

Schlüsselwörter

ESBL

CTX-M

Escherichia coli

Antibiotikaresistenz

Keywords

ESBL

CTX-M

Escherichia coli

Antimicrobial resistance

Yvonne Pfeifer^{1*}, Christoph Eller¹, Rasmus Leistner², Giuseppe Valenza³, Silke Nickel³, Beatriz Guerra⁴, Jennie Fischer⁴, Guido Werner¹

1 Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

2 Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin

3 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Erlangen und Oberschleißheim

4 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz, Berlin

ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir

ESBL producer as human pathogens and the zoonotic reservoir

Zusammenfassung

Beta-Laktam-Antibiotika hydrolysierende Enzyme (Beta-Laktamasen) sind die Hauptursache der Resistenz gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen bei Enterobacteriaceae. In den letzten zehn Jahren wurde eine besorgniserregende Zunahme der Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation beobachtet, deren Hintergrund zumeist die Bildung der „extended-spectrum beta-lactamases“ (ESBL) ist. Die Lokalisation der ESBL-Gene auf Plasmiden ermöglicht die schnelle Weiterverbreitung der Resistenz sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen gramnegativen Spezies. ESBL-bildende Bakterien findet man nicht nur bei Patienten im Krankenhaus sondern auch als Besiedler der menschlichen und tierischen Darmflora sowie in der Umwelt. Molekulare Untersuchungen von ESBL-Isolaten zeigen, dass in Deutschland bestimmte ESBL-Typen, wie die CTX-M-Enzyme, überproportional häufig vorkommen. Die Mehrheit der *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolate vom Menschen bilden die Enzymvarianten CTX-M-15 und CTX-M-1, während bei Nutztieren die Variante CTX-M-1 dominiert. Der detaillierte Vergleich von ESBL-bildenden Bakterien und ESBL-Plasmiden aus Mensch, Tier und Nahrungsmittel im Rahmen des RESET-Forschungsverbundes Deutschland (www.reset-verbund.de) soll die genauen

Verbreitungswege und Reservoirs untersuchen und bewerten.

HygMed 2013; 38 [7/8]: 294–299

Summary

Beta-lactam hydrolysing enzymes (beta-lactamases) are the main cause of resistance to penicillins, cephalosporins and carbapenems in Enterobacteriaceae. In the past ten years a dramatic increase of resistance to 3rd/4th generation cephalosporins was observed due to production of various extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). The ESBL genes are often localised on conjugative plasmids facilitating the fast dissemination of resistance within a species and between different gram-negative bacteria. ESBL-producers can be found in hospitalised patients, they can colonise the gut of humans and animals, and they can be found in the environment. Molecular analyses of ESBL-producing isolates showed that CTX-M-type enzymes are the most common ESBL in Germany. The majority of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from human patients produce ESBL-types CTX-M-15 and CTX-M-1, whereas in livestock the ESBL-type CTX-M-1 is predominant. Currently, the German research consortium RESET performs in-depth comparisons of ESBL-producing bacteria and ESBL-gene carrying plasmids from humans, animals and food to analyse

*Korrespondierende Autorin

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut

FG13 Nosokomiale Infektionserreger

und Antibiotikaresistenzen

Burgstr. 37

38855 Wernigerode

E-Mail: pfeifery@rki.de

and evaluate possible transmission routes and reservoirs.

Einleitung

Seit den 1990er Jahren erfassen verschiedene Surveillance-Systeme Resistenzen grampositiver und gramnegativer nosokomialer Erreger in Deutschland und Europa [1]. In den letzten zehn Jahren wurde dabei eine dramatische Zunahme gramnegativer bakterieller Infektionserreger mit Resistenz gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika beobachtet. Hierbei bedarf die weltweit rasante Zunahme von Enterobacteriaceae, insbesondere der am häufigsten isolierten Spezies *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumo-*

niae, mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3.–4. Generation besonderer Aufmerksamkeit (Abbildung 1).

Trotz sehr unterschiedlicher Stichproben, zeitlicher Datenerhebung, Materialauswahl, Methoden der Erregeridentifizierung, Resistenztestung sowie Resistenz-Bewertungskriterien zeigen alle Surveillance-Systeme einen einheitlichen, ansteigenden Trend: Lag z. B. der Anteil Cefotaxim-resistenter *E. coli* im Jahr 2000 noch bei unter 1 %, wurden in 2012 Resistenzraten zwischen 5–12 % angegeben. Unterschiede ergeben sich auch durch die Herkunft der Isolate: So erfasste das Antibiotika-Resistenz-Surveillance System Deutschland [<https://ars.rki.de>] im Jahr 2012 die höchsten Raten der Cefotaximresistenz bei

E. coli von Intensivstationen (12,6 %) während die Rate für *E. coli* im ambulanten Bereich (Daten aus >3500 Arztpraxen) bei 5,6 % lag. Diese Daten deuten darauf hin, dass das Problem der resistenten Erreger nicht nur auf die Krankenhäuser beschränkt ist, sondern auch in der Normalbevölkerung auftreten kann. Eine Besiedlung mit Cephalosporin-resistenten Enterobacteriaceae und deren unerkannte Verbreitung birgt immer das Risiko einer eingeschränkten Behandelbarkeit bei Auftreten einer Infektion, da solche Erreger neben der Beta-Laktam-Resistenz häufig auch gegen Antibiotika anderer Klassen (z. B. Chinolone) resistent sind.

Diese Entwicklung soll nicht nur weiter intensiv beobachtet werden, sondern auch

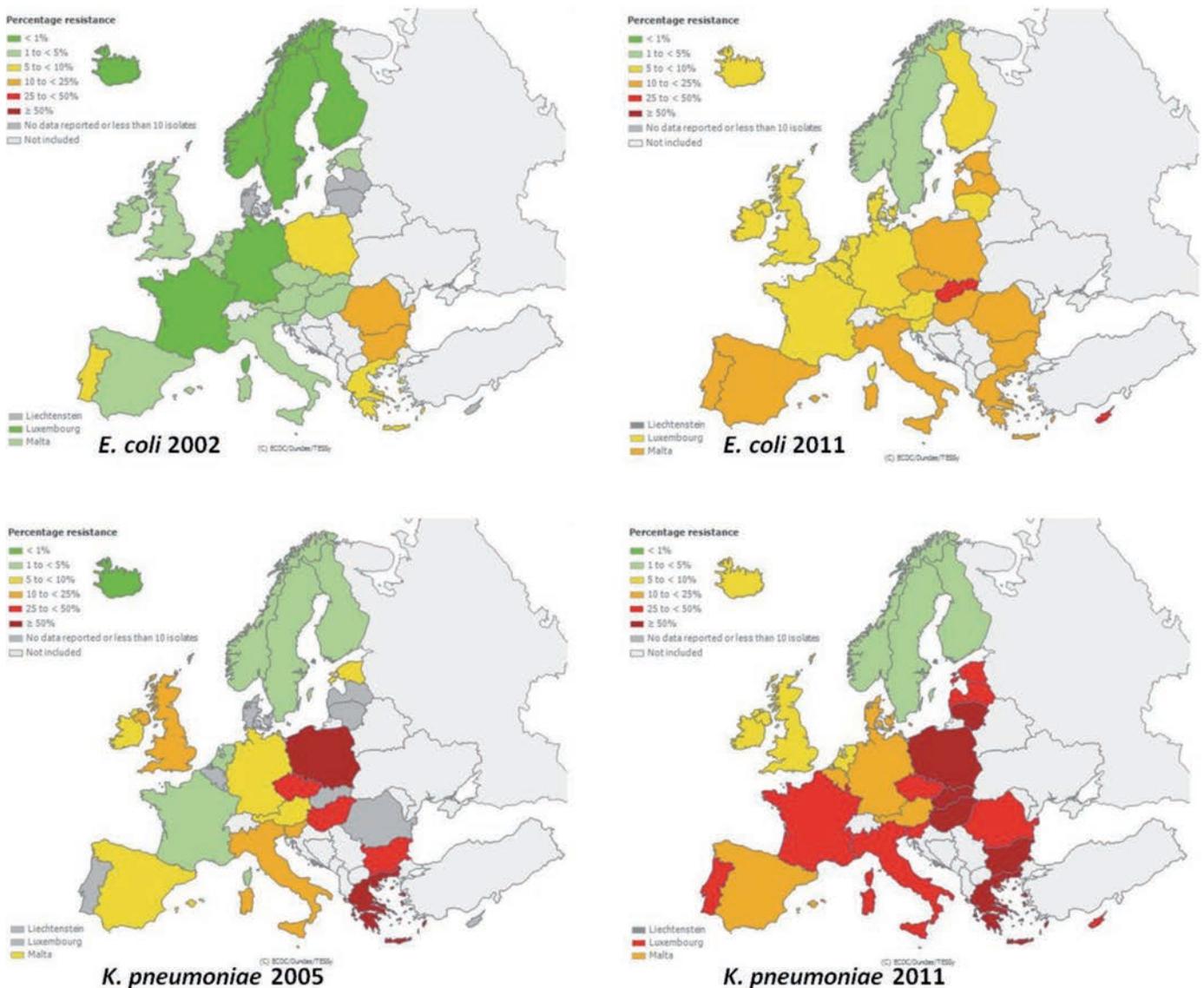


Abbildung 1: Cefotaximresistenz invasiver *E. coli* und *K. pneumoniae* im Jahr 2002/2005 und 2011 im europäischen Vergleich [EARS-Net Datenbank, <http://ecdc.europa.eu/>, Juni 2013].

Anlass geben, geeignete Präventionsmaßnahmen zu entwickeln, wie es im DART-Konzept (Deutschen Antibiotika Resistenz Strategie) des Bundesministeriums für Gesundheit für Deutschland angestrebt wird. Im Jahr 2012 veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut neue Definitionen für die Multiresistenz bei gramnegativen Infektionserregern [2]. Aus krankenhaushygienischer Sicht sind 3. Generation Cephalosporin (Cefotaxim)-resistente Enterobacteriaceae mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Fluorochinolonen und/oder Carbapenemen als multiresistente Erreger (3MRGN/4MRGN) zu werten. Das Dokument gibt ebenfalls Auskunft, welche Präventionsmaßnahmen im Detail bei Detektion eines solchen multiresistenten Erregers erforderlich sind.

Im Robert Koch-Institut in Wernigerode werden seit 2004 im Rahmen verschiedener Studien zur 3. Generation Cephalosporinresistenz bei Enterobacteriaceae molekulare Untersuchungen durchgeführt, die einen tieferen Einblick in die Ursachen dieser Resistenz und Strategien der erfolgreichen Verbreitung von resistenten Stämmen bzw. ihren Resistenzdeterminanten geben. Im Jahr 2011 wurde der RESET-Forschungsverbund [www.reset-verbund.de] ins Leben gerufen, der die Verbreitungswege resistenter Enterobacteriaceae in Zusammenhang mit Nahrungsmittelproduktion und Umwelt verfolgt. Hierfür analysieren und vergleichen zehn Projektpartner aus Human- und Veterinärmedizin sowie Pharmakologie – darunter Bundesinstitute, Gesundheitsämter und Universitätskliniken – in verschiedenen Studien Isolate von Mensch, Tier und aus der Umwelt auf molekularer Ebene. Dieser Beitrag soll die bisherigen Ergebnisse dieser Studien zusammenfassen.

Cephalosporinresistenz und „extended-spectrum beta-lactamases“ (ESBL)

Die Hauptursache der Beta-Laktamresistenz bei Enterobacteriaceae ist die Freisetzung von bakteriellen Enzymen, den Beta-Laktamasen. Die ersten, in den 1960er Jahren in *E. coli* und *K. pneumoniae* entdeckten Beta-Laktamasen, wie TEM-1 oder SHV-1, sind in der Lage Penicilline

und Schmalspektrum-Cephalosporine (Ampicillin, Cephalotin) zu hydrolysieren [3]. Einzelne Punktmutationen im *bla*_{TEM}- bzw. *bla*_{SHV}-Gen bewirkten die Veränderungen des aktiven Zentrums und können zur Erweiterung des Substratspektrums führen. Diese neuen, sogenannten „extended-spectrum beta-lactamases“ (ESBL) sind in der Lage, auch 3. und 4. Generation-Cephalosporine (Ceftazidim, Cefotaxim, Cefepim) sowie Aztreonam zu hydrolysieren [4]. Inzwischen sind über 170 TEM-Typen und mehr als 110 SHV-Typen beschrieben, wobei viele dieser Varianten ein erweitertes Substratspektrum zeigen. Die Datenbank der Lahey-Clinic Burlington [<http://www.lahey.org/Studies/>] enthält alle derzeit bekannten Beta-Laktamasen und kontrolliert die Nomenklatur neu entdeckter Enzym-Varianten.

1989 wurde die Enzymklasse CTX-M (Cefotaximasen) in Cephalosporin-resistenten *E. coli* entdeckt und inzwischen sind mehr als 90 CTX-M-Typen beschrieben, die in fünf phylogenetische Gruppen (1, 2, 8, 9, 25) eingeteilt werden [5]. Die Sequenz-Identität zwischen den einzelnen Gruppen liegt nur zwischen 60–80 %, da sich die CTX-M-Enzyme von chromosomal kodierten Beta-Laktamasen verschiedener *Kluyvera*-Spezies ableiten lassen [6]. Weltweit ist die Bildung von CTX-M-ESBL die am häufigsten beschriebene Ursache der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation, insbesondere Cefotaxim, in *E. coli* und *K. pneumoniae* [7]. Daher bildet die Messung der Cefotaximresistenz 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.

Neben den ESBL sind viele gramnegative Spezies in der Lage AmpC Beta-Laktamasen zu bilden. In *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter freundii* sind die *ampC*-Gene zumeist chromosomal kodiert, deren Expression variabel ist: induzierbar durch Cephalosporine oder konstitutiv auf hohem Niveau, bedingt durch Mutationen in Kontrollgenen [8]. Allerdings findet man *ampC*-Gene auch auf Plasmiden, wodurch sie leicht in andere Spezies übertragen werden können. Die am häufigsten Plasmidvermittelten AmpC Beta-Laktamasen sind die CMY-Enzyme, die sich von der *C. freundii* AmpC Beta-Laktamase ableiten und heute auch in *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonel-*

la enterica und *Proteus mirabilis* nachweisbar sind [8]. AmpC-bildende Bakterien sind resistent gegenüber Cephalosporinen der 1. bis 4. Generation und im Gegensatz zu ESBL-Bildnern nicht hemmbar durch die Enzym-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam. Als diagnostisches Mittel zur AmpC-Detektion eignet sich jedoch Cloxacillin, eingesetzt als inhibitorisches Agens.

ESBL in *Escherichia coli*

Die Anwendung molekularer Methoden für die Charakterisierung resistenter Erreger über den Phänotyp hinaus ermöglicht es, genaue Aussagen über Vorkommen und Verbreitung einzelner Resistenzdeterminanten zu machen. Studien zur Häufigkeit und geografischen Verteilung von ESBL in humanen *E. coli* in Deutschland werden seit 2004 im Robert Koch-Institut durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der untersuchten Isolate ESBL der CTX-M-Familie bildet, wobei die Variante CTX-M-15 dominiert. Ursache hierfür ist, neben anderen Faktoren, die erfolgreiche Verbreitung von CTX-M-15 bildenden Isolaten der klonalen Linie *E. coli* ST131 O25b:H4 [9–11].

Seit 2011 wurden und werden weitere Studien im Rahmen des RESET Verbundprojektes [www.reset-verbund.de] durchgeführt. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse mehrerer Studien zu humanen Enterobacteriaceae mit Cefotaximresistenz zusammengefasst. Die molekulare Untersuchung von 124 nosokomialen *E. coli* und 104 *E. coli* aus Arztpraxen (deutschlandweit gesammelt von Laboren des Laborverbundes Limbach) ergab, dass die Varianten CTX-M-15 (ca. 50 %) und CTX-M-1 (ca. 30 %) und CTX-M-14 (ca. 6 %) mehr als 85 % der ESBL in *E. coli* darstellen und kein signifikanter Unterschied in der Verteilung von Isolaten nosokomialen oder ambulanten Ursprungs besteht [12]. Außerdem wurden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie der Charité Berlin zwischen Mai 2011 und Januar 2012 ambulant erworbene, ESBL-positiv getestete *E. coli*-Isolate von 85 Patienten molekularbiologisch untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass auch bei ambulant erworbenen ESBL-*E. coli* die Varianten CTX-M-1 (44 %), CTX-M-15 (28 %) und CTX-M-14 (13 %) am häufigsten vertreten waren und der Verzehr von Schweinefleisch einen Risikofaktor für den Erwerb von ESBL-*E. coli* darstellt [13].

Tabelle 1: Ergebnisse molekularer Untersuchungen Cephalosporin-resistenter Enterobacteriaceae vom Menschen im Rahmen des RESET-Verbundprojektes.

Studie	Anzahl Isolate ¹	ESBL CTX-M-Anteil	ESBL CTX-M-15	ESBL CTX-M-1	ESBL CTX-M-14	AmpC CMY-Anteil
Laborstudie Limbach <i>E. coli</i> nosokomial	124 (100 %)	119 (96 %)	62 (50 %)	40 (32 %)	6 (4,8 %)	n. u.
Laborstudie Limbach <i>E. coli</i> ambulant ²	104 (100 %)	101 (97 %)	54 (44 %)	26 (25 %)	7 (6,7 %)	n. u.
Fall-Kontroll-Studie <i>E. coli</i> ambulant ³	85 (100 %)	83 (98 %)	26 (28 %)	37 (44 %)	11 (13 %)	n. u.
ESBL-Screeningstudie <i>E. coli</i> Bayern ⁴	215 (100 %)	201 (93 %)	93 (43 %)	51 (24 %)	32 (15 %)	2 (1 %)
Laborstudie <i>Salmonella enterica</i>	150 (100 %)	117 (78 %)	6 (4 %)	91 (61 %)	12 (8 %)	8 (5,3 %)
Laborstudie <i>Proteus mirabilis</i>	80 (100 %)	15 (19 %)	5 (5,3 %)	7 (8,8 %)	1 (1,3 %)	52 (65 %)

n.u. nicht untersucht

¹ Isolate mit Resistenz gegenüber Cefotaxim und/oder Ceftazidim² Isolate aus Arztpraxen³ Patienten ohne vorherigen ESBL-pos. Befund⁴ untersucht wurden gesunde Menschen, die Kontakt zu Personen mit Gastroenteritis hatten (Besiedlungsisolat)

Im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit wurde die Verbreitung von ESBL-*E. coli* in der Allgemeinbevölkerung mittels einer Prävalenzstudie ermittelt, um eine Aussage über das Vorkommen von ESBL-*E. coli* im außerklinischen Bereich machen zu können. Es wurden von Oktober 2009 bis November 2012 insgesamt 3344 Stuhlproben von gesunden Personen, die Kontakt zu an Gastroenteritis erkrankten Personen hatten, auf das Vorkommen von ESBL-*E. coli* im Darm untersucht. Bei 212 Patienten (6,3 %) wurde ein Besiedlung mit ESBL-*E. coli* festgestellt, wobei auch hier die Varianten CTX-M-15 (44 %), CTX-M-1 (24 %) und CTX-M-14 (15 %) am häufigsten waren [14]. Darüber hinaus waren zwei weitere Probanden mit AmpC-bildenden (CMY-2) *E. coli* besiedelt.

In derzeit laufenden Analysen der veterinärmedizinischen Partner des RESET-Verbundprojektes im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) werden ESBL-*E. coli*-Isolate aus Nutztieren aus Longitudinal- und Querschnittsstudien, die von der Freien Universität Berlin und der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt wurden, molekularbiologisch untersucht. Hierbei wurde die Variante CTX-M-1 insbesondere beim Schwein (Anteil > 70 %) häufig nachgewiesen, während CTX-M-15 beim Nutztier noch selten (8 %), aber mit ansteigender Tendenz vorkommt [15]. Bei Hühnern wurde neben CTX-M-1 (25 %) außerdem ein hoher Anteil CMY-bildender *E. coli* (ca. 34 %) gefunden. Dass dieses ESBL-

Trägertum beim Nutztier, dessen beträchtliches Ausmaß in RESET-Studien von Rindern und Geflügel schon ermittelt wurde [16, 17], das Risiko der Weiterverbreitung über die Nahrungskette birgt, zeigen die hohen Nachweisraten (44 %) von ESBL-bildenden *E. coli* auf Hähnchenfleisch aus deutschen Supermärkten [18]. Dagegen legt die Identifikation der human-assoziierten CTX-M-15 bildenden *E. coli* der klonalen Linie O25:H4-ST131 beim Haustier nahe, dass hier eine Mensch-Tier-Übertragung durch engen Kontakt erfolgte [19]. Innerhalb der RESET-Studien wurde dieser *E. coli*-Klon bei Lebensmittel-liefernden Tieren noch nicht nachgewiesen [15]. Umfangreiche Literaturvergleiche zu ESBL-bildenden *E. coli* deuten außerdem auf Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter ESBL-Varianten auf verschiedenen Kontinenten sowie auch zwischen Mensch und bestimmten Tierspezies hin [20]. 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 in anderen Enterobacteriaceae

Neben *E. coli* sind auch die Raten ESBL-bildender *K. pneumoniae* in den letzten Jahren gestiegen. Die Daten von ARS zu Cefotaxim-resistenten *K. pneumoniae* aus Arztpraxen (Anteil 7 % im Jahr 2012) deuten darauf hin, dass auch diese als Darmbesiedler in der Bevölkerung vorkommen können. Ein Eintrag von ESBL-Bildnern in Krankenhäuser ist daher nicht vermeidbar, weshalb die Hygiene im Krankenhaus einen umso höheren Stellenwert erhalten muss. Hierbei zeigen *K. pneumoniae* im Gegensatz zu anderen Enterobacteriaceae das größte Risikopotenzial für nosokomiale Verbreitung und als Verursacher von Ausbrüchen [21]. 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*-Stamms in einer neonatologischen Intensivstation in Bremen im Jahr 2011/2012, inklusive mehreren Infektionen mit letalem Verlauf [22, 23]. Das rechtzeitige Erkennen von resistenten Isolaten und frühzeitige Implementieren geeigneter Maßnahmen der Infektionsprävention und -kontrolle wird daher immer wichtiger zur Verhinderung der klonalen Verbreitung resistenter Erreger im Krankenhaus.

ESBL wurden bis heute in nahezu allen gramnegativen Spezies nachgewiesen. In Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum wurden im Robert Koch-Institut 80 Cefotaxim-resistente *P. mirabilis*-Isolate, die überwiegend aus Harnwegsinfektionen stammten, untersucht. Es wurde in nur 30 % der Isolate ein ESBL-Enzym gefunden, wobei die in humanen *E. coli* und *K. pneumoniae* weit verbreitete Variante CTX-M-15 hier nicht überproportional häufig vorkam. Dagegen bildete die Mehrheit (> 60 %) der untersuchten *P. mirabilis*-Isolate AmpC-Enzyme vom Typ CMY [24]. Ob hier ein Zusammenhang zu CMY-bildenden *E. coli* aus Geflügel besteht, muss in vergleichenden Untersuchungen geklärt werden.

Als Träger von ESBL-Genen sind auch *Salmonella enterica* verschiedenster Serovare bekannt. Analysen von Cephalosporin-resistenten *S. enterica*-Isolaten aus Lebensmitteln und Viehbeständen zeigten die Präsenz von verschiedenen ESBL-Typen (am häufigsten war Variante CTX-M-1), die auch in humanen nosokomialen *E. coli* und *Klebsiella* spp. vorkommen [25]. Die Untersuchung von humanen Cefotaxim-resistenten *S. enterica*-Isolaten verschiedenster Serovare, die dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen in Wernigerode zur routinemäßigen Typisierung im Zeitraum 2005–2010 gesendet wurden, ergab einen geringen Anteil ESBL-bildender Isolate von < 1 % pro Jahr. Unter den 150 Isolaten wurden mehrheitlich CTX-M-1 positive Isolate (61 %) identifiziert, daneben aber auch 14 AmpC-Bildner (CMY-2 in acht Isolaten) [26]. Der Transfer von zoonotischen Erregern wie Salmonellen vom Tier zum Menschen über kontaminierte Nahrungsmittel ist hinlänglich bekannt und schließt insofern auch ESBL-bildende Isolate ein, welche allerdings selten sind. Ob eine Weitergabe der Resistenzplasmide in andere bakterielle Spezies erfolgt, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

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 Beta-Lactamasen von Natur aus weniger empfindlich gegenüber Cephalosporinen und anderen Antibiotika sind und unter Therapie dadurch bedingt schnell resistent werden [27]. Die in Enterobacteria-

ceae sehr selten vorkommenden ESBL-Enzyme PER, GES, VEB sind in beiden Spezies beschrieben [28]. In Deutschland sind diese ESBL in *P. aeruginosa* und *A. baumannii* bisher nur in Einzelfällen nachweisbar, wobei die Patienten zuvor zumeist im Ausland hospitalisiert waren und den multiresistenten Stamm mitbrachten.

ESBL und Multiresistenz – Schlussfolgerung

Die Raten ESBL-bildender *E. coli* stiegen in den letzten Jahren stetig an und liegen derzeit bei fast 13 % auf deutschen Intensivstationen [<https://ars.rki.de>]. Außerdem zeigen Studien in Deutschland und den Niederlanden, dass bei 4–8 % der Bevölkerung eine Darmbesiedlung vorliegt. Der Erwerb und die Verbreitung von ESBL-bildenden Erregern, z. B. über die Nahrungskette, Tierkontakte oder Reisetätigkeiten, erscheinen sehr vielfältig. Da das Einbringen dieser Erreger in das Krankenhaus jederzeit möglich ist, bleibt als erster Schritt immer das rechtzeitige Erkennen 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. Mindestens 50 % der ESBL-bildenden *E. coli* und *K. pneumoniae* sind auch Ciprofloxacin-resistent und müssen entsprechend der KRINKO-Richtlinien als multiresistente Erreger (3MRGN) erfasst werden, was Erreger-bezogen entsprechende Hygienemaßnahmen nach sich ziehen sollte. In der Neonatologie wird Ciprofloxacin durch die fehlende therapeutische Indikation immer als resistent gewertet, was den Nachweis von ESBL als häufigste Ursache der Cephalosporinresistenz umso wichtiger macht und somit mit der 3MRGN-Klassifizierung unmittelbar gleichzusetzen ist. Die Behandlung von Infektionen mit ESBL-bildenden Bakterien erfolgt durch Therapie mit Carbapemenen. Dies birgt das Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Erreger (4MRGN), deren Anzahl in den letzten fünf Jahren deutlich, wenn auch noch auf niedrigem Niveau zugenommen hat (Epidemiologisches Bulletin 19/2013). Die multiresistenten Enterobacteriaceae, sowohl 3MRGN als auch 4MRGN, stellen Infektiologen, Epidemiologen, Mikrobiologen, Krankenhaushygieniker und Veterinärmediziner vor neue Herausforderungen. Das Ziel, deren

Verbreitung soweit wie möglich einzudämmen, wird bereits durch eine koordinierte Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinisch-wissenschaftlicher Disziplinen auf operativer Ebene und im Rahmen von Forschungsprojekten angegangen und wird auch in Zukunft weiter ausgebaut werden.

Danksagung

Wir danken Frau Sybille-Müller Bertling und Frau Christine Günther für die praktische Durchführung der Resistenztestung, Erregertypisierung und weiterer molekularer Analysen am Robert Koch-Institut, Wernigerode. Wir danken Frau Silvia Schmogger und Dr. Reiner Helmuth für die molekularbiologischen Analysen am BfR sowie den Partnern des RESET Consortiums - insbesondere Prof. Uwe Rösler, Prof. Lothar Kreienbrock, Prof. Bernd Appel und Dr. Annemarie Käsbohrer - für die Durchführung der epidemiologischen Studien im Veterinärbereich. Wir danken außerdem dem Labor Limbach (Prof. Dr. Constanze Wendt), dem Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger (Dr. Wolfgang Rabsch, Dr. Sandra Simon), dem Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger (Dr. Martin Kaase, Prof. Dr. Sören G. Gatermann) sowie allen weiteren Laboren und Kliniken (insbes. Dr. Moritz Hentschke, Hamburg; Dr. Beate Klingebiel und Dr. Silke Polsfuß, Hannover; Dr. Domurath Burkhard, Bad Wildungen; Dr. Renate Ziegler, Nürnberg; und Dr. Frauke Mattner, Köln), die mit der Einsendung von ESBL-positiven Isolaten unsere molekularen Untersuchungen ermöglicht haben. Die Untersuchungen wurden z. T. durch das BMBF-geförderte Projekt RESET (Fördernummer 01KI1013E) finanziert.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des „International Committee of Medical Journal Editors“ besteht.

Literatur

1. Robert Koch-Institut. Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. *Epid. Bull.* 2007;44:405–409.
2. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012;55:1311–1354.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005;18:657–686.
4. Ditzen A. ESBL-Bildner: Einteilung, Signifikanz, Diagnostik und Therapie. *Hyg Med* 2010;35:8–16.
5. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M Enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:1–14.
6. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2010;300:371–379.
7. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. ESBLs forever? *Clin. Microb. Inf.* 2008;14:1–202.
8. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. *Clin Microb Rev.* 2009;22: 161–82
9. Pfeifer Y. ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger. *J. Lab. Med.* 2012;34:205–215.
10. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1–14.
11. Cullik A, Pfeifer Y, Prager R, von Baum H, Witte W. A novel IS26 structure is surrounding blaCTX-M genes in different plasmids of German clinical isolates of *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* 2010;59:580–587.
12. Eller C, Pfeifer Y, Leistner R, Gastmeier P, Wendt C, Werner G. Dissemination of Extended-Spectrum β -lactamases (ESBL) in ambulant and nosocomial *Escherichia coli* in Germany. 2012. *Int J Med Microb.* 2012;Vol.302S1: Poster PRP10
13. Leistner R, Meyer E, Pfeifer Y, Eller C, Dem P, Gastmeier P, Schwab F. Socio-cultural background as risk factor for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *Escherichia coli*. 23rd Conference of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Poster: 1486.
14. Eller C, Pfeifer Y, Leistner R, Valenza G, Wendt C, Werner G (Wernigerode, Berlin, Erlangen, Heidelberg, DE). Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and (fluoro)quinolone resistance in *Escherichia coli* from hospitals, the ambulatory setting and the community. 23rd Conference of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Poster: 1208.
15. Fischer J, Rodríguez I, Alonso N, Baumann B, Jahn S, Schmogger S, Beutin L, Schroeter A, Kreienbrock L, Roesler U, Appel B, Kaesbohrer A, Helmuth R, Guerra B. Prevalence and molecular characterisation of CTX-M-15-positive *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food and livestock farms in Germany. 23rd Conference of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013. Poster: P1461.
16. Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U. Longitudinal monitoring of ESBL/AMPC-producing *Escherichia coli* in German Broiler chicken fattening farms. *Appl Environ Microbiol.* 2013 [Epub ahead of print]
17. Schmid A, Hörmansdorfer S, Messelhäuser U, Käsbohrer A, Sauter-Louis C, Mansfeld R. Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* on Bavarian Dairy and Beef Cattle Farms. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(9):3027–32.
18. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(11):2631–4.
19. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, Fruth A, Beutlich J, Guerra B, Wieler LH, Guenther S. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):651–60.
20. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin. Microb Infect.* 2012. 18: 646–655.
21. Haller S, Abu Sin M, Benzler J, Gilsdorf A, Eckmanns TA. Surveillance von nosokomialen Ausbrüchen im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes, 2011/2012 Gesundheitswesen 2013; 75 - P32.
22. Robert Koch-Institut. Mitteilung zu einem Ausbruch in einer neonatologischen Abteilung eines Bremer Krankenhauses. *Epid. Bull.* 2011;45:414.
23. Stauch M. 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
24. Pfeifer Y, Hentschke M, Valenza G, Klingebiel B, Polsfuß S, Jagnytsch O, Domurath B, Ziegler R, Winterfeld I, Mattner F, Werner G, Kaase M. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and AmpC-beta-lactamases in *Proteus mirabilis* from Germany. 23rd Conference of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases (ECCMID) 2013. Poster: P1206.
25. Rodríguez I, Barownick W, Helmuth R, Mendoza M C, Rodicio M R, Schroeter A, et al. (2009) Extended-spectrum β -lactamases and AmpC β -lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003–07. *J. Antimicrob. Chemother.* 2:301–309.
26. Eller C, Simon S, Miller T, Frick JS, Prager R, Rabsch W, Guerra B, Werner G, Pfeifer Y. Presence of β -lactamases in extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains of 30 different serovars in Germany 2005–2011. *J Antimicrob Chemother.* 2013 [Epub ahead of print]
27. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin. Microb. Infect.* 2004;10:12–26.
28. Livermore D M, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol.* 2006;14:413–420.