

# Antibiotikaresistenz

Entwicklung und Ausbreitung bakterieller Resistenzen wie MRSA und andere multiresistente Erreger

Felix Lietz

# Übersicht

- Ursachen der bakteriellen Antibiotikaresistenz
- Resistenzstufen
- Multiresistente Erreger
- Resistenzmechanismen der Bakterien
- Weitergabe der Resistenz
- Vergleich Deutschland – Niederland

# Ursachen der bakteriellen Antibiotikaresistenz

1. Auf eine eindruckliche genetische Variabilität bei den Bakterien die bedingt, dass Bakterien letztendlich gegen jedes Antibiotika resistent werden können.
2. Auf der Ausbreitung resistenter, oft sogar multiresistenter Bakterienstämme.
3. Ein wesentlicher Motor für Resistenzentwicklung und Ausbreitung resistenter Bakterien stellt der durch Antibiotika ausgeübte Selektionsdruck dar. Jede Gabe / Anwendung von Antibiotika verschafft resistenten Bakterien Wachstumsvorteile, Nahrungskonkurrenten werden ausgeschaltet und resistente Bakterienstämme können zur dominanten Flora aufsteigen.

# Resistenzstufen

- Natürliche Resistenz
- Erworbene Resistenz
- Multiresistenz
- Panresistenz

# Multiresistente Erreger

MRSA → Methicillin resistente Staphylococcus-aureus  
grampositiv

ESBL – bildende 3-MRGN → unterschiedliche gramnegative  
Bakterien mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen.

VRE → Vancomycin resistente Enterokokken

Pseudomonas-aeruginosa → natürliche Resistenz bis  
panresistente Varianten

Acinetobacter-baumannii → starke Resistenz bis Panresistenz

# Resistenzmechanismen der Bakterien

## Abwehr durch Enzyme

Der erste entdeckte Resistenzmechanismus war die Penicillinase. Dabei handelt es sich um ein von Bakterien hergestelltes Enzym, das Antibiotika zerstört bevor es in die Zelle gelangt.

## Abwehr durch Veränderung von Oberflächenstrukturen

Hier haben die Bakterien die Bindungsstrukturen ihrer Zellwand verändert. Antibiotika binden an sogenannte Penicillin bindende Proteine. MRSA hat diese verändert und somit sind sämtliche Beta-Lactam-Antibiotika einschließlich Carbapeneme (Penicillin) auf diese Stämme wirkungslos.

Bei den **VRE** ist durch Mutation der Aufbau des Mureins verändert, was dazu führt, dass Vancomycin nicht mehr binden kann.

# Resistenzmechanismen der Bakterien

## **Abwehr durch Effluxpumpen**

Hier kann das Bakterium einmal aufgenommene Antibiotika mit Ausschleuseungssystem wieder aus der Zelle werfen, z. B. Pseudomonas.

## **Abwehr durch Porinenveränderung**

Durch Porine nehmen Bakterien Stoffe auf, um ihren Stoffwechsel betreiben zu können. Antibiotika gelangen durch diese Porine in das Zellinnere. Porine können durch Mutation verändert werden, so dass es den Antibiotika nicht mehr gelingt, in die Zellen zu gelangen, z. B. Pseudomonas, Acinetobacter.

# Multiresistente Erreger MRSA

Methicillinresistente Staphylococcus-aureus

Multiresistente Staphylococcus-aureus





# Multiresistente Erreger

## MRSA

Staphylokokken sind kugelförmige, unbewegliche, nicht sporenbildende grampositive Bakterien. Die Gattung enthält über 30 Spezies. Zur Zeit wichtiger Spezies für die Medizin ist *Staphylococcus-aureus*.

Der natürliche Standort ist die Haut und Schleimhaut von Mensch und Tier.

Etwa 30 bis 40 % der Menschen sind ständig oder vorübergehend mit Staphylokokken besiedelt, vorwiegend im vorderen Nasenbereich, selten in der Rachenflora an bestimmten Bereichen der Haut, besonders Perineum:

# Multiresistente Erreger

## MRSA

MRSA sind die am längsten bekannten und auch in den Massenmedien prominentesten multiresistenten Erreger nosokomialer Infektion.

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Kolonisation = symptomlose bakterielle Besiedlung

Infektion = lokale oder systemische Erkrankung zu unterscheiden

chirurgischen Eingriffen, Infusionstherapie, Beatmungen oder Katheterisierungen

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Übertragung:      Kontaktinfektion z. B. Hände  
                          Schmierinfektion z. B. Wunden  
                          Tröpfeninfektion- möglich

Desinfektion:      tägliche Flächendesinfektion aller Flächen mit  
                          Handkontakt

# Multiresistente Erreger

## MRSA

ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) des RKI Institutes

MRSA Anteil in Deutschland 11,8 %

EARS Net (European-Antimicrobial-Resistance-Surveillance-Network)

EARS Net zeigt den europäischen Mittelwert der bei ca. 18 % stagniert, außer den Niederlanden.

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Die Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

**SARI** (Surveillance der Antibiotika Anwendungen und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen)

**NRZ** (Nationales-Resistenz-Zentrum)

Für die Niederlande steht als nationales Surveillancesystem ISIS-AR zur Verfügung. (Infectieziekten-Surveillance Informatie System-Antibiotika Resistentie) zur Verfügung.

ISIS-AR zeigt seit Jahren einen stabilen Wert von 1,2 – 1,4 %

# Multiresistente Erreger

## MRSA

- HA-MRSA  
im Krankenhaus erworbene MRSA
- CA-MRSA  
in der Allgemeinheit erworbene MRSA
- LA-MRSA  
mit Nutztieren im Zusammenhang stehend

Bei allen Varianten HA, CA und LA werden mit Hilfe moderner molekularer Typisierungsmethoden Unterscheidungen zwischen verschiedenen Stämmen innerhalb der gleichen Erregerspezies möglich, die klonale Linien genannt werden.

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Tabelle 1: Typische MRSA Genotypen in verschiedenen Reservoiren in Deutschland.

MRSA Reservoir	Klonale Linien nach MLST-Typisierung (häufige <i>spa</i> -Typen, ggf. weitere Bezeichnung)	PVL
HA-MRSA	ST22 (t005/t032), ST5/ST225 (t002/t003), ST45 (t004), ST8 (t008)	negativ
CA-MRSA	ST8 (t008, "USA300"), ST80 (t044), ST30 (t019/t021), ST1 (t127/t128, „USA400“), ST772 (t657, „Bengal Bay“)	positiv
LA-MRSA	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), selten: ST9 (t1430), ST97 (t3992), ST5 (t002)	negativ
Haustier-ass. MRSA	ST5/ST225 (t002/t003), ST22 (t005/t032), ST8 (t008), ST254 (t009), ST398 (t011)	negativ
Equine MRSA <i>Made</i>	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), ST254 (t036/t009), ST8 (t064)	negativ

Legende: MLST = Multilocus-Sequenztypisierung; *spa* = *S. aureus* Protein A (*spa*) Typisierung; PVL = Panton-Valentine Leukozidin

### HA-MRSA

im Krankenhaus erworbene MRSA wird häufig bei multimorbiden Menschen nachgewiesen.

So sind z. B. im Krankenhaus mit 76 % am häufigsten Isolate der klonalen Linie ST 22 verbreitet.



# Multiresistente Erreger

## MRSA

HA-MRSA verursacht durch seine klonalen Linien u. a. nosokomiale Infektionen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Komorbiditäten (Begleiterkrankung).

Dabei handelt es sich vor allem um postoperative Wundinfektion, Sepsis, meist Katheter-assoziiert.

Infektionen von orthopädischen oder sonstigen Implantaten. Beatmungsassoziierte Pneumonien, auch chronische schlecht heilende Wunden können mit HA-MRSA kolonisiert bzw. infiziert sein.

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Tabelle 2: Auftreten von Infektionen mit HA-MRSA in Gesundheitseinrichtungen, aufgeschlüsselt nach klinischen Disziplinen, 2009 und 2010; Datenbank NRZ für Staphylokokken, 2010.

Klinische Disziplin	Anzahl 2009	Anzahl 2010
Altenheim		
ambulant *	3	7
Chirurgie	164	168
Dermatologie	253	375
Dialyse	8	7
Gynäkologie	12	2
Herzchirurgie	8	11
HNO	1	0
Innere Medizin	1	18
ITS, allgemein	340	539
ITS, Chirurgie	301	350
ITS, Innere	24	17
ITS, Neugeborene	31	15
ITS, Neurologie	4	0
NEinatologie	12	9
Neurochirurgie	6	62
Neurologie	9	7
Onkologie	179	170
Ophthalmologie	4	14
Orthopädie	1	0
Pädiatrie	114	84
Psychiatrie	27	23
Rehabilitation	2	1
Urologie	14	5
andere	87	101
Summe	92	116
	1.697	2.101

\* ambulant: bereits bei Aufnahme bestehende Infektion

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Tabelle 1: Typische MRSA Genotypen in verschiedenen Reservoiren in Deutschland.

MRSA Reservoir	Klonale Linien nach MLST-Typisierung (häufige <i>spa</i> -Typen, ggf. weitere Bezeichnung)	PVL
HA-MRSA	ST22 (t005/t032), ST5/ST225 (t002/t003), ST45 (t004), ST8 (t008)	negativ
CA-MRSA	ST8 (t008, "USA300"), ST80 (t044), ST30 (t019/t021), ST1 (t127/t128, "USA400"), ST772 (t657, "Bengal Bay")	positiv
LA-MRSA	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), selten: ST9 (t1430), ST97 (t3992), ST5 (t002)	negativ
Haustier-ass. MRSA	ST5/ST225 (t002/t003), ST22 (t005/t032), ST8 (t008), ST254 (t009), ST398 (t011)	negativ
Equine MRSA <i>Made</i>	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), ST254 (t036/t009), ST8 (t064)	negativ

Legende: MLST = Multilocus-Sequenztypisierung; *spa* = *S. aureus* Protein A (*spa*) Typisierung; PVL = Panton-Valentine Leukozidin

### CA-MRSA

CA-MRSA klonale Linien sind in letzter Zeit international zunehmend aufgetreten und sind bei Personen, die keinen vorausgegangenen Krankenhausaufenthalt und keine der üblichen Risikofaktoren aufweisen, nachgewiesen.

# Multiresistente Erreger

## MRSA

CA-MRSA klonale Linien verursachen schwere eitrige Hautinfektionen (Abszesse, Karbunkel, Wundinfektionen).

Werden CA-MRSA Kolonisierte in Krankenhäusern aufgenommen, können sie nosokomial übertragen werden, wobei nicht nur Patienten mit den bekannten Risikofaktoren betroffen sein können sondern auch junge, sonst nicht kranke Personen, z. B. Personal!

# Multiresistente Erreger

## MRSA

CA-MRSA sind molekularbiologisch von HA-MRSA verschieden und bilden oft das Exotoxin PVL = Panton-Valentine-Leukozidin. Dieses Toxin zerstört Granulozyten und Makrophagen. Somit verhindert das PVL-Toxin, dass die Bakterien phagozytiert bzw. abgetötet werden.

In einer Studie aus den Südstaaten der USA war CA-MRSA mit 50 % aller ambulant erworbenen eitrigen Hautinfektionen durch Staph.-aureus verantwortlich.

Sie betrafen Neugeborene und Verbrennungs-Intensivstationen und wurden von den PVL-positiven CA-MRSA der klonalen Linien St 5, St 22, St 30 und St 80 verursacht. In Deutschland Nachweise ab 2002.

Nach wie vor werden CA-MRSA hauptsächlich im familiären Umfeld und sozialen Gruppen mit engem Kontakt und Aufenthalt in Endemiegebieten erworben.

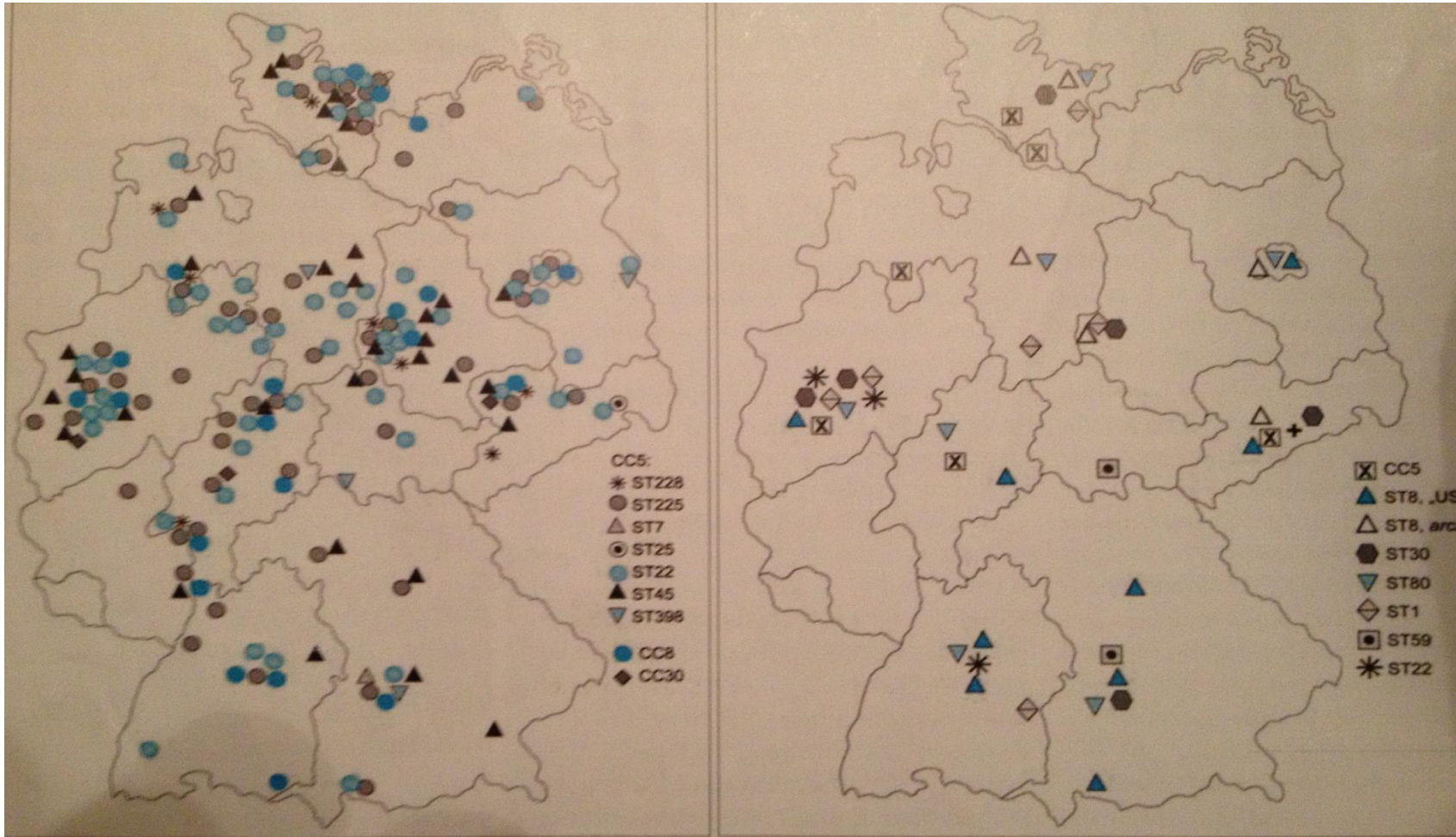
**Der Mensch reist und der Erreger reist mit!**

# Multiresistente Erreger

## MRSA

	HA-MRSA	CA-MRSA
Panton-Valentine Leukozidin PVL	negativ	positiv
Vorkommen und Patientenpopulation	Med. Einrichtungen, bei multimorbiden Patienten und bei Patienten mit Begleiterkrankungen	Außerhalb von med. Einrichtungen, junge und gesunde Menschen
Wichtigste Infektionen	Postoperative Wundinfektion, Beatmungsassoziierte Pneumonien, Katheter – assoziierte Sepsis	Rezidivierende Haut- und Weichteilinfektion
Übertragung Ausbrüche	Nosokomiale Transmission, Ausbrüche in Hochrisikopopulationen	Nach wie vor in familiären Umfeld, sozialen Gruppen mit engem Kontakt

# Multiresistente Erreger MRSA



# Multiresistente Erreger

## MRSA

Tabelle 1: Typische MRSA Genotypen in verschiedenen Reservoiren in Deutschland.

MRSA Reservoir	Klonale Linien nach MLST-Typisierung (häufige <i>spa</i> -Typen, ggf. weitere Bezeichnung)	PVL
HA-MRSA	ST22 (t005/t032), ST5/ST225 (t002/t003), ST45 (t004), ST8 (t008)	negativ
CA-MRSA	ST8 (t008, "USA300"), ST80 (t044), ST30 (t019/t021), ST1 (t127/t128, "USA400"), ST772 (t657, "Bengal Bay")	positiv
LA-MRSA	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), selten: ST9 (t1430), ST97 (t3992), ST5 (t002)	negativ
Haustier-ass. MRSA	ST5/ST225 (t002/t003), ST22 (t005/t032), ST8 (t008), ST254 (t009), ST398 (t011)	negativ
Equine MRSA <i>Made</i>	ST398 (t011, t034, t108, t1451, t567), ST254 (t036/t009), ST8 (t064)	negativ

Legende: MLST = Multilocus-Sequenztypisierung; *spa* = *S. aureus* Protein A (*spa*) Typisierung; PVL = Pantone-Valentine Leukozidin

### LA-MRSA



# Multiresistente Erreger

## MRSA

Etwas anders stellt sich die Situation bei mit der Landwirtschaft assoziierten LA-MRSA dar.

LA-MRSA findet man heute in Deutschland auf ca. 50 -70 % der schweinehaltenden Betriebe und auch in Beständen von Legehennen 1,4 %, Masthähnchen 0,7 % , Milchkühen 4,1 % und Mastkälbern 35,1 %.

Bei etwa 77-86 % der Landwirte und 45 % der Tierärzte, die in diesen Anlagen tätig sind, findet sich ebenfalls eine nasale Besiedlung mit LA-MRSA. Bei Familienangehörigen, die auf dem gleichen Hof leben, ist dies zu 4-5 % der Fall.

# Multiresistente Erreger MRSA

Tabelle 7 b: Nachweise von LA-MRSA bei Menschen und Schweinen aus alternativen Haltungsförmern sowie bei Jägern und Wildschweinen, Pilotstudie; Datenbank NRZ für Staphylokokken, 2010.

Anzahl Farmen	Menschen mit Exposition	Tiere
16 Privathalter	18 Exponierte, kein MRSA	30 Schweine, kein MRSA
24 Farmen von NEULAND e.V.	58 Exponierte, 1 MRSA	176 Schweine, kein MRSA
4 Jagdgebiete in Deutschland	50 Jäger, kein MRSA	119 Wildschweine, kein MRSA

# Multiresistente Erreger

## MRSA

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zur Verfügung gestellt worden.

Insgesamt sind im Jahr 2011 rund 1.734 Tonnen Antibiotika von Pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte in Deutschland abgegeben worden.  
Zur Zeit rückläufig auf 1.238 Tonnen.

Seit der 1. Erfassung der Abgabemenge 2011, zeigt die Abgabe von Fluorchinolonen eine 50 %tige Zunahme. Zur Zeit 12t Fluorchinolone und 4t Cephalosporine

Weitere Info = Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL (<http://www.bvl.bund.de/>).

# Multiresistente Erreger

## VRE

VRE-Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken sind Bestandteil der Darmflora von Mensch und Tier und können wie andere Florabestandteile im Zusammenhang mit invasiven med. Maßnahmen infektionserzeugend in Erscheinung treten.

Die Gattung enthält ca. 40 Spezies. Für die Medizin wichtiger Spezies sind *Enterococcus-faecalis* und *Enterococcus-faecium*.

# Multiresistente Erreger VRE

Am häufigsten sind Harnwegsinfektionen;  
Atemwegsinfektionen vor allem bei Intensivpatienten.

Beim Umgang mit Fäkalien und Urin sind Kontaminationen  
am wahrscheinlichsten.

# Multiresistente Erreger ESBL-bildende 3-MRGN

Extended-Spectrum Beta-Lactamase bildene Bakterien

3-MRGN: Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen

Die Enzyme sind in der Lage, Antibiotika schon im Vorfeld d. h. vor Zellkontakt zu zerstören und somit wirkungslos zu machen.

Träger dieser Resistenzeigenschaft sind vor allem gramnegative Darmbakterien wie z. B. E.coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Enterobacter, Salmonella-Arten, auch hochresistente Pseudomonasstämmen.

# Multiresistente Erreger ESBL-bildende 3-MRGN

Auf unbelebten Flächen bleiben sie mindestens 12 Stunden bis zu mehreren Wochen infektionstüchtig.  
Eine Vermehrung findet auf Grund der fehlenden Nährstoffe nicht statt.

Bei E.coli und Klebsiella ist die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation -eine wichtige Gruppe von breit wirksamen Antibiotika- bereits auf über 10 % gestiegen.

**Infektionsquelle:** Ist der infizierte Patient. Der kulturelle Nachweis erfolgt aus dem Stuhl, Urin und der anogenitalen Region.

# Multiresistente Erreger

## ESBL-bildende 3-MRGN

**Übertragung:** Erfolgt über direkten und indirekten Kontakt mit Stuhl, Urin, infizierten Wunden und erregerhaltigen Sekreten, kontaminierten Flächen in der patientennahen Umgebung, vor allem die Spültaste und die Brille der Toiletten, Gegenständen z. B. Steckbecken, Hände des Klinikpersonals, vor allem in Ausbruchssituationen, transurethralen Kathetern, Ultraschallgel, Seifen von Patienten, u. a.

Beim Umgang mit Fäkalien und Urin sind Kontaminationen am wahrscheinlichsten.



# Multiresistente Erreger Acinetobacter



Die Acinetobacter Gruppe enthält 32 Spezies, von denen vor allem Acinetobacter-baumannii bisher als multi- und panresistenter Keim aufgefallen ist und zählt heutzutage zu den resistentesten klinisch bedeutsamen nosokomialen Infektionserregern.

# Multiresistente Erreger Acinetobacter

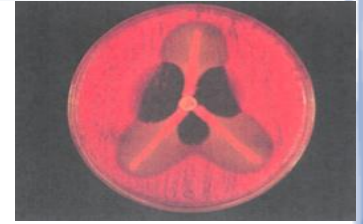


Acinetobacter Bakterien sind Umweltkeime die auf Pflanzen und im Erdreich zu finden sind.

Sie gehören nicht zur menschlichen Flora, besiedeln aber ähnlich wie Staph.-aureus häufig Haut- und Schleimhäute von Mensch und Tier.

Am Häufigsten sind Wundinfektionen, Infektionen der Atemwege besonders bei beatmeten Intensivpatienten mit hoher Letalität.

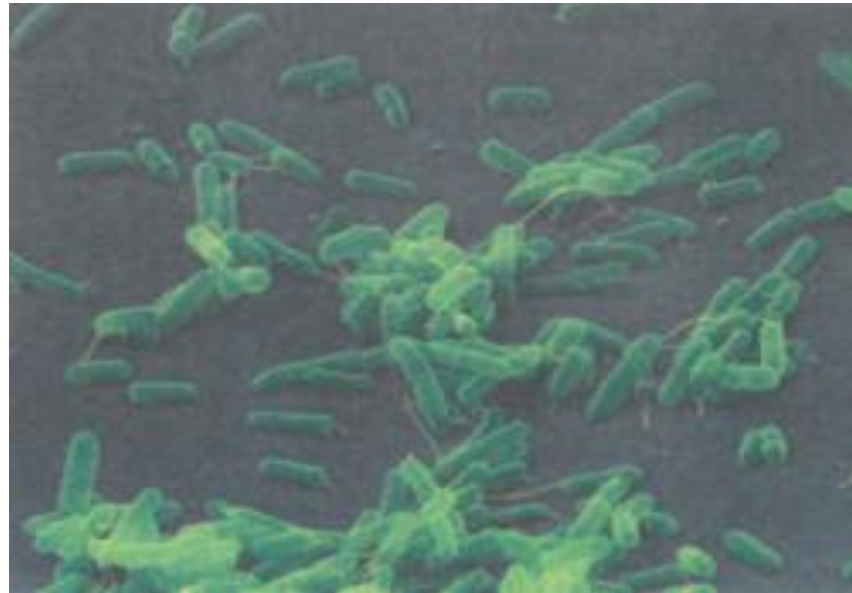
# Multiresistente Erreger Acinetobacter



Im Rahmen von Ausbrüchen werden Isolierungs- und Barrieremaßnahmen bis hin zur Schließung von Stationen für Neuaufnahmen eingesetzt. Ausbrüche durch *A.-baumanii* führen häufiger als andere bakterielle Infektionen dazu, dass Stationen für Neuaufnahmen geschlossen werden, um erweiterte Desinfektionsmaßnahmen durchführen zu können.

Dr. Silvia Fanghänel, Bergmannstrost Halle  
[silvia.fanghaenel@bergmannstrost.com](mailto:silvia.fanghaenel@bergmannstrost.com)

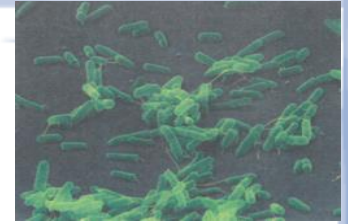
# Multiresistente Erreger Pseudomonaden



Alle Pseudomonaden kommen in der Natur weitverbreitet vor. Man findet sie regelmäßig im Erdboden in Oberflächengewässern und auf Pflanzen sowie in fast allen wasserführenden Systemen.

Unter dem Mikroskop zeigen sie sich als gramnegative Stäbchenbakterien mit lophotricher Begeißelung.

# Multiresistente Erreger Pseudomonaden



Sie verfügen dann über ESBL und Effluxpumpen, mit denen sie Antibiotika wieder aus der Zelle werfen. So entstehen panresistente Varianten die gegen alle gängigen Antibiotika resistent sind.

Im Krankenhaus treten hauptsächlich Infektionen der Atemwege bei beatmeten Patienten auf. Bei panresistenten Varianten sind diese Infektionen mit hoher Letalität verbunden.

Zur Verhütung kommen vor allem expositionsprophylaktische Maßnahmen in Betracht unter den die Desinfektion sowie weitere hygienische Maßnahmen im Vordergrund stehen.

# Weitergabe der Resistenz

Bei den MRSA-Bakterien ist die genetische Information auf dem Chromosom des Bakteriums kodiert. Dieses Chromosom mit dem enthaltenen Resistenzgen wird bei jeder Vermehrung (Teilung) an die Tochtergeneration weitergegeben → vertikaler Gentransfer.

Bei ESBL-Bildnern ist die Eigenschaft der Resistenzweitergabe auf einem Plasmid kodiert und kann viel leichter zwischen Bakterien ausgetauscht werden → horizontaler Gentransfer.

Die Übertragung der Resistenzgene von einem Bakterium auf ein anderes wird „Konjugation“ genannt. Diese Art der Weitergabe von Resistenzgenen ist innerhalb der Enterobakterien nicht an Speziesgrenzen gebunden, d. h. eine Resistenzübertragung von z. B. E.coli auf Klebsiella oder Klebsiella auf Salmonella-Arten und umgekehrt ist möglich. Eine Teilung muss dafür nicht abgewartet werden.

# Neue Verfahren zur Erkennung von MRSA

1. Multiplex-PCR-Test
2. Lab-on-a Chip System
3. Gesamtsystem

Hochschule Bremerhaven  
[www.hs-bremerhaven.de](http://www.hs-bremerhaven.de)

# Was machen die Holländer anders?

Auf Grund der niederländischen Strategie der vier Säulen:

- Diagnostik Screening
- kontrollierter Antibiotikaeinsatz
- Kontrolle der Hygienerichtlinien
- ambulante Weiterbehandlung

Die Hygienerichtlinien sind in beiden Ländern die selben

Auf niederländischen Intensivstationen beträgt der Personalschlüssel 1 zu 1,2 in Deutschland 1 zu 3,4.



# Was machen die Holländer anders?

Tabelle 1: Strukturelle Unterschiede zwischen Deutschland und den Niederlanden.

	Niederlande	Deutschland
Einwohner	17 Mio	82 Mio
Akutkrankenhäuser	115	2036
Universitätskliniken (× Mio Einwohner)	8 (2)	36 (2,3)
Krankenhausbetten/1000 Einw.	2,6	6,2
Stat. Patienten pro 100 Einwohner pro Jahr	9,8	21
Mikrobiologische Laboratorien	60	270 (?)
Monovalente Fachärzte für Medizinische Mikrobiologie u. Krankenhaushygiene	- 240 - 1,5 pro 100.000 Einw. - 2 pro KH	- 566 - 0,7 pro 100.000 Einw. - 0,3 pro KH
KH mit hauptamtlichem Krankenhaushygieniker	92 %	5-10 %

Für die Hygienekontrolle ist eine unabhängige Inspectie-voor Gezondeheidszorg (IGZ) zuständig, eine Gewerbeaufsicht für Krankenhäuser die dem Gesundheitsministerium angeordnet aber nicht unterstellt ist und auch vor hohen Strafgeldern und Schließung von Krankenhäusern nicht zurückschreckt. Die IGZ informiert die Öffentlichkeit umgehend über Verfehlungen der Krankenhäuser und schafft so Transparenz.