

Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern

Seit in den 1960er-Jahren β -Lactam-Antibiotika zur Behandlung gramnegativer bakterieller Infektionen eingesetzt werden, wurden immer häufiger β -Lactam-resistente Isolate beobachtet. Insbesondere die rasante Zunahme der Resistenz von Enterobacteriaceae gegenüber Cephalosporinen der 3. bis 4. Generation bedarf besonderer Aufmerksamkeit.

Es gibt in Deutschland und Europa sehr verschiedene Surveillance-Systeme, die häufige Resistenzen grampositiver und gramnegativer nosokomialer Erreger erfassen [1]. So ermöglicht das SARI-Projekt (<http://www.antibiotika-sari.de>) die Surveillance der Antibiotikaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf deutschen Intensivstationen. Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System KISS (<http://www.nrz-hygiene.de>) erfasst nosokomiale Infektionen und zusätzlich die ursächlichen Erreger. Die Arbeitsgruppe „Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz“ der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (<http://www.p-e-g.org>) erhebt seit 1998 alle 3 Jahre Daten zur Antibiotikaresistenz und zum Antibiotikaverbrauch (z. B. GERMAP Resistenzatlas 2008 und 2010). Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordiniert das europäische Netzwerk EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) mit mehr als 30 an der jährlichen, laborgestützten Datenerhebung (invasive, klinische Proben) beteiligten Ländern. Außerdem wurde im Jahr 2007 am Robert Koch-Institut (RKI) das ARS-Projekt (Antibiotika-Resistenz-Surveillance Deutschland; <https://ars.rki.de>) initiiert, das über eine gemeinsame elektronische

Schnittstelle aus jeweiligen Laborsystemen kontinuierlich Resistenzdaten aus derzeit 13 Laboratorien (240 Krankenhäuser) und rund 3800 Arztpraxen liefert.

Trotz sehr unterschiedlicher Stichproben, unterschiedlicher zeitlicher Datenerhebungen, Materialauswahl, Methoden der Erregeridentifizierung, Resistenztestung sowie Resistenzbewertungskriterien zeigen alle Surveillance-Systeme einen einheitlichen, ansteigenden Trend der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation bei Enterobakterien in den letzten 10 Jahren. So lag z. B. der Anteil an Cefotaxim-resistenten *Escherichia coli* im Jahr 2000 noch bei unter 1 %, während die verschiedenen Surveillance-Systeme heute Resistenzraten zwischen 5 und 12 % angeben. Diese dramatische Entwicklung sollte nicht nur weiter beobachtet werden, sondern auch Anlass geben, geeignete Präventionsmaßnahmen zu entwickeln, wie es im DART-Konzept (Deutsche Antibiotika Resistenz Strategie) des Bundesministeriums für Gesundheit für Deutschland angestrebt wird. Im Robert Koch-Institut in Wernigerode werden seit 2004 im Rahmen verschiedener Studien zur Cephalosporin-Resistenz bei gramnegativen Bakterien molekulare Untersuchungen durchgeführt, die einen tiefen Einblick in die Ursachen der Resistenz und ihrer Verbreitung geben.

Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL) in *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*

Die Hauptursache für die β -Lactam-Resistenz bei Enterobacteriaceae ist die Frei-

setzung bakterieller Enzyme, der β -Lactamasen, die durch hydrolytische Spaltung des β -Lactam-Rings das Vordringen der β -Lactam-Antibiotika an ihre Zielstruktur, die Transpeptidase („penicillin-binding protein“, PBP) verhindern. Die ersten, in den 1960er-Jahren entdeckten β -Lactamasen wie TEM-1 oder SHV-1 sind in der Lage, Penicilline und Schmalspektrum-Cephalosporine (Ampicillin, Cephalotin) zu hydrolysieren [2]. Einzelne Punktmutationen im *bla*_{TEM}- bzw. *bla*_{SHV}-Gen bewirkten die Veränderungen des aktiven Zentrums und können zur Erweiterung des Substratspektrums führen. Diese neuen, sog. Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) sind in der Lage, auch 3. und 4. Generations-Cephalosporine (Ceftazidim, Cefotaxim, Cefepim) sowie Aztreonam zu hydrolysieren [3]. Inzwischen sind über 190 TEM-Typen und mehr als 140 SHV-Typen beschrieben; viele dieser Varianten zeigen ein erweitertes Substratspektrum. Die Datenbank der Lahey-Clinic Burlington (<http://www.lahey.org/Studies/>) enthält alle derzeit bekannten β -Lactamasen und kontrolliert die Nomenklatur neu entdeckter Enzymvarianten.

Im Jahr 1989 wurde die Enzymklasse CTX-M (Cefotaximasen) in Cephalosporin-resistenten *E. coli* entdeckt. Inzwischen sind mehr als 90 CTX-M-Typen beschrieben, die in 5 phylogenetische Gruppen (1, 2, 8, 9, 25) eingeteilt werden [4]. Die Sequenzübereinstimmung zwischen den einzelnen Gruppen liegt nur bei zwischen 60 und 80 %, da sich die CTX-M-Enzyme von chromosomal kodierten β -Lactamasen verschiedener *Kluyvera*-Spezies ableiten lassen [5]. Weltweit ist die Bil-

Tab. 1 Häufigkeit/Vorkommen der verschiedenen ESBL-Varianten bei deutschlandweit gesammelten nosokomialen *E. coli* in den Jahren 2004, 2008 und 2011

Jahr	2004 ^b		2008 ^c		2011 ^d	
<i>E.-coli</i> -Isolate ^a	n=49		n=152		n=70	
Krankenhäuser	n=29		n=150		n=55	
TEM-ESBL	n=7		n=6		n=2	
SHV-ESBL	n=2		n=3		n=1	
CTX-M-ESBL	n=40	81,6%	n=143	94,1%	n=67	95,7%
CTX-M-15	n=11	27,5%	n=76	53,1%	n=33	49,2%
CTX-M-1	n=10	25,0%	n=50	35,0%	n=26	38,8%

^aNosokomiale *E.-coli*-Isolate. ^bLimbach-Laborstudie. ^cARS-ESBL-Studie. ^dLimbach-Laborstudie RESET.

ding von CTX-M-ESBL die am häufigsten beschriebene Ursache für eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation in *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* [6]. Daher liefert die Messung der Cefotaxim-Resistenz einen Richtwert für die ESBL-Rate in diesen Spezies. Im Rahmen einiger Surveillance-Systeme werden phänotypische Bestätigungstests unter Verwendung von ESBL-Inhibitoren zur genaueren Bestimmung der ESBL-Prävalenz genutzt.

Die Anwendung molekularer Methoden zur genauen Charakterisierung resistenter Erreger über den Phänotyp hinaus ermöglicht es, genaue Aussagen über das Vorkommen und die Verbreitung einzelner Resistenzdeterminanten zu machen. Zur Bestimmung der Häufigkeit und geografischen Verteilung von ESBL in Deutschland wurden in verschiedenen Studien am RKI repräsentative Stichproben von phänotypisch ESBL-positiven *E.-coli*- bzw. *K.-pneumoniae*-Isolaten untersucht [7, 8, 9]. Im Jahr 2004 wurden überwiegend nosokomiale *E. coli* aus deutschlandweit verteilten Kliniken durch den Laborverbund Limbach gesammelt. Eine weitere Untersuchung im Jahr 2008 beinhaltete 152 ESBL-*E.-coli*- (150 Kliniken) und 65 ESBL-*Klebsiella*-spp.-Isolate (56 Kliniken) aus den am ARS-Projekt beteiligten Krankenhäusern. Im Rahmen des RESET-Forschungsverbundes (<http://www.reset-verbund.de>) wurden im Jahr 2011 je 70 ESBL-bildende nosokomiale sowie ambulante (Patient hatte mindestens 6 Monate keinen Krankenhausaufenthalt) *E.-coli*-Isolate durch den Laborverbund Limbach gesammelt und zur molekularen Untersuchung eingesandt. Im RKI erfolgte die PCR für verschiedene β -Lactamase-Gene (*bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M} [10,

11]) und deren Sequenzierung. Die Ergebnisse der Analysen zeigen zu allen Zeitpunkten eine eindeutige Dominanz der CTX-M-Enzyme sowohl in *E. coli* als auch in *K. pneumoniae* [7, 8, 9]. Insbesondere CTX-M-15, eine ESBL-Variante mit breitem Hydrolysespektrum stellt bis 2011 ca. die Hälfte aller identifizierten ESBL in nosokomialen *E. coli* dar (■ Tab. 1). Aber auch der Anteil der Variante CTX-M-1 ist mit über 30 % sehr hoch. Das CTX-M-1-Enzym wurde auch in derzeit laufenden Studien der veterinärmedizinischen Partner im RESET-Verbundprojekt häufig nachgewiesen, während CTX-M-15 überwiegend bei humanen Isolaten gefunden wird. Die ESBL-Gene liegen zumeist auf Plasmiden, die leicht innerhalb einer Spezies und zwischen verschiedenen Spezies übertragbar sind [11]. Weitere detailliertere Untersuchungen der ESBL-Gen-tragenden Plasmide und ein Vergleich von *E.-coli*-Isolaten aus den human- und veterinärmedizinischen Studien des RESET-Verbundes erfolgen derzeit mit dem Ziel, mehr über das Ausmaß des Transfers ESBL-bildender Stämme oder ESBL-Gen-tragender Plasmide aus verschiedenen Quellen (Mensch, Tier, Nahrungsmittel, Umwelt) zu erfahren.

ESBL-Ausbruchsuntersuchungen

Verschiedene Typisierverfahren wie die Makrorestriktionsanalyse durch enzymatischen Verdau der gesamtgenomischen DNA und anschließende Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) oder die Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) ermöglichen den genetischen Vergleich und somit die Ermittlung des Verwandtschaftsgrades zwischen Isolaten einer Spezies. Das RKI führt regelmäßige Untersuchun-

gen von Isolaten aus Krankenhäusern durch, die eine Häufung von ESBL-positiven Isolaten in einem bestimmten Zeitraum beobachten. Dabei zeigte sich, dass neben vielen verschiedenen, vermutlich von außen eingetragenen ESBL-bildenden Stämmen auch immer wieder gleiche Stämme bei unterschiedlichen Patienten nachweisbar waren. Diese klonale Übertragung resistenter Stämme blieb zumeist auf das Krankenhaus, die Station und einen bestimmten Zeitraum beschränkt, da die Hygienekontrollmaßnahmen nach Entdeckung des Problems jeweils intensiviert wurden.

Größere Ausbrüche mit ESBL-bildenden Enterobacteriaceae sind in Deutschland selten. Im Jahr 2008 wurde bei 16 Neugeborenen, 2 Müttern und 2 Mitarbeitern einer neonatologischen Intensivstation ein CTX-M-15-bildender *E.-coli*-Stamm nachgewiesen [12]. Es handelte sich bis auf 2 Fälle um Besiedlungen durch den resistenten Keim. Nach einer Hygieneschulung des Personals unter Einbezug der Eltern konnte eine weitere Verbreitung des ESBL-*E.-coli* verhindert werden. Die molekulare Untersuchung zeigte außerdem, dass 2 weitere Kinder und 1 Mutter im gleichen Zeitraum Träger nicht verwandter CTX-M-1- bzw. CTX-M-2-bildender Stämme waren. Die derzeit im Rahmen von RESET laufenden Studien zur Verbreitung von ESBL in der Normalbevölkerung im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Dr. Valenza) deuten darauf hin, dass bis zu 7 % der Studienteilnehmer mit ESBL-bildenden *E. coli* besiedelt sind. Ein Eintrag von ESBL-Bildnern in Krankenhäuser ist daher nicht vermeidbar, weshalb die Hygiene im Krankenhaus einen umso höheren Stellenwert erhalten muss.

Dass insbesondere bei Risikopatienten wie Neugeborenen eine Besiedlung mit ESBL-bildenden Bakterien fatale Folgen haben kann, zeigte die massive Verbreitung (> 50 Patienten besiedelt) eines multiresistenten, CTX-M-15-bildenden *K.-pneumoniae*-Stammes in einer neonatologischen Intensivstation in Bremen im Jahr 2011/2012, auf der mehrere Todesfälle zu beklagen waren [13, 14]. Das rechtzeitige Erkennen von resistenten Isolaten wird daher zur Infektionsprävention und Ver-

hinderung klonaler Verbreitung resistenter Keime im Krankenhaus immer wichtiger.

In den Monaten Mai bis Juni 2011 kam es zu einer rasanten Verbreitung eines ungewöhnlichen ESBL-bildenden *E. coli* in Deutschland. Es handelte sich um den Shigatoxin-bildenden Stamm *E.-coli*-Serovar O104:H4 mit zusätzlichen enteroaggregativen Eigenschaften, der 855 Fälle des hämolytischen-urämischen Syndroms (HUS) und mehr als 2987 Fälle von EHEC-Gastroenteritis verursachte [15, 16]. Dass dieser Ausbruchsstamm ein Resistenzplasmid mit dem ESBL-Gen *bla*_{CTX-M-15} trug, spielte für die Therapie, die nur symptomatisch und nicht durch Antibiotikagabe erfolgt, keine Rolle. Doch die Folgen der Ausbreitung dieses leicht konjugativ übertragbaren Plasmides durch die vielen Patienten, die Träger dieses *E. coli* O104:H4 waren, sind noch nicht absehbar. Detaillierte Untersuchungen in den nächsten Jahren werden zeigen, ob sich dieses Plasmid auch in nichtdarm-pathogenen *E. coli* oder anderen gramnegativen Spezies weiter ausbreitet.

ESBL in anderen gramnegativen Infektionserregern

ESBL wurden bis heute in nahezu allen gramnegativen Spezies nachgewiesen. Die Untersuchungen eingesandter Isolate am RKI zeigten, dass ESBL außer in *E. coli* und *K. pneumoniae* auch in weniger häufig auftretenden nosokomialen Infektionserregern wie in *Proteus mirabilis* und *Providencia* spp. nachweisbar sind. Es handelte sich dabei jedoch zumeist um weniger bekannte ESBL-Typen wie CTX-M-55, TEM-92 und VEB-1. In *K. oxytoca*, *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp. wurden zumeist die auch in *E. coli* häufigen Varianten CTX-M-1, CTX-M-15 und CTX-M-14 identifiziert. Mehrheitlich ist die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bei *Enterobacter* spp. und *Citrobacter* spp. jedoch zumeist eine Folge der Überexpression der Spezies-eigenen AmpC- β -Lactamase sowie bei *K. oxytoca* die Folge der Überexpression der K1(OXY)- β -Lactamase [17].

Als ein Reservoir für ESBL-Gene werden unter anderem *Salmonella enterica*

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1405–1409 DOI 10.1007/s00103-012-1558-4
© Springer-Verlag 2012

Y. Pfeifer · C. Eller

Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern

Zusammenfassung

In den letzten 10 Jahren wurde eine besorgniserregende Zunahme der β -Lactam-Resistenz, insbesondere der Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und gegenüber Carbapenemen, bei gramnegativen Infektionserregern beobachtet. Diese resistenten Stämme bilden verschiedenste β -Lactamase-hydrolysierende Enzyme (β -Lactamase), wobei die Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL) besonders an Bedeutung gewonnen haben. Die Lokalisation der ESBL-Gene auf Plasmiden ermöglicht die schnelle Weiterverbreitung der Resistenz sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen gramnegativen Spezies. Am Robert Koch-Institut in Wernigerode wird seit 2004 im Rahmen verschiedener Projekte die ESBL-Bildung Cephalosporin-resistenter, hu-

maner Enterobacteriaceae mittels molekularer Methoden untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass in Deutschland bestimmte ESBL-Typen wie die CTX-M-Enzyme überproportional häufig und regional gleichmäßig verteilt vorkommen. Die Mehrheit der humanen Isolate der Spezies *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* bilden die Enzymvarianten CTX-M-15 und CTX-M-1. Die Verbreitungsweg ESBL-bildender Bakterien in Mensch, Tier und Nahrungsmitteln werden derzeit im Rahmen des RESET-Forschungsverbundes detailliert untersucht.

Schlüsselwörter

ESBL · CTX-M · *Escherichia coli* · Antibiotikaresistenz · Ausbruch

Current data and trends about the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactams

Abstract

In recent years the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactam antibiotics, such as cephalosporins and carbapenems has increased. The resistant strains produce different beta-lactam hydrolysing enzymes (beta-lactamases). In particular extended spectrum beta-lactamases (ESBL) are prevalent in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The ESBL genes are located on different plasmids facilitating the transfer of resistance within a species and between different Gram-negative species. Within the scope of various studies the Robert Koch Institute in Wernigerode investigated ESBL-producing human *En-*

terobacteriaceae using molecular methods. The results showed that distinct ESBL types, such as the CTX-M enzymes are dominant in Germany whereby CTX-M-15 and CTX-M-1 are the most prevalent variants in *E. coli* and *K. pneumoniae*. The aim of ongoing investigations within the RESET network project is to investigate the dissemination pathways of ESBL-producing bacteria in different settings (e.g. in humans, animals and food).

Keywords

ESBL · CTX-M · *Escherichia coli* · Antibiotic resistance · Outbreak

verschiedenster Serovare vermutet. Analysen von Ceftiofur-resistenten *S.-enterica*-Isolaten aus Lebensmitteln und Viehbeständen zeigten die Präsenz verschiedener ESBL-Typen, die auch in humanen nosokomialen *E. coli* und *Klebsiella* spp. vorkommen [18]. Die Untersuchung von humanen Cefotaxim- und Ceftazidim-resistenten *Salmonella-enterica*-Isolaten verschiedenster Serovare, die dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen in Wernigerode zur routinemäßigen Typisierung im Zeitraum von 2005 bis 2010 übermittelt wurden, ergab

einen Anteil an ESBL-bildenden Isolaten von < 1 % pro Jahr. Insgesamt wurden unter 21.167 im Untersuchungszeitraum eingesandten Isolaten nur 110 ESBL-positive und 11 AmpC-positive Isolate gefunden [19, 20]. Die CTX-M-Enzyme, insbesondere CTX-M-1, sind auch in humanen *Salmonella*-Isolaten die häufigsten ESBL (■ **Abb. 1**). Es sind jedoch eine genaue Charakterisierung der Plasmide sowie die Analyse der genetischen Umgebung der CTX-M-Gene erforderlich, um die Frage zu beantworten, ob tatsächlich ein Transfer von ESBL-Plasmiden zwischen Ente-

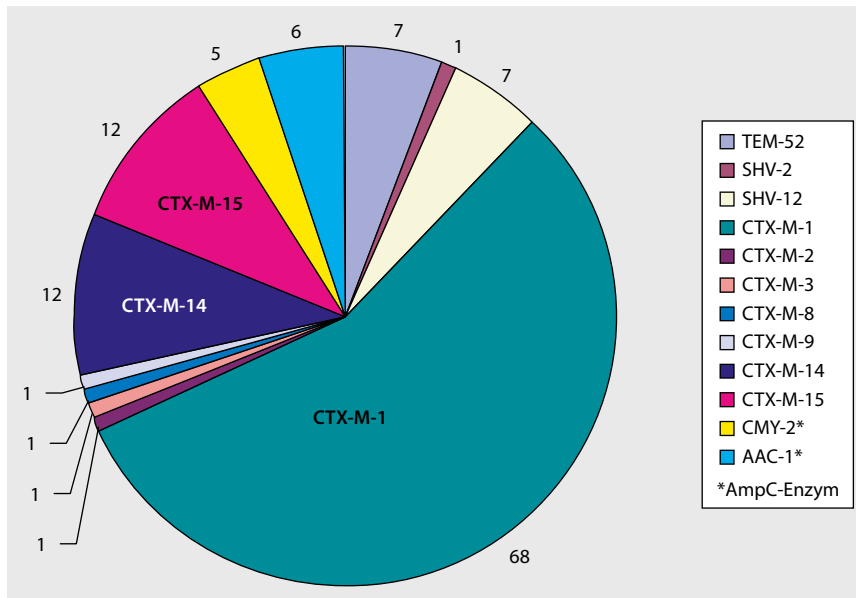


Abb. 1 ▲ Vorkommen von ESBL und AmpC- β -Lactamasen in 121 humanen *Salmonella-enterica*-Isolaten verschiedener Serovare aus dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen Wernigerode 2005 bis 2010. (Nach [19])

robakterien humanen und tierischen Ursprungs stattfindet.

Die ESBL-Bildung in Nonfermentern wie *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* ist bisher noch eine Ausnahmeerscheinung, da diese Spezies durch andere Mechanismen, wie die erhöhte Expression von Effluxpumpen oder Spezies-eigener β -Lactamasen von Natur aus resistent gegenüber vielen Antibiotika sind und damit unter Therapie schnell resistent werden [21]. Die in Enterobacteriaceae sehr selten vorkommenden ESBL-Enzyme PER, GES, VEB sind in beiden Spezies beschrieben [22]. In Deutschland sind diese ESBL in *P. aeruginosa* und *A. baumannii* bisher nur in Einzelfällen nachweisbar. In diesen Fällen waren die Patienten zuvor zumeist im Ausland hospitalisiert und haben den multiresistenten Stamm mitgebracht.

ESBL und Multiresistenz – Schlussfolgerung

Die Rate an ESBL-bildenden *E. coli* ist in den letzten Jahren stetig angestiegen und liegt derzeit bei fast 15 % auf Intensivstationen und bei ca. 4 % bei ambulanten Patienten. In der Normalbevölkerung sind in Studien bis zu 7 % der Probanden ESBL-positiv (<https://ars.rki.de>;

<http://www.reset-verbund.de>). Infektionen mit Todesfolge und jährliche Ausbrüche mit ESBL-bildenden Bakterien zeigen, dass Strategien zur Kontrolle und Prävention von Antibiotikaresistenzen, wie sie im Rahmen der DART-Initiative (Deutsche Antibiotikaresistenz-Strategie) des Bundesministeriums für Gesundheit angestrebt werden, dringend erforderlich sind.

Im Jahr 2011 und 2012 veröffentlichten die KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) und die Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) neue Definitionen für die Multiresistenz bei gramnegativen Infektionserregern [23, 24]. Entsprechend sind ESBL-bildende (Cefotaxim-resistente) Enterobacteriaceae mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Fluorchinolonen oder Carbapenemen als multiresistente Erreger (MRE) zu werten. Welche Präventionsmaßnahmen im Detail bei Detektion eines solchen multiresistenten Erregers erforderlich sind, wird 2012 in einer erweiterten KRINKO-Empfehlung veröffentlicht. Derzeit gibt die Konsensempfehlung Baden-Württemberg Auskunft über den Umgang mit Patienten mit MRE [25]. Der erste Schritt bleibt jedoch immer das rechtzeitige Er-

kennen ESBL-bildender Erreger durch eine lokale Resistenz-Surveillance und adäquate mikrobiologische Diagnostik, um dann geeignete Maßnahmen zur Verhinderung der weiteren Verbreitung dieser Erreger ergreifen zu können.

Korrespondenzadresse

Dr. Y. Pfeifer

FG13 Nosokomiale Infektionen,
Robert Koch-Institut
Burgstr. 37, 38855 Wernigerode
pfeifery@rki.de

Danksagung. Wir danken Frau Sybille Müller-Bertling und Frau Christine Günther für die praktische Durchführung der Resistenztestung, Erregertypisierung und weiterer molekularer Analysen. Wir danken außerdem dem Labor Limbach (Frau Dr. Fahr, Frau Dr. Wendt) sowie allen weiteren Laboren und Kliniken, die mit der Einsendung von ESBL-Isolaten unsere Untersuchungen ermöglicht haben. Die Untersuchungen wurden durch das vom BMG-geförderte Projekt ARS und werden durch das BMBF-geförderte Projekte RESET finanziert.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (2007) Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. Epidemiol Bull 44:405–409
2. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 18:657–686
3. Ditzén A (2010) ESBL-Bildner: Einteilung, Signifikanz, Diagnostik und Therapie. Hyg Med 35:8–16
4. Bonnet R (2004) Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M Enzymes. Antimicrob Agents Chemother 48:1–14
5. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W (2010) Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. Int J Med Microbiol 300:371–379
6. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM (2008) ESBLs forever? Clin Microbiol Infect 14:1–202
7. Pfeifer Y (2010) Surveillance und molekulare Epidemiologie von ESBL in Deutschland. Hyg Med 35:17–20
8. Pfeifer Y (2012) ESBL, AmpC und Carbapenemase: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger. J Lab Med 34:205–215
9. Pfeifer Y, Cullik A, Eckmanns T et al (2010) ESBL in nosocomial Enterobacteriaceae from Germany – a one-year study. 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und VAAM, Hannover. 28–31 März 2010. Biospektrum. Poster KMP13
10. Gröbner S, Linke D, Schütz W et al (2009) Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university hospital of Tübingen, Germany. J Med Microbiol 58:912–922

11. Cullik A, Pfeifer Y, Prager R et al (2010) A novel IS26 structure is surrounding *bla*_{CTX-M} genes in different plasmids of German clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 59:580–587
12. Herrmann J, Cloppenburg E, Roth C, Pfeifer Y (2009) Neonatal intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* controlled with probiotics. 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). Göttingen, 20–23 Nov 2009. *Int J Med Microbiol* (Vortrag HYV04)
13. Robert Koch-Institut (2011) ESBL-bildende Klebsiellen: Zu einem Ausbruch in einer neonatologischen Abteilung eines Bremer Krankenhauses. *Epidemiol Bull* 45:414
14. Stauch M (2011) Bericht: Ausbruch von ESBL bildenden *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen Mitte im Jahr 2011 http://www.senatspressestelle.bremen.de/sixcms/media.php/13/111220_Bericht_Klinikum.pdf
15. Robert Koch-Institut (2011) Bakteriologische Untersuchungen im Rahmen des Ausbruchs mit *E. coli* O104:H4. *Epidemiol Bull* 35:325–329
16. Robert Koch-Institut (2011) Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch Deutschland 2011. http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reeFNxULvsdZo/PDF/262b4Pk2TGs.pdf
17. Potz NA, Colman M, Warner M et al (2004) False-positive extended-spectrum beta-lactamase tests for *Klebsiella oxytoca* strains hyperproducing K1 beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 53:545–547
18. Rodríguez I, Barownick W, Helmuth R et al (2009) Extended-spectrum {beta}-lactamases and AmpC {beta}-lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003–2007. *J Antimicrob Chemother* 2:301–309
19. Pfeifer Y, Trüpschuch S, Prager R et al (2010) Extended-spectrum cephalosporin resistance and production of beta-lactamases in *Salmonella* strains of different serovars in Germany 2005–2010. 21st European Conference Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Milan, 07–10. Mai 2010. *Clin Microbiol Infection* Poster P1351
20. Pfeifer Y, Matten J, Rabsch W (2009) *Salmonella enterica* serovar Typhi with CTX-M β -lactamase, Germany. *Emerg Infect Dis* 15:1533–1534
21. Poole K (2004) Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 10:12–26
22. Livermore DM, Woodford N (2006) The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 14:413–420
23. Robert Koch-Institut (2011) Definition von Multi-resistenz bei gramnegativen Erregern. *Epidemiol Bull* 36:337–339
24. Mattner F, Bange F-C, Meyer E et al (2012) Prävention der Ausbreitung von multiresistenten gramnegativen Erregern (Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology). *Dtsch Arztebl Int* 109:39–45
25. Baum H von, Dettkenkofer M, Heeg P et al (2010) Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit hochresistenten Enterobakterien inklusive ESBL-Bildnern. *Hyg Med* 35:40–45

Hier steht eine Anzeige.