Verbreitung multiresistenter Erreger

Dass einem breiten Einsatz antibakterieller Chemotherapeutika sehr schnell eine Resistenzentwicklung folgen kann, zeigte sich sehr bald nach der Entwicklung der Sulfonamide und deren bedenkenloser Anwendung in den späten 1930er und 1940er Jahren. Es folgten dann die so genannten „goldenen Jahre“ der Antibiotikatherapie, als nach der Einführung von Penizillin (1941) die großen Antibiotikaklassen (Substanzgruppen) entdeckt und von ihnen ausgehende Antibiotika als natürliche oder halbsynthetische Präparate zu einer vielfältigen Anwendung gelangten.

Gegen Ende der 1970er Jahre glaubte man, die Infektionskrankheiten besiegt zu haben. Die Resistenzentwicklung der Bakterien hatte aber schon seit den 1950er Jahren begonnen, weiterhin erhielten im Zuge des medizinischen Fortschritts (Behandlung von älteren Patienten sowie Patienten mit schweren Grunderkrankungen, immunsuppressive Behandlung in Onkologie, Hämatologie, Organtransplantationschirurgie) Bakterien mit nur geringer Pathopotenzen und von Natur aus verminderter Antibiotikaempfindlichkeit die Gelegenheit, als Infektionserreger in Erscheinung zu treten (z. B. *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Grundlagen der Resistenzentwicklung

Die molekularen Wirkmechanismen der meisten Antibiotika betreffen 4 große Zielkomplexe, die in **Abb. 1** dargestellt sind; die molekularen Strategien der bakteriellen Antibiotikaresistenz sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Abgesehen

von Mutationen, die zu einem veränderten und gegen Antibiotika unempfindlichen Wirkort führen (Resistenz gegen Rifampicin bzw. gegen Fluorchinolone) erfordert die Mehrzahl der Resistenzmechanismen die Aufnahme von zusätzlichen Genen („Resistenzgene“), welche über mobile genetische Elemente (Plasmide, Transposons, Integrons) erfolgt. Die meisten als Erreger von Krankenhausinfektionen auftretenden Bakterienarten gehören an sich zur natürlichen Besiedlungsflora des Menschen (z. B. Staphylokokken, *Enterobacteriaceae*, Enterokokken) oder sind in der mikrobiellen Umweltflora weit verbreitet (z. B. *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.). Durch Entwicklung von Mehrfachresistenz (gegen mehrere Substanzgruppen) haben sich allerdings Hospitalstämme entwickelt, deren Auftreten und Verbreitung vorwiegend Krankenhäuser und

vergleichbare Einrichtungen betrifft. Multiresistenz sehen wir in zunehmendem Maß allerdings auch bei bestimmten Infektionserregern, die außerhalb der Krankenhäuser auftreten und verbreitet werden (z. B. Erreger von Harnwegsinfektionen, Pneumokokken).

Resistenzentwicklung beruht einerseits auf der klonalen Ausbreitung resistenter gewordener Stämme, eine weitere Dimension wird dann durch den horizontalen Gentransfer auf empfindliche Stämme erreicht. Das ursprüngliche Reservoir der „Resistenzgene“ liegt in Bakterien der Bodenflora, dabei in den Antibiotikaproduzenten (z. B. Streptomyzeten), die sich selbst gegen Antibiotika schützen müssen, und in konkurrierenden Bakterien des gleichen Ökosystems. Neuere Untersuchungen ergaben, dass dieses Reservoir nahezu unerschöpflich ist [2].

Abb. 1 ▲ Zielkomplexe der Antibiotikawirkung

Abb. 2 ▲ Trend der Häufigkeit von MRSA aus Blutkulturen als Anteil an *Staphylococcus aureus* in Europa 1999–2005 (Nach [4])

Die Analyse der Mechanismen der Ausbreitung (klonaler vs. horizontaler Gentransfer) erfolgt durch molekulare Typisierung der Erregerstämme und der mobilen genetischen Elemente. Dabei gewinnen Methoden, die auf der Sequenzierung ausreichend polymorpher Gensequenzen beruhen, zunehmend an Bedeutung [8].

Im Folgenden soll auf antibiotikaresistente Bakterien eingegangen werden, die aufgrund der Häufigkeit des Auftretens besondere Bedeutung haben.

Wichtige antibiotikaresistente Bakterien

Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Sie traten bereits vor der Einführung von Methicillin und den Isoxazolylpenicillinen vereinzelt in England auf und haben

sich seit dem Ende der 1970er Jahre weltweit ausgebreitet. Methicillinresistenz beruht auf der Aufnahme des *MECA*-Gens (auf einem übertragbaren, in das Bakterienchromosom integrierten Element lokalisiert), das für ein zusätzliches Penicillinbindeprotein mit nur geringer Affinität für alle β -Laktam-Antibiotika kodiert (Resistenz gegen alle β -Laktam-Antibiotika!).

■ **Abb. 2** zeigt die Häufigkeit von MRSA als Anteil von *Staphylococcus aureus*-Isolaten aus Blutkulturen als Ergebnis der EARSS-Studie (European Antibiotic Resistance Surveillance System) [4] in den Ländern der Europäischen Gemeinschaft. Es gibt Länder mit nach wie vor niedriger Häufigkeit von MRSA (Niederlande, Dänemark) und traditionell hoher Häufigkeit sowie mit stetiger Zunahme in den vergangenen Jahren – zu Letzteren zählt leider auch Deutschland. Hin-

gegen gelang es Slowenien, die Häufigkeit von MRSA nachhaltig zu senken.

Die Verbreitung von MRSA erfolgt vorwiegend klonal, d. h. vergleichsweise wenige Epidemiestämme werden durch Verlegung von Patienten, die mit MRSA besiedelt und/oder infiziert sind, in den Krankenhäusern und überregional auch zwischen den Krankenhäusern verbreitet [7] (■ **Abb. 3**). Neben den hospitalassoziierten MRSA, deren Auftreten an Risikofaktoren gebunden ist, die mit der Behandlung in Krankenhäusern in Zusammenhang stehen, treten seit Ende der 1990 Jahre weltweit „community associated“-MRSA (caMRSA, Synonym: Community MRSA, cMRSA, ■ **Abb. 4**) auf, auch hier gibt es weit verbreitete Klone, wie den in den USA häufigen caMRSA „USA300“ (Multilocussequenztyp ST8, spa-Sequenztyp too8).

In ■ **Abb. 4** sind Begriffsbestimmungen zu haMRSA (nosokomiale MRSA)

Trauma Berufskrankh 2008 · 10
[Suppl 1]:125–132
DOI 10.1007/s10039-007-1278-4
© Springer Medizin Verlag 2007

W. Witte

Verbreitung multiresistenter Erreger

Zusammenfassung

Multiresistenz gegen Antibiotika entsteht bei Bakterien durch die Aufnahme von mobilen genetischen Elementen, die Resistenzgene tragen, sowie durch Resistenzmutation. Die Ausbreitung der Resistenz erfolgt sowohl klonal (Ausbreitung resistenter Stämme) als auch über weiteren horizontalen Gentransfer. Die Verbreitung der Multiresistenz ist bei epidemischem methicillinresistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA, klonale Ausbreitung), vancomycinresistentem *Enterococcus faecium* mit der an das Krankenhausmilieu adaptierten Subpopulation „CC17“ sowie *Escherichia coli* mit Breitspektrum- β -Laktamasen (ESBL) von Bedeutung. Diese Verbreitung kann nur durch wirksame Hygienemaßnahmen und einen rationalen Antibiotikaeinsatz begrenzt werden.

Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenz · MRSA · VRE · ESBL · Antibiotikaeinsatz

Distribution of multiply resistant pathogens

Abstract

Bacteria become multiply resistant to antibiotics by acquiring mobile genetic elements (MGEs) carrying antibiotic resistance genes and by resistance mutations. The spread of resistance is due to clonal dissemination of resistant strains and to further horizontal gene transfer. Particular significance attaches to epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, clonal dissemination), vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) with the “CC17” subpopulation specifically adapted to the hospital setting and *Escherichia coli* with extended-spectrum beta lactamases (ESBL). The spread of this resistance can be limited only by efficient hygiene measures and rational use of antibiotics.

Keywords

Antibiotic resistance · MRSA · VRE · ESBL · Antibiotic usage

und cMRSA dargestellt. Wahrscheinlich aufgrund der Fähigkeit zur Bildung von Panton-Valentin Leukocidin (dies wird gegenwärtig kontrovers diskutiert) und anderer Eigenschaften verursachen cMRSA neben tief gehenden Haut-Weichgewebe-Infektionen in seltenen Fällen auch nekrotisierende Pneumonie und nekrotisierende Faszitis.

■ **Tab. 2** gibt Auskunft über cMRSA-Klone und die mit ihnen assoziierten Infektionen in Deutschland in den Jahren

2005 und 2006. Dabei entsprechen die caMRSA ST8 dem in den USA weit verbreiteten caMRSA „USA300“; in Deutschland gab es auch Cluster von Infektionen mit diesem Stamm, die von Stützpunkten der US-Armee ausgegangen waren.

Glykopeptidresistente Enterokokken (GRE)

Von den klinisch relevanten Enterokokkenarten besitzt *Enterococcus faecalis* zwar

Tab. 1 Molekulare Strategien der Resistenzentwicklung von Bakterien

Veränderung des Wirkorts	Durch Mutation (z. B. DNA-Gyrase und Chinolonresistenz) Durch Modifikation (z. B. Methylierung der 23S-rRNA und Makrolidresistenz)
Verhinderung der Aufnahme des Chemotherapeutikums in die Bakterienzelle (z. B. Nicht-expression eines Porins und Carbapenemresistenz)	
Heraustransport aus der Bakterienzelle	Spezifische Effluxmechanismen (z. B. für Tetracykline) ABC-Porter (z. B. für Streptogramin-A-Substanzen)
Enzymatische Detoxifizierung (z. B. β -Laktamase)	
Realisierung eines alternativen, gegen Chemotherapeutikaeinwirkung unempfindlichen Stoffwechselwegs (Sulfonamide, Trimethoprim)	

Tab. 2 Community MRSA in Deutschland in den Jahren 2005 und 2006

Klinische Herkunft	Anzahl Isolate	Klonale Linien, abgeleitet aus spa-Sequenztypen mittels BURP-Analyse								
		ST1	ST5	ST8	ST22	ST30	ST59	ST80	ST152	ST617
	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006	2005/ 2006
Abszess (Haut, Weichgewebe)	32/36	1/-	2/1	5/4	1/1	-/3	-/1	22/29	-/1	-/-
Furunkel	9/11	-/-	-/-	2/1	-/-	-/-	-/-	7/10	-/-	-/-
Ulcus cruris	1/-	-/-	-/-	1/-	-/-	-	-/-	-/-	-/-	-/-
Wundinfektion	1/5	-/-	-/-	1/-	-/2	-/1	-/-	-/2	-/-	-/-
Follikulitis	1/2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/-	-/1
Phlegmone	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-
Pneumonie	1/4	-/-	-/-	1/3	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-
Sepsis	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-
Nasale Besiedlung	3/3	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-	3/2	-/-	-/-
Summe	48/63	1/-	2/1	10/8	1/4	-/4	-/1	33/47	-/1	-/1

eine höhere Pathopotenzt und wird bei etwa 90% der Krankenhausinfektionen nachgewiesen, er ist aber im Vergleich zu *Enterococcus faecium* nur selten von Resistenzentwicklung betroffen. Infektionen mit Letzterem betreffen vorwiegend immunsupprimierte Patienten. Seine Resistenz gegen Glykopeptide vereint mit Mehrfachresistenz gegen andere, primär gegen Enterokokken wirksame Antibiotika lag bis zum Jahr 2004 in Deutschland unter 2%, danach erfolgte in mehreren europäischen Ländern ein Anstieg, der in Deutschland ungefähr 10 % erreichte (■ Abb. 5).

Glykopeptidresistenz bei Enterokokken beruht auf einer Veränderung des Ziels (N-Azetyl-Muraminsäure als Zellwandbaustein, an die Glykopeptide binden und so den Einbau in die Zellwand blockieren), die dafür verantwortlichen Gene sind auf einem Transposon lokalisiert. Von den 6 verschiedenen Genotypen der übertragbaren Glykopeptidresistenz sind das VANA- und das VANB-Gencluster am weitesten verbreitet. Gly-

kopeptidresistenz entwickelt sich durch Erwerb dieser Gencluster vorrangig bei *Enterococcus faecium*-Stämmen, die zu einer ganz bestimmten, vorwiegend an Krankenhäuser adaptierten Subpopulation (CC17-Komplex) dieser Spezies gehören [5]. Die weltweite Verbreitung des CC17-Komplexes in Krankenhäusern war in den 1980er Jahren mit dem Erwerb der Ampicillinresistenz assoziiert.

Entscheidend für das Auftreten von GRE sind die Konkurrenzverhältnisse in der Darmflora: Alle Antibiotika, die die anaerobe Flora unterdrücken, begünstigen sie (z. B. Metronidazol), ebenso auch Antibiotika, gegen die Enterokokken von vornherein eine verminderte Empfindlichkeit besitzen [3].

Die Verbreitung in Krankenhäusern erfolgt ebenso wie bei MRSA über Kontaktinfektionen.

Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen neuere Zephalosporine und Carbapeneme

Es geht dabei um β -Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (ESBL), die einen vollkommen unterschiedlichen genetischen Hintergrund haben können (■ Abb. 6).

■ Abb. 7 zeigt die unterschiedlichen Häufigkeiten des Auftretens und der Verbreitung von Resistenzen gegen Zephalosporine der 3. Generation bei *Escherichia coli* aus Blutkulturen in den Ländern der EU. Besondere Beachtung muss dabei *E. coli*-Stämmen geschenkt werden, die mehrfach resistent sind, insbesondere auch gegen Fluorchinolone als neben den β -Laktam-Antibiotika am häufigsten eingesetzte Antibiotikaklasse (hier gab es in Deutschland eine deutliche Zunahme [6], ■ Abb. 8).

Die Verbreitung in und außerhalb von Krankenhäusern von *Enterobacteriaceae* mit ESBL erfolgt sowohl klonal als auch über horizontalen Gentransfer. Deut-

Abb. 4 ▲ Begriffsbestimmungen zu MRSA

Abb. 6 ▲ Einteilung der β-Laktamase. (Nach [1])

Abb. 5 ▲ Trend der Resistenzentwicklung gegen Vancomycin bei *Enterococcus faecium* aus Blutkulturen in Europa 2001–2005. (Nach [4])

Abb. 7 ▲ Trend der Resistenzentwicklung gegen Zephalosporine der 3. Generation bei *E. coli* aus Blutkulturen in Europa 2001–2005. (Nach [4])

Abb. 8 ◀ Anstieg des Auftretens von Fluorchinolonresistenz bei *E. coli* gekoppelt mit einem Anstieg der Zephalosporinresistenz (Ergebnisse der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im Jahr 2004). (Nach [6])

Abb. 9 ► Auftreten von ESBL des CTX-Typs bei genotypisch verschiedenen *E. coli* in einem deutschen Universitätsklinikum im Jahr 2006. (Pfeifer u. Baum, unveröffentlicht)

Abb. 10 ► Einführung von Antibiotika und Resistenzentwicklung: wenig Neuentwicklungen gegenüber zunehmender Resistenz

lich wird dies am Beispiel des Auftretens von Resistenz gegen Cefotaxim bei *E. coli*-Isolaten aus einem süddeutschen Universitätsklinikum. Die gleichen ESBL-Typen traten bei genotypisch verschiedenen *E. coli*-Stämmen auf, es gab offenbar aber auch eine klonale Ausbreitung ganz bestimmter Genotypen (■ Abb. 9).

Ausbreitung resistenter Bakterien

Die Ausbreitung von resistenten bakteriellen Infektionserregern erfolgt zumeist als „Kontaktinfektion“ und wird durch den antibiotischen Selektionsdruck begünstigt. Resistente Krankenhauskeime ersetzen zunächst als Besiedler die „normale“ Flora betroffener Patienten, bevor sie bei Vorliegen bestimmter Dispositionen (z. B. Einbringen in Wunden, ver-

minderte Immunabwehr) dann Infektionen verursachen.

Wie in ■ Abb. 10 zusammenfassend dargestellt wird, gibt es nur einen geringen Vorlauf bezüglich der Entwicklung und Einführung neuer Antibiotika gegenüber der Resistenzentwicklung.

Fazit für die Praxis

Bereits das Einhalten grundlegender Hygienemaßnahmen, insbesondere im Hin-

blick auf die Händehygiene, vermindert die Ausbreitung resistenter Erreger. Des Weiteren ist das Vermeiden eines breiten Selektionsdrucks wichtig; dabei sollten für wichtige Infektionen folgende Grundsätze gelten:

1. Pneumonie, Sepsis
 - Adäquate Therapie
 - lokale Resistenzsituation
 - Risikoprofil
 - Alter
2. Harnwegsinfektionen
 - Eskalierende Therapie
3. Katheterinfektionen
 - Eskalierende Therapie

Die Dosierung sollte jeweils so hoch wie möglich und so kurz wie nötig sein!

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Witte

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode,
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
wittew@rki.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Ambler RP (1980) The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 289: 321–331
2. D’Costa VM, McGrann KM, Hughes DW et al. (2006) Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311: 374–377
3. Donskey CJ (2004) The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis* 39: 219–226
4. European Antibiotic Resistance Surveillance System (2006) EARSS annual report. EARSS, BA Balthoven, <http://www.rivm.nl/earss/>
5. Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S et al. (2005) Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *24*: 815–825
6. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ et al. (2004) PEG-Resistenzstudie. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Rheinbach, http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm
7. Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken (2007) Zur MRSA Situation in Deutschland 2005 und 2006. *Epidemiol Bull* 6
8. Witte W, Strommenger B, Klare I et al. (2004) [Antibiotic-resistant nosocomial pathogens. Part I: diagnostic and typing methods]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47: 352–362