

Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung

Aufgrund der Zunahme von Nachweisen von Enterobacteriaceae, die resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation sind, [1] sowie den Berichten zur Carbapenem-Resistenz bei *Klebsiella pneumoniae* [2] und *Escherichia coli* [3] hat sich die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zum Ziel gesetzt, Empfehlungen zum Umgang mit Patienten, die mit solchen Erregern kolonisiert oder infiziert sind, zu erarbeiten.

Grundlage für die Ableitung von Maßnahmen zur Prävention der Weiterverbreitung von z. B. ESBL- oder Carbapenemase-bildenden gramnegativen Erregern ist eine Sichtung der Literatur, die sich auf eine geeignete Definition des Begriffes Multiresistenz stützt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Antibiotika-resistenten Mikroorganismen wurden traditionell bestimmte Leitantibiotika verwendet, gegen die die Erreger phänotypisch resistent waren, z. B. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Hierbei war die Resistenz gegenüber dem Leitantibiotikum oft mit der Resistenz gegenüber weiteren Antibio-

tika vergesellschaftet, so dass die Akronymie zum Synonym für multiresistente Isolate der Spezies wurden.

Für die beispielhaft erwähnten Spezies gilt zudem, dass die Leitresistenz nur durch einen oder zwei Resistenzmechanismen ausgelöst wird, so dass die Bezeichnung auf phänotypischem wie auf genotypischem Niveau einheitlich ist. Die Mechanismen sind überdies bisher nur in wenigen Spezies der einzelnen Gattung von Bedeutung.

Auch für gramnegative Enterobacteriaceae wurde die Resistenzeigenschaft zunächst phänotypisch als erweiterte Resistenz gegenüber Beta-Laktamantibiotika beschrieben [4, 5]. Mit der voranschreitenden Aufklärung der Resistenzmechanismen und der Entdeckung immer neuer Resistenz vermittelnder Enzyme mit ihren genetischen Determinanten wurden verschiedene Klassifikationen der Beta-Laktamasen vorgeschlagen [5, 6]

In diesen Klassifikationen wurden neben den Substraten der Beta-Laktamasen die Möglichkeiten der Inhibition und die molekulare Struktur einbezogen [5]. Das Akronym ESBL zum Beispiel (extended spectrum β -lactamase) steht hierin für eine

spezielle Gruppe von Resistenzenzymen, deckt jedoch bei weitem nicht alle Möglichkeiten der Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der 3. Generation ab.

Ähnliches gilt für Carbapenemasen [7]. Für bestimmte Carbapenemasen werden zudem die Bezeichnungen des jeweiligen Enzyms verwendet (z. B. KPC, *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase, oder NDM, New-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase), andere werden unter der Gruppe der Metallo-Beta-Laktamasen zusammengefasst.

Komplizierend kommt hinzu, dass Beta-Laktamasen in verschiedenen Bakterien-Gattungen anzutreffen sind. Daher eignet sich das Akronym ESBL nicht, um alle klinisch und epidemiologisch bedeutsamen multiresistenten gramnegativen Stäbchen zusammenzufassen.

Für multiresistente gramnegative Stäbchen wurden in der Literatur verschiedene Definitionen verwendet. Gemeinsam ist den Definitionen, dass auf eine Eingruppierung auf Basis der Resistenzmechanismen verzichtet wird und stattdessen die Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen zugrunde gelegt wird [8–11].

Tabelle 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R = resistent oder intermediär sensibel, S = sensibel).

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R	Nur eine der vier Antibiotikagruppenwirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Dabei unterscheiden sich die Definitionen in der Anzahl der betrachteten Antibiotikagruppen und der Anzahl der resistenten Gruppen. Zudem wurden verschiedene Bezeichnungen für die Beschreibung der Resistenz verwendet, z. B. multi-drug resistant (MDR), extensive drug resistant (XDR) oder pandrug resistant (PDR) [12].

Kürzlich wurde durch eine internationale Arbeitsgruppe ein Vorschlag für Standarddefinitionen multiresistenter, extensivresistenter und panresistenter Mikroorganismen vorgelegt [12].

Die Definitionen für den gramnegativen Bereich unterscheiden sich je nach Spezies (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spezies) in den zu berücksichtigenden Antibiotikagruppen sowie den Leitsubstanzen für jede Gruppe. Hinsichtlich der Definition werden alle Antibiotikagruppen als gleichwertig betrachtet. So wird gemäß der vorgeschlagenen Definition ein *Escherichia (E.) coli*, der resistent gegen Ampicillin, Cotrimoxa-

zol und Tetracyclin ist, genauso als MDR bezeichnet wie ein *E. coli*, der resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation, Fluorchinolone und Aminoglycoside ist, jedoch empfindlich gegenüber Carbapenemen, Glycylcyclinen und Colistin bleibt.

Von den Autoren selbst wird betont, dass die Definition epidemiologischen Zwecken dient, aber nicht als Basis für die Infektionskontrolle geeignet ist.

Die KRINKO hat sich daher entschlossen, für die Erarbeitung von Empfehlungen zu Maßnahmen zur Prävention eine eigene, entsprechend geeignetere Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen zu verwenden.

Dabei wurde vor allem der Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Resistenz zu Grunde gelegt, d. h. es wurde die Resistenz gegenüber den Antibiotika betrachtet, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Flu-

orchinolone). Andere Antibiotika wurden nicht berücksichtigt, da sie in der Regel nicht als Monotherapeutika eingesetzt werden (z. B. Aminoglycoside) oder als Reserveantibiotika (z. B. Glycylcycline) gelten.

Aufgrund der Vielfältigkeit der möglichen zugrunde liegenden Resistenzgene und -enzyme und der Gegebenheiten in der Praxis wurde auf eine genetische Klassifizierung zugunsten rein phänotypischer Aspekte verzichtet.

Nicht zuletzt wurde versucht, einen möglichst einfachen und leicht erkennbaren Algorithmus zu verwenden. Zur Abgrenzung von den international vorgeschlagenen Standarddefinitionen schlägt die KRINKO bewusst andere Akronyme vor: 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen). Die entsprechenden Definitionen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Literatur

- Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P: Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14(3): R113. Epub 2010 Jun 14.
- Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, Mieth M, Trierweiler-Hauke B, Weigand MA, Zimmermann S, Biehler K, Jonas D: First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(5): 563–570.
- Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J; European NDM-1 Survey Participants: New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010 Nov 18; 15(46). pii: 19716.
- Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11: 315–317.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211–1233.
- Ambler RP: The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B* 1980; 289: 321–331.
- Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440–458.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35 (Suppl 2): S165–193.
- Pop-Vicas AE, D'Agata EM: The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 15; 40: 1792–1798.
- Vonberg RP, Wolter, Ziesing S, Gastmeier P: Surveillance von Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern an einem Universitätsklinikum. *Hyg Med* 2005; 30: 186.
- Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A: Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005; 33: 309–313.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; in press; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Dieser Beitrag wurde im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) erstellt.

Prof. Dr. Heike von Baum
Universitätsklinikum Ulm
Dr. Martin Kaase
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhausreger
Ruhr-Universität Bochum
PD Dr. Elisabeth Meyer
Charité, Berlin
PD Dr. Reiner Schaumann
Robert Koch-Institut, Berlin
Prof. Dr. Heide Suger-Wiedeck
Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. Constanze Wendt
Labor Limbach, Heidelberg

Epidemiologisches Bulletin Nr. 36, 2011

Christiane Cuny, Wolfgang Witte

Auftreten von MRSA mit negativem Nachweis für *mecA* (PCR) und Penicillin-Bindeprotein PBP2a (Agglutinationstest)

Die Resistenz von Staphylokokken gegen β -Laktamantibiotika beruht auf der Bildung von β -Laktamase(n) und der Synthese eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins mit einer nur geringen Affinität für diese Antibiotika.

Die von Staphylokokken gebildete β -Laktamase hydrolysiert Benzylpenicillin, Ampicillin, Carbenicillin und die Acylureidopenicilline, nicht aber Methicillin, die Isoxazolylpenicilline Oxacillin und Flucloxacillin, Cephalosporine und Carbapeneme. Nur bei ganz bestimmten Stämmen von *Staphylococcus (S.) aureus* (klonale Linie ST25) kann die Überproduktion der β -Laktamase zur minimalen Empfindlichkeit ge-

gen Oxacillin führen. Diese Borderline-Oxacillin-resistenten *S.-aureus*-Stämme (BORSA-Stämme) sind aber empfindlich gegen Oxacillin + Sulbactam und können durch den Oxacillin-Sulbactam-Test erkannt und von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) unterschieden werden [1].

Bisher verbreitete MRSA sind phänotypisch resistent gegen alle β -Laktamantibiotika einschließlich Oxacillin + Sulbactam aufgrund der Bildung des zusätzlichen **Penicillin-Bindeproteins PBP2a**, das durch das *mecA*-Gen kodiert wird. Dieses Gen ist in Genkassetten enthalten, die als transferable Elemente in das Chromosom von Staphy-

lokokken integriert sind (SCC*mec*-Elemente). Aufgrund der heterogenen Ausprägung der Oxacillin-Resistenz in *In-vitro*-Kulturen kann der **phänotypische Nachweis** mit Oxacillin als Testsubstanz problematisch sein. Gegen Cefoxitin ist der Hetero-Resistenzphänotyp in viel geringerem Maße ausgeprägt, deshalb wird dieses Antibiotikum zunehmend für *In-vitro*-Resistenzbestimmungen verwendet [2].

Für den **molekularen Nachweis** von MRSA dienen bisher die PCR für das *mecA*-Gen sowie der Nachweis von PBP2a mittels eines Agglutinationstests [3]. Das kürzlich beschriebene Auftreten von MRSA mit negativen Nachweisergebnissen für beide

Tests erfordert besondere Aufmerksamkeit. Diese MRSA wurden zuerst aus England bekannt [4], dann auch aus Dänemark [4] und aus Deutschland [5]. Bis auf wenige Ausnahmen gehören sie zur klonalen Linie ST130, die in England auch im Zusammenhang mit Mastitis beim Rind beschrieben wurde [6]. Eine zoonotische Herkunft ist unwahrscheinlich.

Die β -Laktamresistenz beruht bei MRSA ST130 auf einem Penicillin-Bindeprotein, das vom mec_{LGA251} -Gen (benannt nach *S. aureus* LGA251, dessen Genom sequenziert wurde; Acc. No. FR821779, EMBL database) kodiert wird und teilweise eine Homologie zu $mecA$ besitzt [4]. Das Resistenzgen mec_{LGA251} ist mit einem SCC mec -Element des Typs XI assoziiert; die Herkunft wird bei Koagulase-negativen Staphylokokken vermutet, die im Allgemeinen als Reservoir für „neue“ SCC mec -Elemente gelten.

Der PCR-Nachweis ist sowohl durch spezifische Primer möglich als auch durch Primer, die sowohl $mecA$ als auch mec_{LGA251} erfassen [5]. Die in Deutschland nachgewiesenen Isolate von MRSA ST130 zeigen vergleichsweise niedrige Cefoxitin-MHK; ihr Nachweis über chromogene Selektivmedien, die Cefoxitin enthalten, kann deshalb ggf. problematisch sein [5]. MRSA ST130 sind meist nur resistent gegen β -Laktamantibiotika, gelegentlich auch gegen Ciprofloxacin.

Bisher ist MRSA ST130 unter den an das NRZ für Staphylokokken eingesandten Isolaten insgesamt gesehen offenbar noch selten (von 2006 bis Juni 2011: 11 Isolate unter 12.691 Einsendungen). Um einen genaueren Überblick zu Auftreten und Verbreitung von MRSA ST130 und anderer klonaler Linien mit mec_{LGA251} zu erhalten, bitten wir um Einsendung aller *S. aureus*-Stämme, die phänotypisch als MRSA erscheinen, aber negativ für $mecA$ sind, an das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstraße 37, 38855 Wernigerode.

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken am Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode. Ansprechpartner sind Dr. Christiane Cuny (E-Mail: CunyCh@rki.de) und Prof. Dr. Wolfgang Witte (E-Mail: WitteW@rki.de).

Literatur

1. Cuny C, Pasemann B, Witte W: Detection of oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus* by screening tests. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 834–8362.
2. Witte W, Pasemann B, Cuny C: Detection of low-level oxacillin resistance in $mecA$ -positive *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 408–4123.
3. French GL: Methods for screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. Clin Microbiol Infect 2009; 15 Suppl 7: 10–164.
4. Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel $mecA$ homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2011; 11: 595–6035.
5. Cuny C, Layer F, Strommenger B, Witte W: Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel $mecA$ homologue in humans in Germany. PLoS ONE 2011; 6 (9), e243606.
6. Sung J, Lloyd D, Lindsay J: *Staphylococcus aureus* host specificity: comparative genomics of human versus animal isolates by multi-strain micro-array. Microbiology 2008;1564: 1949–1959.

Epidemiologisches Bulletin Nr. 38, 2011