



Epidemiologisches Bulletin

21. November 2016 / Nr. 46

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-067

Seit im November 2015 von einer übertragbaren Colistin-Resistenz in *Escherichia coli*-Isolaten von Nutztieren und Krankenhauspatienten in China berichtet wurde¹ sind mehr als 110 Meldungen aus aller Welt über die Detektion des sogenannten *mcr-1*-Gens publiziert worden (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Das Peptid-Antibiotikum Colistin (auch Polymyxin E genannt) erlebt seit einigen Jahren eine Renaissance in der Humanmedizin. Als eine der wenigen verbliebenen Optionen wird Colistin seit 2012 wieder zur parenteralen systemischen Therapie eingesetzt, speziell bei Infektionen mit multi- und Carba-penem-resistenten-Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, u. a.) oder *Acinetobacter baumannii*-Isolaten und zählt damit laut Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den *Critically important antibiotics for human medicine*.² In der Veterinärmedizin wird Colistin seit Jahrzehnten zur Therapie von enteralen oder systemischen Infektionen bei Nutztieren eingesetzt. Dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zufolge wurden im Jahr 2015 ca. 82 Tonnen Colistin an Tierärzte und tierärztliche Hausapotheken abgegeben.³ In diesem Jahr hat die *European Medicine Agency* (EMA) gemeinsam mit der *European Food Safety Authority* (EFSA) und der Europäischen Kommission eine aktualisierte Stellungnahme zum Einsatz der Substanz beim Tier verfasst. Darin wird der weitere Einsatz von Colistin in der Veterinärmedizin zwar nicht explizit ausgeschlossen; allerdings wird dringend empfohlen geeignete (Länder-spezifische) Maßnahmen zu ergreifen um den Colistin-Einsatz in der Veterinärmedizin zu reduzieren.⁴

Resistenzen gegenüber Colistin werden in der Veterinärmedizin seit Jahren beobachtet. Die Auswertung der Daten (Zeitraum 2010–2015) des deutschen Zoonose-Monitorings am BfR ergab, dass 5–10 % der *E. coli*-Isolate vom Nutztier Colistin-resistent sind, wobei beim Geflügel die höchsten Raten gemessen wurden.⁵ Das neuartige Resistenzgen *mcr-1* wurde bei 80 % dieser Colistin-resistenten *E. coli* nachgewiesen. MCR-1 ist ein Enzym der Gruppe der Phosphoethanolamin-Transferasen, welche Phosphoethanolamin an das Lipopolysaccharid (LPS) der Gram-negativen äußeren Membran anhängen und das Bakterium durch eine damit verbundene Ladungsänderung der LPS-Phosphatgruppen unempfindlich gegenüber Colistin machen. Aus der Humanmedizin wurden bisher Einzelfälle *mcr-1*-positiver Isolate (zumeist *E. coli*) aus verschiedensten Ländern dokumentiert, wobei die Resistenzraten bei ca. 1 % oder darunter lagen.⁶ Einzelfallberichte *mcr-1*-positiver multiresistenter Gram-negativer (MRGN) Isolate bei Krankenhauspatienten gab es auch aus Deutschland, u. a. ein 4MRGN-*E. coli* mit KPC-Carba-penemase aus einer Wundinfektion in 2014, ein Cephalosporin-resistentes *E. coli*-Isolat aus einer Harnwegsinfektion in 2016 sowie ein *E. coli*-Isolat von 2012.⁷⁻⁹ Neben der Colistin-Resistenz weist der Großteil der *mcr-1*-positiven *E. coli* Co-Resistenzen auf; insbesondere bei Isolaten von Nutztieren sind dies Resistenzen gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen ver-

Diese Woche 46/2016

Colistin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien – die Situation in Deutschland

Berichte der Nationalen Verifizierungskommission Masern/Röteln

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 43. Woche 2016

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die 45. Kalenderwoche 2016



mittelt durch *Extended-Spectrum* β -Laktamasen (ESBL) oder AmpC- β -Laktamasen des Typs CMY-2. Die β -Laktamasen sowie MCR-1 sind zumeist auf konjugativ-übertragbaren Plasmiden kodiert; für *mcr-1* sind bisher verschiedene Plasmidtypen (IncI2, IncHI2, IncHI2A, IncX4 oder IncP) beschrieben. Über diese Plasmide kann *mcr-1* in verschiedene Gram-negative Spezies übertragen werden, was einzelne Nachweise in *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp. und *Shigella* spp. belegen.⁶ In Deutschland ist allerdings kürzlich in einem *E. coli* vom Nutztier ein chromosomal-lokalisierendes *mcr-1*-Gen beschrieben worden, und der Nachweis von *mcr-1* in einem *E. coli*-ST131 zeigt, dass der Sprung in international verbreitete (epidemische), klonale Linien bereits erfolgt ist.^{10,11}

Repräsentative Daten zur Colistin-Resistenz bei verschiedenen Gram-negativen Spezies gibt es in Deutschland derzeit nicht, da Colistin in den Routinetest-Panels vieler klinisch-mikrobiologischer Laboratorien in Deutschland bisher fehlt. Das Antibiotikaresistenz Surveillance System ARS (<https://ars.rki.de/>), das kontinuierlich Daten aus 150 Krankenhäusern und mehr als 2.500 Arztpraxen analysiert, erfasst bisher nur die Colistin-Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa* und *A. baumannii* (3 % bzw. 6 % in 2015 im klinischen Bereich). Die in Dreijahresrhythmus durchgeführte Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. ergab für 2013 Colistin-Resistenzraten von 0,2 % bei *E. coli*, 4,6 % bei *Enterobacter cloacae*, 3,9 % bei *K. pneumoniae* und 9,4 % bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae*; allerdings war die Anzahl der jeweils getesteten Isolate relativ klein (www.p-e-g.org/econtext/germap). Dennoch weisen diese Ergebnisse auf ein Vorkommen von Isolat mit Resistenz gegenüber Colistin in Deutschland hin, was dringend genauerer Untersuchung bedarf. Ein Problem hierbei ist die Resistenztestung. Agardiffusionstests mit Colistin Disks sind aufgrund der Molekülgröße von Colistin ungeeignet, Colistin-Gradiententeststreifen (u. a. Etest) stehen zurzeit wegen zu niedrig angezeigter MHK-Werte (MHK – Minimale Hemmkonzentration) in der Kritik, und die automatisierte Testung ist noch ungenügend evaluiert. Derzeit empfehlen sowohl *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) als auch das *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) den Mikrobouillonverdünnungstest als sicherste Methode der Empfindlichkeitsprüfung.¹²

Im Januar 2016 erfolgte ein Aufruf von Robert Koch-Institut (RKI) sowie dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger zur Einsendung Colistin-resistenter-Isolate (*Epid. Bull.* 2/2016). Seit Beginn des Jahres werden eingehende Isolate an beiden Einrichtungen auf *mcr-1*-Präsenz geprüft. Am RKI erfolgten außerdem molekulare Untersuchungen von 20 in der Stammsammlung vorhandenen Colistin-resistenten klinischen Isolat aus den Jahren 2009–2014 sowie ein *mcr-1*-Screening von 420 ESBL-*E. coli* aus verschiedenen Studien des RESET-Verbundes 2011–2013 (www.reset-verbund.de)¹³, welches nosokomiale *E. coli*, *E. coli* aus Harnwegsinfektionen und *E. coli* von gesunden

Probanden umfasste. Zusätzlich wurden 221 *E. coli*-Isolate aus Geflügelfleisch, die 2010/2011 und 2014 im Rahmen von ESBL-Studien untersucht wurden,¹⁴ per PCR auf *mcr-1* geprüft. Die Ergebnisse waren für die 420 ESBL-*E. coli* und die 20 klinischen Colistin-resistenten Isolate aus der Stammsammlung negativ. Unter den 221 *E. coli* aus Geflügelfleischproben konnten 16 *mcr-1*-positive Isolate identifiziert werden. Diese wurden mittels PFGE-Typisierung (PFGE – Pulsfeldgelelektrophorese) 11 verschiedenen *E. coli*-Klonen zugeordnet, die ESBL- oder AmpC- β -Laktamasen bildeten und resistent gegenüber Colistin, Ampicillin, Drittgenerations-Cephalosporinen, Sulfamethoxazol/Trimethoprim sowie z. T. Ciprofloxacin waren. Durch Konjugationsversuche konnten *mcr-1* und/oder die ESBL/AmpC-Gene auf Rezipienten übertragen werden, wobei Plasmide unterschiedlicher Größe transferiert wurden (s. Abb. 1).

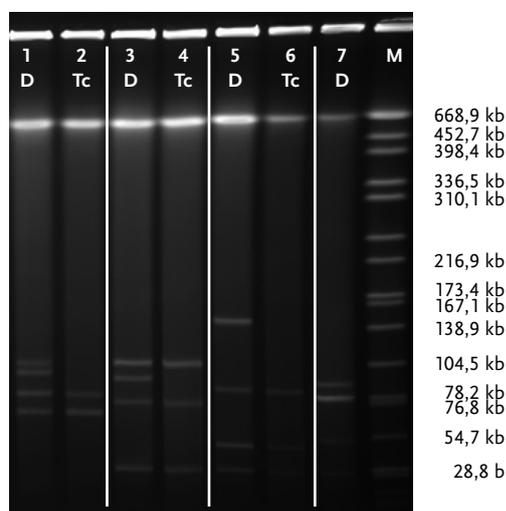


Abb. 1: S1-Nuklease-Restriktion und Pulsfeld-Gelelektrophorese: Plasmide von klinischen Donor-Isolat (D) mit *mcr-1* und AmpC(CMY-2)- β -Laktamasen aus Geflügelfleischproben und den jeweiligen Transkonjuganten (Tc). Spur 1, Isolat *E. coli* 6A-6 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur 2 Transkonjugant *E. coli* K12J53 6A-6 CMY-2; Spur 3, Isolat *E. coli* 1B-2 *mcr-1*+CMY-2; Spur 4 Transkonjugant *E. coli* K12J53 1B-2 *mcr-1*+CMY-2; Spur 5, Isolat *E. coli* 1A-3 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur 6 Transkonjugant *E. coli* K12J53 1A-3 *mcr-1*+CMY-2; Spur 7, Isolat *E. coli* 10716 *mcr-1*+CMY-2+TEM-1; Spur M, Molekularer-Marker-Stamm *S. Braenderup* H9812 (XbaI-restricted)

Seit Jahresbeginn wurden an das RKI weitere 41 Colistin-resistente Isolate (27 *E. coli* und 14 *K. pneumoniae*) gesendet, überwiegend von einem Labor aus Nordrhein-Westfalen, das Colistin in der automatisierten Routine-Testung verwendet. Das PCR-Screening ergab bisher 11 *mcr-1*-positive *E. coli* überwiegend aus Harnwegsinfektionen, die 9 Klonen zugeordnet werden konnten. Interessanterweise befanden sich darunter nur zwei ESBL-bildende Klone; die übrigen *E. coli* zeigten neben der Colistin-Unempfindlichkeit nur einzelne weitere Resistenzen gegenüber Ampicillin (bedingt durch TEM-1 β -Laktamase) oder Ciprofloxacin. Ein Vergleich der Colistin-MHK der Isolate mittels automatisierter Messung (VITEK 2) und Etest bestätigte, dass die MHK des Colistin Etests um 1–3 Log-Stufen niedriger ($MHK_{Colistin} = 1-4$ mg/L) als in der Mikrobouillonverdünnung liegen, was die oben genannte EUCAST-Empfehlung

nochmals unterstreicht. Während für die *mcr-1*-positiven *E. coli* MHK von 4–8 mg/L bestimmt wurden (VITEK 2), zeigten die Colistin-resistenten *K. pneumoniae*-Isolate konstant MHK > 8 mg/L. PCR und Sequenzierung intrinsischer Gene, die Colistin-Resistenz vermitteln können, ergaben insbesondere im Gen *mgrB* verschiedene Veränderungen (Insertionen, Deletionen, Aminosäure-Substitutionen), die die Proteinfunktion beeinflussen oder zum kompletten Proteinverlust führen. MgrB ist ein negativer Regulator des PhoPQ Zweikomponentensystems welches die Lipid A Modifikation steuert und somit die Empfindlichkeit gegenüber Colistin beeinflusst.¹⁵ Somit beruht die Colistin-Resistenz in *K. pneumoniae* auf anderen Mechanismen im Gegensatz zu *E. coli*, wo die *mcr-1*-Präsenz bei mehr als einem Drittel der resistenten Isolate nachgewiesen wurde.

Im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum wurden im Rahmen der Routinetestung von Carbapenemase-verdächtigen Isolaten im Jahr 2016 bislang 1.308 Enterobacteriaceae-Isolate verschiedener Spezies (vornehmlich *K. pneumoniae* und *E. coli*) auf Colistin-Resistenz untersucht. Es waren 154 dieser Isolate Colistin-resistent, das *mcr-1*-Gen wurde jedoch in keinem dieser Isolate nachgewiesen. Der bei diesen Isolaten stattdessen vorliegende Colistin-Resistenzmechanismus wurde nicht näher charakterisiert. Es ist jedoch von den bekannten intrinsischen Mechanismen (z. B. Mutationen im Gen *mrgB*) auszugehen. Zudem wurden seit Jahresbeginn 69 Isolate explizit mit der Anforderung auf Testung der Colistin-Resistenz von Laboren aus ganz Deutschland eingesandt. 45 dieser Isolate waren Enterobacteriaceae: *K. pneumoniae* (27 Isolate), *E. coli* (11 Isolate), *E. cloacae* (3 Isolate), *Hafnia alvei* (2 Isolate), *Enterobacter aerogenes* (1 Isolat) und *Klebsiella oxytoca* (1 Isolat). Die weiteren Spezies waren *P. aeruginosa* (18 Isolate), *A. baumannii* (5 Isolate) und *Acinetobacter pittii* (1 Isolat). Von diesen Isolaten zeigten 26 eine Colistin-Resistenz, keines jedoch war *mcr-1*-positiv. Somit ist bislang im Jahr 2016 im NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger kein *mcr-1*-positives Isolat aus Deutschland detektiert worden.

In einem retrospektiven Screening aller Carbapenemase-positiven Enterobacteriaceae-Isolate des Jahres 2015 wurden vom NRZ des Weiteren 964 Isolate auf Colistin-Resistenz und das Vorhandensein des *mcr-1*-Gens hin untersucht. 95 dieser Isolate waren Colistin-resistent und das *mcr-1*-Gen konnte in drei *E. coli*-Isolaten nachgewiesen werden, was einer Prävalenz von lediglich 0,3 % entspricht.

Grundsätzlich stellt die Plasmid-lokalisierte und nachweislich übertragbare Colistin-Resistenz in Enterobakterien ein erhebliches Bedrohungspotenzial dar, auch wenn die Prävalenz den vorliegenden Daten zufolge in humanen Isolaten noch sehr gering ist. Ein durch den Colistin-Einsatz entstandenes Resistenzgen-Reservoir im Nutztierbereich eröffnet die Möglichkeit einer Übertragung auf humane/humanpathogene Isolate. Durch die in weiten Teilen fehlende Routinediagnostik im humanmedizinischen Be-

reich ist die Verbreitung der Colistin-Resistenz allgemein und die Verbreitung des Resistenzgens *mcr-1* im Speziellen derzeit kaum einschätzbar. Erste Studien deuten eine noch sehr geringe Colistin-Resistenzrate (1% oder < 1%) an und hierbei einen geringen Anteil von *mcr-1* vermittelter Colistin-Resistenz.⁶ Außerdem ist davon auszugehen, dass durch Selektionsprozesse weitere Plasmid-vermittelte Varianten auftreten werden, wie die erst kürzliche Beschreibung der Determinante *mcr-2* (80% Sequenzidentität zu *mcr-1*) zeigt.¹⁶ In Anbetracht der Funde von *mcr-1-E. coli* bei Reiserückkehrern aus Indien in die Schweiz ist auch der Mensch als Vektor zur Verbreitung der Colistin-Resistenz nicht zu unterschätzen. Diese Studie zeigt außerdem die Herausforderungen für die Diagnostik, da diese Isolate erst nach Anreicherung in selektiven Medien detektiert werden konnten.¹⁷ Die prinzipielle Gefahr des Aufkommens und der Plasmid-vermittelten Verbreitung einer solchen übertragbaren Colistin-Resistenz erfordert eine intensiviertere Überwachung der Resistenzsituation im veterinär- wie auch im humanmedizinischen Bereich, um einen Überblick über die aktuelle Lage in Deutschland zu erhalten. Wir bitten daher alle interessierten Labore, ihre Colistin-resistenten, humanen Isolate für eine kostenlose Abklärung des Resistenzmechanismus an die folgenden Referenzlabore zu schicken:

1. **4MRGN *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und andere Gram-negative Bakterien mit Colistin-Resistenz** an das NRZ für Gram-negative Krankenhauserreger, Bochum;
2. **Weitere *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und andere Gram-negative Bakterien mit Colistin-Resistenz** an die Arbeitsgruppe Dr. Pfeifer, Fachgebiet 13, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode;
3. **Colistin-resistente Salmonellen** an das NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger, Fachgebiet 11, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode.

Literatur

1. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015;16: 161–168
2. WHO Report: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
3. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zum_antibiotikum_colistin_und_zur_uebertragbaren_colistin_resistenz_von_bakterien-196989.html#topic_198210
4. EMA Report 2016: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207233.pdf
5. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen BA, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Roesler U, Käsbohrer A: Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in Germany 2010–2015. *PLoS One* 2016 Jul 25;11(7):e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863. eCollection 2016
6. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO: Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents* 2016 Aug 4.pii:S0924-8579(16)30193–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.023. [Epub ahead of print]

7. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler U, Michael GB, Schwarz S, Werner G, Kreienbrock L, Chakraborty T, RESET consortium: Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis* 2016;16:282–283
8. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Gentil K, Falgenhauer L, Wagenlehner FM, Chakraborty T: Incidental detection of a urinary *Escherichia coli* isolate harbouring *mcr-1* of a patient with no history of colistin treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Sep 8. pii: S1198-743X(16)30371–8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.027
9. Universitätsklinikum Münster (Dr. Wüllenweber): Antibiotika-resistentes *mcr-1* Gen erstmals bei Patientenprobe aus 2012 nachgewiesen. *Hyg-Med* 2016; 41–9
10. Falgenhauer L, Waezsada SE, Gwozdziński K, Ghosh H, Doijad S, Bunk B, Spröer C, Imirzalioglu C, Seifert H, Irrgang A, Fischer J, Guerra B, Käsbohrer A, Overmann J, Goesmann A, Chakraborty T: Chromosomal Locations of *mcr-1* and *bla* CTX-M-15 in Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* ST410. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1689–1691
11. Ewers C, Göttig S, Bülte M, Fiedler S, Tietgen M, Leidner U, Heydel C, Bauerfeind R, Semmler T: Genome Sequence of Avian *Escherichia coli* Strain IHIT25637, an Extraintestinal Pathogenic *E. coli* Strain of ST131 Encoding Colistin Resistance Determinant MCR-1. *Genome Announc.* 2016 Sep 1;4(5).pii: e00863–16. doi: 10.1128/genomeA.00863-16
12. EUCAST Empfehlung Resistenztestung: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf
13. Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, Falgenhauer L, Fruth A, Grössl T, Leistner R, Valenza G, Werner G, Pfeifer Y, RESET Study Group: Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. *Vet Microbiol.* 2015 Nov 24.pii: S0378-1135(15)30097–3. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.028
14. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbart 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;67:2631–2634
15. Cheng YH, Lin TL, Pan YJ, Wang YP, Lin YT, Wang JT: Colistin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* strains from Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2909–2913
16. Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S: Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium June 2016. *Euro Surveill* 2016 Jul 7;21(27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280
17. Bernasconi OJ¹, Kuenzli E², Pires J¹, Tinguely R³, Carattoli A⁴, Hatz C², Perreten V⁵: Endimiani A Travelers Can Import Colistin-Resistant Enterobacteriaceae, Including Those Possessing the Plasmid-Mediated *mcr-1* Gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5080–2084
- Ein Bericht der Fachgebiete 11 und 13 der Abteilung 1 für Infektionskrankheiten des Robert Koch-Instituts. Er wurde verfasst unter der Federführung von Dr. Yvonne Pfeifer, Dr. Erhard Tietze, Prof. Dr. Antje Flieger und Prof. Dr. Guido Werner. Als **Ansprechpartnerin** steht Ihnen Dr. Yvonne Pfeifer (E-Mail: PfeiferY@rki.de) zur Verfügung.

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

Institution: Ruhr-Universität Bochum
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Homepage: <http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>

Ansprechpartner: Prof. Dr. Sören Gatermann

Telefon: +49 (0) 234 32–27467 (Prof. Gatermann)
+49 (0) 234 32–26938 (Dr. rer. nat. Niels Pfennigwerth)
+49 (0) 234 32–27888 (Dr. Anders)
+49 (0) 234 32–26938 (Dr. Korte-Berwanger)

Telefax: +49 (0) 234 32–14197

E-Mail: nrz@rub.de

Leistungsangebot

- ▶ **Beratung** zur Diagnostik und Bedeutung von Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, insbesondere bei Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*;
- ▶ **Ausschluss von Carbapenemasen** (z. B. KPC, Metallobetalaktamasen, OXA-23/-24/-58) durch phänotypische und molekularbiologische Methoden;
- ▶ **Testung** auf MCR-1 bei Colistin-Resistenten Enterobacteriaceae ohne intrinsische Colistin-Resistenz;
- ▶ **ESBL-Typisierung** durch PCR und Sequenzierung;
- ▶ **Tigecyclin-Resistenz:** Bestätigung mit zusätzlichen Verfahren;
- ▶ **Speziesdiagnose** bei widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen;
- ▶ **Typisierungsverfahren** für epidemiologische Fragestellungen;
- ▶ **Stammsammlung:** Abgabe von Referenzstämmen für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke auf Anfrage;
- ▶ **Fortbildung:** Laborkurse bzw. Vorträge zu routinetechnischen Methoden der Detektion von Resistenzmechanismen auf Anfrage.