

## 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,<sup>1</sup> sowie den Berichten zur Carbapenem-Resistenz bei *Klebsiella pneumoniae*<sup>2</sup> und *Escherichia coli*<sup>3</sup> 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 Antibiotika vergesellschaftet, so dass die Akronyme 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.<sup>4,5</sup> 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.<sup>5,6</sup>

In diesen Klassifikationen wurden neben den Substraten der Beta-Laktamasen die Möglichkeiten der Inhibition und die molekulare Struktur einbezogen.<sup>5</sup> Das Akronym ESBL zum Beispiel (*extended spectrum  $\beta$ -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.<sup>7</sup> 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 zusammen zu fassen.

Für multiresistente gramnegative Stäbchen wurden in der Literatur verschiedene Definitionen verwendet. Gemeinsam ist den Definitionen, dass auf eine Eingruppierung auf

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacteriaceae		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter spp.	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R	Nur eine der vier Antibiotika- gruppen wirksam (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

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

<sup>1</sup> 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

<sup>2</sup> 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Basis der Resistenzmechanismen verzichtet wird und stattdessen die Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotikagruppen zugrunde gelegt wird.<sup>8,9,10,11</sup>

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).<sup>12</sup>

Kürzlich wurde durch eine internationale Arbeitsgruppe ein Vorschlag für Standarddefinitionen multiresistenter, extensiv-resistenter und panresistenter Mikroorganismen vorgelegt.<sup>12</sup>

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, Cotrimoxazol 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 von 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 Fluorchinolone). 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 Vielfalt 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

4. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, ceftazidime and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315–317
5. 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
6. Ambler RP: The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B* 1980; 289: 321–331
7. Queenan AM, Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 440–458
8. 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
9. Pop-Vicas AE, D'Agata EM: The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1792–1798
10. Vonberg RP, Wolter, Ziesing S, Gastmeyer P: Surveillance von Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern an einem Universitätsklinikum. *Hyg Med* 2005; 30: 186
11. Kluytmans-Vandenbergh MF, Kluytmans JA, Voss A: Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005; 33: 309–313
12. 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  
 Krankenhauserreger, Ruhr-Universität Bochum  
 PD Dr. Elisabeth Meyer, Charité, Berlin  
 PD Dr. Reiner Schaumann, Robert Koch-Institut, Berlin  
 Prof. Dr. Heidemarie Suger-Wiedeck, Universitätsklinikum Ulm  
 Prof. Dr. Constanze Wendt, Labor Limbach, Heidelberg  
 (Vorsitzende der Arbeitsgruppe)

### Spezialdiagnostik und Beratung

#### Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

NRZ für gramnegative Krankenhauserreger  
 Abteilung für Medizinische Mikrobiologie  
 Ruhr-Universität Bochum  
 Universitätsstraße 150  
 44801 Bochum

Leitung: Prof. Dr. med. Sören G. Gatermann  
 Vertretung: Dr. med. Martin Kaase

Tel.: 0234.32-27467 (Prof. Gatermann)  
 0234.32-26938 oder 0234.010-3241 (Dr. Kaase)

Fax: 0234.32-14197  
 E-Mail: soeren.gatermann@rub.de  
 martin.kaase@rub.de

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

#### 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, Metallobetalaktamase, OXA-23/-24/-58) durch phänotypische und molekularbiologische Methoden
- ▶ 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 routinetauglichen Methoden der Detektion von Resistenzmechanismen auf Anfrage