

Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien

Ein drängendes Problem

Das Spektrum multiresistenter Erreger hat sich in den letzten Jahren verändert. Insbesondere gramnegative ESBL-Bildner stellen aufgrund ihrer molekularen Variabilität heute eine große Herausforderung für Diagnostik, Therapie und Krankenhaushygiene dar.

Jahrzehntelang betraf das Phänomen der Multiresistenz gegen Antibiotika vor allem den in der Gramfärbung positiven Keim *Staphylococcus aureus*, doch mittlerweile gehören multiresistente gramnegative Keime zu den drängendsten Herausforderungen für die Mikrobiologie und Infektiologie. Seit 2006 nimmt besonders die Zahl ESBL-produzierender *E. coli* und *K. pneumoniae* in vielen Regionen Deutschlands zu. Als ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) bezeichnet man eine Gruppe von bakteriellen Enzymen (Betalaktamasen), die in der Lage sind, zahlreiche Breitbandantibiotika, darunter Penicillinderivate und Cephalosporine mit erweitertem Spektrum wie Cefotaxim oder

Ceftazidim zu hydrolysieren und damit unwirksam zu machen.

Bakteriämien durch ESBL-produzierende *E. coli* und *K. pneumoniae* führen deutlich häufiger zu Todesfällen als Infektionen mit Stämmen, die diese Enzyme nicht bilden können. Die Diagnostik von ESBL ist mit einfachen phänotypischen Verfahren möglich. Zusätzlich stehen auch molekularbiologische Methoden zur Verfügung.

Die molekulare Epidemiologie von ESBL hat sich in den letzten Jahren verändert. Dominierten in den 1990er-Jahren weltweit noch die Typen SHV oder TEM, so sind mittlerweile die vom CTX-M-Typ am weitesten verbreitet, wobei CTX-M-15 am häufigsten vorkommt. Aus manchen

europäischen Ländern ist bekannt, dass vier bis sieben Prozent der gesunden Normalbevölkerung mit ESBL kolonisiert sein können, in Deutschland liegt die Rate wahrscheinlich in einer ähnlichen Größenordnung.

Es wird diskutiert, dass eine Übertragung von ESBL auch über Nahrungsmittel erfolgen könnte. Vor diesem Hintergrund erregt eine aktuelle niederländische Studie große Besorgnis, weil man in über 90 Prozent von Geflügelerzeugnissen ESBL-produzierende *E. coli* fand. Eine Typisierung ergab, dass die im Fleisch nachgewiesenen Stämme Ähnlichkeiten mit denen zeigten, die auch beim Menschen vorkommen.

Unwirksame Antibiotika

Ebenfalls besorgniserregend ist die Zunahme von Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterienstämmen, bei denen nahezu die komplette Klasse der Betalaktam-Antibiotika nicht mehr wirkt. Damit entfallen die effizientesten und nebenwirkungsärmsten Therapeutika für diese Art bakterieller Infektionen. Parallel liegt bei solchen Stämmen fast immer auch eine Resistenz gegen Fluorochinolone, Sulfonamide, Tetracycline oder Aminoglykoside vor. Es ist unwahrscheinlich, dass innerhalb der nächsten Jahre neue Antibiotika zur Bekämpfung gramnegativer Bakterien eingeführt werden. Eine vordringliche Aufgabe muss es deshalb sein, die Ausbreitung solcher Stämme aufzuhalten.

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR KRANKENHAUSHYGIENE



11. KONGRESS FÜR KRANKENHAUSHYGIENE



Berlin – Russisches Haus
25. bis 28. März 2012

Aus dem Programm

- Prävention und Kontrolle von Sepsis, Pneumonie, Harnwegs-, Wund- und Magen-Darm-Infektionen
- Antibiotika-Leitlinien
- Der immunsupprimierte Patient
- Reinigung – Desinfektion – Sterilisation
- Neu entdeckte Infektionsreservoirs
- Surveillance nosokomialer Infektionen
- Erfahrungen mit MRE-Netzwerken
- Politische und regulatorische Aspekte
- Aus-, Fort- und Weiterbildung
- Kampagnen und Filmspots zur Hygiene

Infos und Anmeldung
www.krankenhaushygiene.de/2012

Der entscheidende Mechanismus der Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae* ist die Bildung von Carbapenemasen, also von Betalaktamasen, die neben anderen Betalaktamen auch Carbapeneme hydrolysieren können. Dabei ist *K. pneumoniae* die wichtigste Spezies, in der sich Carbapenemasen finden. Deren Gene liegen – ähnlich wie auch bei ESBL – üblicherweise auf Plasmiden und können daher leicht zwischen unterschiedlichen Bakterienklonen ausgetauscht werden. Die wichtigsten Carbapenemasen der *Enterobacteriaceae* sind KPC, VIM, NDM und OXA-48. Alle stammen ursprünglich aus dem Ausland, sind inzwischen aber auch in Deutschland angekommen, wobei OXA-48 hierzulande derzeit die häufigste Carbapenemase darstellt.

Phänotypische Tests

Die Detektion dieser Enzyme bei *Enterobacteriaceae* ist für die Prävention bedeutsam, aber leider nicht einfach durchzuführen. Erschwert wird die Diagnostik dadurch, dass in Carbapenemase-produzierenden Stämmen zwar die MHK (Minimale Hemmkonzentration) für Carbapeneme erhöht ist, sie sich jedoch nicht immer im intermediären oder resistenten Bereich befindet. Deshalb müssen alle Isolate mit einer erhöhten MHK auf das Vorliegen von Carbapenemasen untersucht werden, und nicht nur die Carbapenem-resistenten Stämme. Ein weiteres Problem beim Resistenznachweis besteht darin, dass eine Kombination aus dem Verlust an bakteriellen Porinen und aus der Produktion von ESBL oder AmpC-Betalaktamasen von der Bildung von Carbapenemasen abgegrenzt werden muss.

Derzeit gibt es zum unspezifischen sowie zum spezifischen Nachweis bestimmter Carbapenemasen zwei Arten phänotypischer Tests. Der modifizierte Hodge-Test gibt lediglich eine Aussage darüber,

ob überhaupt eine Carbapenemase vorliegt. In die zweite Gruppe gehören phänotypische Tests auf KPC einerseits und auf Metallo-Betalaktamasen andererseits. Da es bei all diesen Tests zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann, muss in vielen Fällen eine zusätzliche (aber komplizierte) molekularbiologische Diagnostik angeschlossen werden.

Hygiene und Früherkennung

Die wichtigste Maßnahme zur Prävention von Carbapenemase-produzierenden *Enterobacteriaceae* im Krankenhaus ist sicherlich die Händedesinfektion. Außerdem müssen besiedelte Patienten ohne manifeste Infektion frühzeitig erkannt werden. Daher sollten Patienten, die zuvor im Ausland hospitalisiert waren, durch Rektalabstriche auf Carbapenemase-produzierende *Enterobacteriaceae* gescreent und bei positivem Ergebnis isoliert werden.

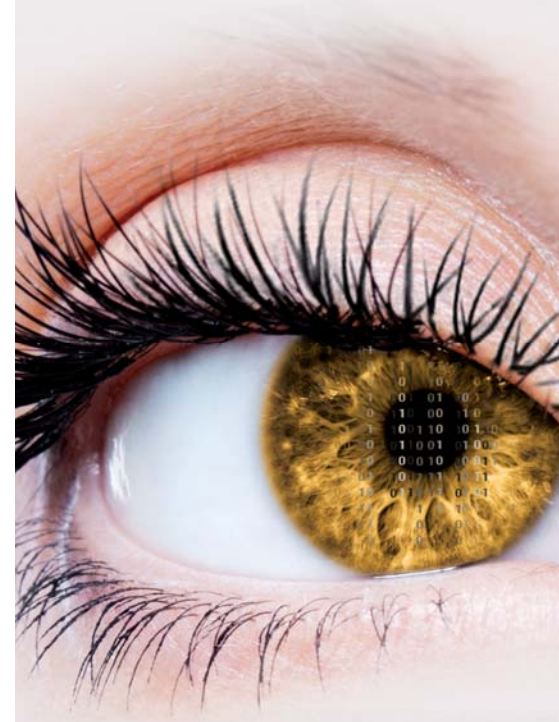
Carbapenem-Resistenz gibt es nicht nur bei *Enterobacteriaceae*. Auch bei anderen Mikroorganismen wurden bereits Carbapenem-unempfindliche Spezies nachgewiesen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass multiresistente gramnegative Bakterien auch in den nächsten Jahren ein großes Problem für Kliniken darstellen. So bleibt nur zu hoffen, dass vermehrte Hygienemaßnahmen, rationaler Antibiotikaeinsatz und eine moderne mikrobiologische Diagnostik die Ausbreitung dieser Erreger solange verzögern können, bis endlich neue Antibiotika gegen multiresistente Keime gefunden werden. 🌸



Dr. med. Martin Kaase
Ruhr-Universität Bochum
martin.kaase@ruhr-uni-bochum.de

Ventana Digitale Pathologie

Das Digitale Zeitalter hält Einzug in die Pathologie!



Slide Scanner
iScan Coreo Au

Bildmanagement
Software
Virtuoso

Pathologie Portal
PathXchange



Innovation für die Gesundheit

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

mannheim.gewebediagnostik@roche.com

VENTANA, iScan Coreo Au und Virtuoso sind Marken von Roche.
© 2011 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

www.ventanamed.com