Neue gramnegative resistente Bakterien

Alarmismus oder echte Bedrohung?

Manuel Battegay, Andreas Widmer
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

Im Laufe der Evolution haben Bakterien und Pilze während über einer Milliarde von Jahren Mechanismen entwickelt, um Angriffe anderer Mikroorganismen abzuwehren. Die Mehrheit der heutigen Antibiotika wurde aus Pilzen isoliert, gegen die Bakterien Resistenzmechanismen entwickelt haben, um zu überleben. Eine solche Resistenz kann durch Mutationen existierender Gene oder durch Erwerb von Resistenzgenen anderer Organismen entstehen. Dabei spielen der Selektionsdruck durch übermässigen Antibiotikagebrauch (Tab. 1) sowie die Transmission resistenter Bakterien, jedoch weniger neue spontane Resistenzmutationen, eine entscheidende Rolle [1].

Der Selektionsdruck ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Antibiotikum meist nicht nur gegen ein spezifisches Bakterium gerichtet ist, sondern auf viele andere Erreger eine Wirkung hat. Dabei dezimiert jede Antibiotikatherapie überall im Körper sensible Bakterien und selektioniert gleichzeitig weniger oder nicht sensible, d.h. resistente Stämme. Dies findet vor allem im Darm statt, da hier die grösste Keimmenge einer Normalflora existiert. Der zweite entscheidende Faktor für die Ausbreitung von bakteriellen Resistenzen ist die hohe Mobilität von Mikroorganismen zwischen Patienten, dem Medizinalpersonal sowie generell bei engem Kontakt. Zusammengefasst sind der hohe Antibiotikagebrauch in der Humanmedizin (und noch mehr in der Tiermast) sowie mangelnde Hygiene im und ausserhalb des Spitals in Gebieten sehr hoher Populationsdichte essentielle Faktoren für die Ausbreitung resistenter Erreger. Resistente Bakterien können sich durch direkten Kontakt über Oberflächen, Wasser oder Nahrung ausbreiten.

Zwischen 1980 und 2000 waren vor allem grampositive Erreger wie der Methizillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Problemkeime: Diese wurden durch ein Massnahmenpaket (sog. *bundle*) in Europa unter Kontrolle gebracht. Seit 2010 werden nun zunehmend Resistenzen im gramnegativen Bereich festgestellt, die Antibiotika mit Enzymen (z.B. Breitspektrumbetalaktamasen) inaktivieren. Dank molekularer Techniken ist es gelungen, bei *Acinetobacter* nachzuweisen, dass 80% des Genoms Resistenzgene beinhalten [1–3].

Für die Resistenzentwicklung sind bakterielle β-Lactamasen entscheidend. Diese Enzyme zerstören den Antibiotika-β-Lactamring, so dass Antibiotika nicht zum Penicillin bindenden Protein binden und somit die Zellwandsynthese von Bakterien nicht hemmen können. Die Klassifizierung der β-Lactamasen kann molekular, basierend auf der Aminosäuresequenz, oder wie 2010 vorgeschlagen funktionell erfolgen [3]. Das neue funktionelle System teilt bakterielle β-Lactamasen in drei Klassen mit Subgruppen ein. Gruppe 1: Cephalosporinasen, Gruppe 2: Breitspektrum-Inhibitor-resistente, Extended-Spektrum-β-Lactamasen (ESBL) und Serin-Carbapenemasen, Gruppe 3: Metallo-β-Lactamasen [3]. Die Diversität von β-Lactamasen ist immens. Es ist anzunehmen, dass sich zum Beispiel Serin-basierende Enzyme vor über einer Milliarde von Jahren entwickelt haben, sogar vor der Divergenz in gramnegative und grampositive Keime. Resistenzen können chromosomal oder plasmidisch kodiert sein. Letztere können bei der Übertragung ein Rearrangement erfahren und DNA verlieren oder dazugewinnen. Das heisst, dass diese Keime ein grosses Potential beherbergen, sich nochmalig zu diversifizieren.

Beunruhigend sind verschiedene neue Resistenzentwicklungen mit multiresistenten gramnegativen Keimen, nachdem bereits in früheren Dekaden Infektionen mit resistenten Keimen im oder ausserhalb des Spitalbereiches mit MRSA, Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) oder Penicillin- und Quinolon-resistenten Gonokokken, Salmonellen oder Shigellen Ausbreitung gefunden haben. Gemäss CDC-Definition sind Keime, die auf drei oder mehr Antibiotikaklassen resistent sind, multiresistente Keime. Die häufigsten gramnegativen multiresistenten Keime sind *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter baumannii* sowie *Pseudomonas aeruginosa*.

Ein Beispiel einer neuen gramnegativen Resistenz sind CTX-M-15 ESBL, die in den 1990er Jahren in Indien erstmals beschrieben wurden. Hier sprang das entsprechende Gen vom natürlichen Wirt, *Kluyvera spp.*, auf Plasmide, die sich in der Folge weltweit verbreiteten und eine der Hauptursachen für erworbene Resistenzen der *Enterobacteriaceae* gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen darstellen. ESBL finden sich am häufigsten in *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* und *E. coli*, *Proteus ssp.*, können jedoch in anderen gramnegativen Keimen vorkommen. Epidemiologisch-geografisch besteht aber kein uniformes Bild. In den USA gilt dies insbesondere für die Prävalenz von ESBL, die von Spital zu Spital sehr unterschiedlich ist. ESBL werden vermehrt in Europa, auch in der Schweiz [4] und zunehmend ausserhalb des Spitalbereiches, zum Beispiel bei Harnwegsinfekten, beobachtet. Verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von ESBL-produzierenden Organismen wurden beschrieben: die Dauer des Spitalaufenthaltes, eine Intensivstationspflichtigkeit, die Schwere der Erkrankung sowie der Gebrauch von zentralvenösen oder Urinkathetern. Weitere Risikofaktoren hängen meist mit der Schwere der Krankheit zusammen. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass gramnegative Erreger mit ESBL in der Tiermast bei Hühnern in Holland in >80% der Proben nachweisbar

Manuel Battegay

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Antibiotikadruck *(Selection pressure)* und resistente Bakterien.

Faktoren, die die Entwicklung und Ausbreitung begünstigen
1. Alteration der Normalflora
2. Inadäquater Gebrauch von Antibiotika – fehlende Indikation, z.B. bei viralen Infektionen – Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika, wenn nicht indiziert – falsche Dosierung und Applikation
3. Mangelnde Infektprävention und Hygiene – keine Isolation von Trägern multiresistenter Erreger – fehlendes Screening von Risikopatienten
4. Tiermast und Veterinärmedizin – Missbrauch von Antibiotika als Wachstumsförderer in der Tiermast – inadäquate, häufige Therapien von meist viraler Erkrankung

sind. Auffallend ist in der Schweiz, dass ESBL-Trägertum häufiger in der Ambulanz und seltener als nosokomiales, d.h. spitalassoziiertes Problem auftritt.

Die Ausbreitung von ESBL ist einer der Gründe, dass der Selektionsdruck für Carbapenem-resistente Bakterien in den letzten Jahren stark angestiegen ist. Hier sind *K. pneumoniae* mit KPC-Carbapenemasen, die in den USA, Griechenland, Italien und Israel verbreitet sind, zu erwähnen; eine Infektionskontrolle fehlt weitgehend. In einer 2010 viel beachteten Studie wurde in Indien, Pakistan und entsprechend den Ausbreitungswegen in Grossbritannien sogenannte New-Delhi-Metallo-β-Lactamase-1-(NDM-1-)gramnegative *Enterobacteriaceae*, v.a. *K. pneumoniae* und *E. coli*, beschrieben [2]. Die NDM-1-positiven *Enterobacteriaceae* zeigten sich auf verschiedene Antibiotikaklassen, inklusive Carbapenemen wie Imipenem und Ertapenem, resistent, aber auch auf Fluoroquinolone und Aminoglycoside. Fast alle untersuchten Isolate waren resistent gegenüber dem Monobactam Aztreonam. Nur Tigecyclin und Colistin zeigten noch eine Wirksamkeit. Jedoch werden diese Erreger häufig innert Tagen auch gegen diese Reserveantibiotika resistent [2]. Die NDM-1-Gene sind plasmidisch und deshalb leicht übertragbar. Resistente Erreger können sich wie SARS oder die Schweinegrippe innert Tagen über die ganze Welt ausbreiten: Flugzeuge transportieren heute bis zu zwei Milliarden Passagiere pro Jahr, und aus der Schweiz gibt es über 100 Interkontinentalflüge pro Tag. Zudem werden weltweit Schönheitschirurgie und weitere chirurgische Eingriffe angeboten, die von europäischen Patienten genutzt werden: Bei diesen Eingriffen kommen die Patienten mit der Spitalflora in Kontakt, wo sie diese Resistenzen akquirieren können.

Das Auftreten neuer Antibiotikaresistenzen wird durch die WHO, die *US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* aufmerksam verfolgt, und nach wie vor sind weltweit 99,9% der *Enterobacteriaceae* gegenüber Carbapenemen sensibel. Es ist jedoch zu befürchten, dass der erhöhte Gebrauch von Carbapenemen zu einer weiteren Selektion und Ausbreitung hoch resistenter Keime führen wird. Das hat Auswirkungen – Infektionen mit resistenten Keimen sind mit negativen Folgen für Morbidität und Mortalität, der Länge des Spitalaufenthaltes und höheren Kosten assoziiert. Die *Infectious Disease Society of America (IDSA)* hat daher ein Programm erstellt mit dem Ziel, bis 2020 zehn neue Antibiotikaklassen auf den Markt zu bringen, eine Forderung, die praktisch nicht umsetzbar ist. Die neuesten Antibiotika – Iclaprim und Ceftobiprole, beide entwickelt in Basel – wurden nicht auf den Markt gebracht bzw. wieder zurückgezogen [5]. Ausserdem können unter den heutigen Rahmenbedingungen kaum mehr Antibiotika entwickelt werden, die mittel- und langfristig Profit abwerfen, was die Forschung erschwert [6].

Bei einer zunehmend älteren Bevölkerung in allen Teilen der Welt, der auch damit zunehmenden intensiven medizinischen Versorgung, u.a. mit Antibiotika, und der anhaltenden weltweiten Reisetätigkeit ist anzunehmen, dass wir in den kommenden Jahren vermehrt Patienten mit hoch resistenten Keime betreuen werden. Für den Kliniker bedeutet dies, dass z.B. bei Harnwegsinfekten, die rezidivieren oder nicht auf die Therapie ansprechen, ein resistenter Erreger differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss. Eine wichtige Datenbasis dazu ist das schweizerische regionale und nationale Überwachungssystem und Forschungsinstrument für Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum im humanmedizinischen Bereich (www.anresis.ch). Eine aktuelle Datenbankabfrage zeigt zum Beispiel, dass *E. coli* 2007 bei 91 276 untersuchten Proben bei 96,7% und im Jahre 2008 (106 118 Proben) bei 95,6% gegenüber Cephalosporinen dritter Generation sensibel waren.

Vom Alarmismus darf man sich nicht leiten lassen. Jedoch sind aufkommende Resistenzen eine grosse therapeutische und spitalhygienische Herausforderung. Sorgfältiger und optimaler Antibiotikagebrauch sowie geeignete Hygienemassnahmen werden hier entscheidend sein, um diese Entwicklung und potentielle Bedrohung zumindest zu bremsen. Gerade die Erfolge in der Schweiz bei der Eindämmung von Resistenzen bei grampositiven Erregern wie MRSA geben Anlass zur Hoffnung. Jedoch wird der Aufwand unter der Fallkostenpauschale ab 2012 kaum kostendeckend sein, um die notwendigen Kontrollmassnahmen konsequent umzusetzen.

Korrespondenz:
Prof. Manuel Battegay
Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
mbattegay@uhbs.ch

Literatur

1 Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. The N Engl J Med. 2005;352:380–91.
2 Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10:597–602.
3 Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:969–76.
4 Tschudin-Sutter S, Frei R, Battegay M, Hoesli I, Widmer AF. Extended Spectrum β-Lactamase-producing Escherichia coli in Neonatal Care Unit. Emerging Infectious Diseases. 2010;16:1758–60.
5 Widmer AF. Ceftobiprole: a new option for treatment of skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clinical Infectious Diseases. 2008;46:656–8.
6 Wenzel RP. The antibiotic pipeline – challenges, costs, and values. N Engl J Med. 2004;351(6):523–6.