections using vaporized hydrogen peroxide. *J Hosp Infect* 2012; 81: 239–245
- [30] Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 601–602
- [31] Mayfield JM, Leet T, Miller J et al. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 995–1000
- [32] Robert Koch-Institut – RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. *Bundesgesundheitsbl* 2004; 47: 51–61
- [33] Kampf G. Hautantiseptik – neue Erkenntnisse und Empfehlungen. *Krankenhaushygiene up2date* 2017; 12: 143–155
- [34] Robert Koch-Institut – RKI. Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsbl* 2017; 60: 171–215
- [35] Gadea R, Fernández Fuentes MÁ, Pérez Pulido R et al. Effects of exposure to quaternary-ammonium-based biocides on antimicrobial susceptibility and tolerance to physical stresses in bacteria from organic foods. *Food Microbiol* 2017; 63: 58–71
- [36] Mc Cay PH, Ocampo-Sosa AA, Fleming GT. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture. *Microbiology* 2010; 156 (Pt 1): 30–38
- [37] Sommerstein R, Führer U, Lo Priore E et al. *Burkholderia stabilis* outbreak associated with contaminated commercially-available washing gloves, Switzerland, May 2015 to August 2016. *Euro Surveill* 2017. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.49.17-00213
- [38] Malizia WF, Gangarosa EJ, Goley AF. Benzalkonium chloride as a source of infection. *N Engl J Med* 1960; 263: 800–802
- [39] Olson RK, Voorhees RE, Eitzen HE et al. Cluster of postinjection abscesses related to corticosteroid injections and use of benzalkonium chloride. *West J Med* 1999; 170: 143–147
- [40] Plotkin SA, Austrian R. Bacteremia caused by *Pseudomonas* sp. following the use of materials stored in solutions of a cationic surface-active agent. *Am J Med Sci* 1958; 235: 621–627
- [41] Nakashima AK, McCarthy MA, Martone WJ et al. Epidemic septic arthritis caused by *Serratia marcescens* and associated with a benzalkonium chloride antiseptic. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1014–1018
- [42] Nakashima AK, Highsmith AK, Martone WJ. Survival of *Serratia marcescens* in benzalkonium chloride and in multiple-dose medication vials: relationship to epidemic septic arthritis. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1019–1021
- [43] Sautter RL, Mattman LH, Legaspi RC. *Serratia marcescens* meningitis associated with a contaminated benzalkonium chloride solution. *Infect Control* 1984; 5: 223–225

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0657-9944>  
 Krankenhaushygiene up2date 2018; 13: 383–394  
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 1862-5797

## Punkte sammeln auf [CME.thieme.de](https://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](https://cme.thieme.de/hilfe) eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter [eref.thieme.de/CXB7G1V](https://eref.thieme.de/CXB7G1V) oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154652283



### Frage 1

Wie hoch ist der Anteil der Bakterienspezies, gegenüber denen bisher keine oder nur eine geringe Erhöhung der MHK nach subletaler Exposition gegenüber Benzalkoniumchlorid festgestellt wurde?

- A 86%
- B 76%
- C 66%
- D 56%
- E 46%

### Frage 2

Bei Isolaten welcher Bakterienspezies wurde bislang noch keine starke und stabile Erhöhung der MHK nach subletaler Exposition gegenüber Benzalkoniumchlorid festgestellt?

- A *Staphylococcus epidermidis*
- B *Pseudomonas aeruginosa*
- C *Escherichia coli*
- D *Acinetobacter baumannii*
- E *Staphylococcus aureus*

### Frage 3

Welche beiden Bakterienspezies waren in der Lage, auf subletale Exposition gegenüber Benzalkoniumchlorid mit einer erhöhten Biofilmbildung zu reagieren?

- A *Staphylococcus epidermidis* und *Pseudomonas aeruginosa*
- B *Staphylococcus epidermidis* und *Escherichia coli*
- C *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*
- D *Staphylococcus epidermidis* und *Acinetobacter baumannii*
- E *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*

### Frage 4

Welche adaptive Reaktion nach subletaler Benzalkoniumchlorid-Exposition wurde bisher noch nicht beobachtet?

- A Kreuztoleranz gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen wie Triclosan oder Chlorhexidin
- B Kreuzresistenz gegenüber einzelnen Antibiotika wie Ampicillin oder Meropenem
- C verstärkte Biofilmbildung bei einzelnen Spezies
- D verstärkter horizontaler Gentransfer (Resistenzgentransfer)
- E Hochregulierung einzelner Virulenzgene

### Frage 5

Bei welchen Krankenhaushygiene-relevanten Bakterienspezies wurde bislang nach subletaler Benzalkoniumchlorid-Exposition keine Kreuztoleranz gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen nachgewiesen?

- A bei *Enterococcus faecium* gegenüber Triclosan
- B bei *Enterobacter cloacae* gegenüber Chlorhexidin
- C bei *Salmonella* spp. gegenüber Natriumhypochlorit
- D bei *Escherichia coli* gegenüber Didecyl-Dimethyl-Ammoniumchlorid
- E bei *Klebsiella oxytoca* gegenüber Didecyl-Dimethyl-Ammoniumbromid

### Frage 6

Für welche Bakterienspezies wurde bislang nach subletaler Benzalkoniumchlorid-Exposition keine Kreuzresistenz zu Antibiotika beschrieben?

- A *Enterobacter cloacae* (Cefotaxim)
- B *Enterococcus faecalis* (Ampicillin)
- C *Burkholderia cepacia* (Meropenem)
- D *Pseudomonas aeruginosa* (Ciprofloxacin)
- E *Staphylococcus aureus* (Vancomycin)

### Frage 7

Welche Infektionsart wurde noch nicht als eine beschrieben, die durch kontaminierte Produkte bzw. Lösungen auf Basis von Benzalkoniumchlorid ausgelöst werden kann?

- A Gastroenteritis
- B Sepsis
- C Arthritis
- D Meningitis
- E Abszess

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung...

### Frage 8

Welche Konzentration von Benzalkoniumchlorid ist die bislang höchste, von der eine bakterielle Kontamination mit Infektionsfolge berichtet wurde?

- A 5,7% (57 000 mg/l)
- B 2% (20 000 mg/l)
- C 0,5% (5000 mg/l)
- D 0,1% (1000 mg/l)
- E 0,025% (250 mg/l)

### Frage 9

Wie kann der Selektionsdruck durch Desinfektionsmittel reduziert werden, ohne die Wirksamkeit der Präparate bzw. ihren Nutzen für die Patienten zu gefährden?

- A Die KRINKO empfiehlt zur chirurgischen Händedesinfektion alkoholische Präparate mit zusätzlich remanent wirksamen Wirkstoffen, da der Nutzen für die Patienten (niedrigere Rate postoperativer Wundinfektionen) die möglichen Risiken wie höherer Selektionsdruck überwiegt.
- B Autokatalytische oder leicht flüchtige Wirkstoffe zur Flächen-desinfektion weisen einen höheren Selektionsdruck auf als Benzalkoniumchlorid oder DDAC und sollten deshalb vermieden werden.
- C Alkoholische Hautantiseptika sollten nur solche remanenten Wirkstoffe in einer Konzentration enthalten, von der ein Patientennutzen belegt oder sehr wahrscheinlich zu erwarten ist.
- D Alkoholische Händedesinfektionsmittel sollten vorzugsweise zusätzlich Chlorhexidin enthalten, um bei erneuter Rekontamination der Hände eine andauernde Wirkung zu erzielen.
- E Wirkstoffe, die in subletaler Konzentration die Biofilmbildung fördern, können den Selektionsdruck deutlich reduzieren, indem sie an den Biofilm binden und somit über eine längere Zeit die Mikroorganismen abtöten.

### Frage 10

Welcher Wirkstoff weist einen vergleichbaren oder höheren Selektionsdruck als Benzalkoniumchlorid in subletaler Konzentration gegenüber Bakterien auf?

- A Wasserstoffperoxid
- B Triclosan
- C Peressigsäure
- D Natriumhypochlorit
- E PVP-Iod