

# Resistenzmechanismen multiresistenter, gramnegativer Erreger und Einhaltung der Meldepflicht bei MRGN

Dr. Miriam Korte-Berwanger  
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger  
Medizinische Mikrobiologie  
Ruhr-Universität Bochum

# Warum ist die MRGN-Klassifikation so kompliziert?

**MRSA**

**Gramnegative Spezies**

*S. aureus*

**1 Spezies**

## MRSA

## Gramnegative Spezies

*mecA*

**1 Resistenz-  
mechanismus\***

**\* seit Kurzem zwei (*mecC*)**

*mecC*

## MRSA

*S. aureus*

**1 Spezies**

## Gramnegative Spezies

*E. coli*

*E. aerogenes*

*K. pneumoniae*

*P. mirabilis*

*A. pittii*

*S. marcescens*

**>10 Spezies**

*P. aeruginosa*

*K. oxytoca*

*E. cloacae*

*A. baumannii*

*C. freundii*

## MRSA

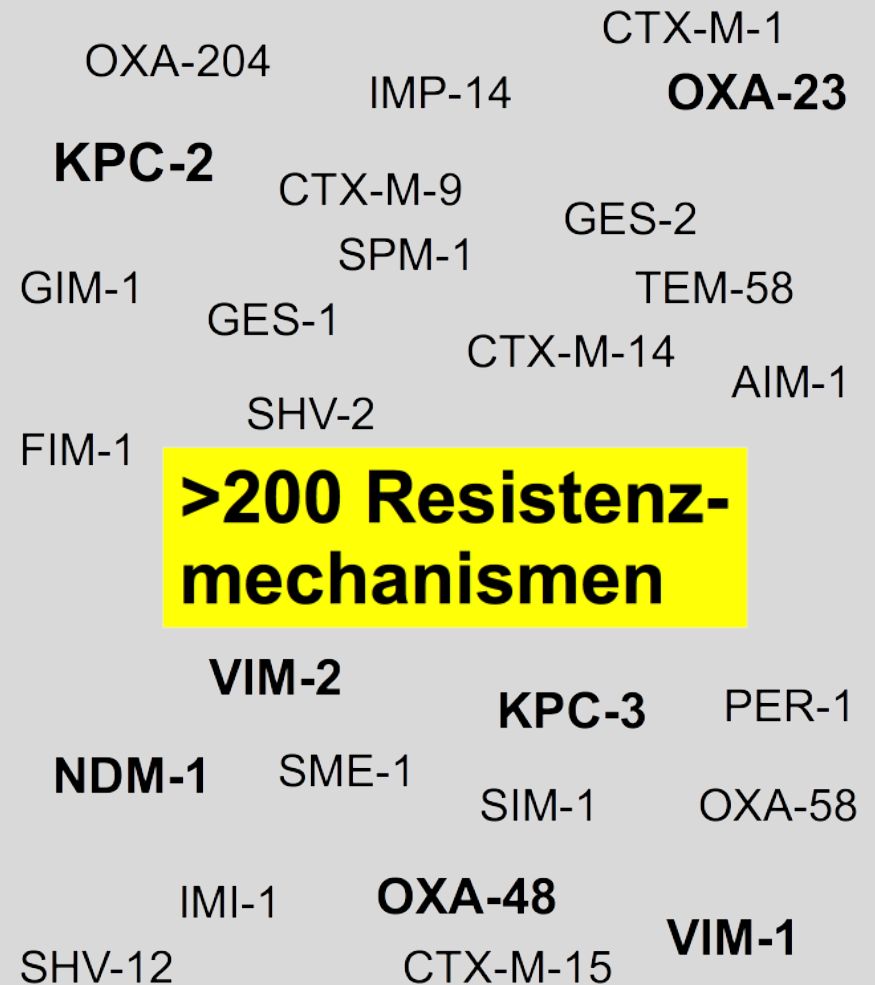
*mecA*

**1 Resistenz-  
mechanismus\***

**\* seit Kurzem zwei (*mecC*)**

*mecC*

## Gramnegative Spezies



**Tab. 2** Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		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	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	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

<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)

## 3MRGN Phänotyp

**Kombination** aus  
**Fluorchinolon-Resistenz**  
(Mutationen in Topoisimerase IV Genen)

**Und**

**Cephalosporin-Resistenz**  
durch **ESBL** und/oder **AmpC**



## 4MRGN Phänotyp

**Kombination** aus  
**Fluorchinolon-Resistenz**  
(Mutationen in Topoisimerase IV Genen)

**Und**

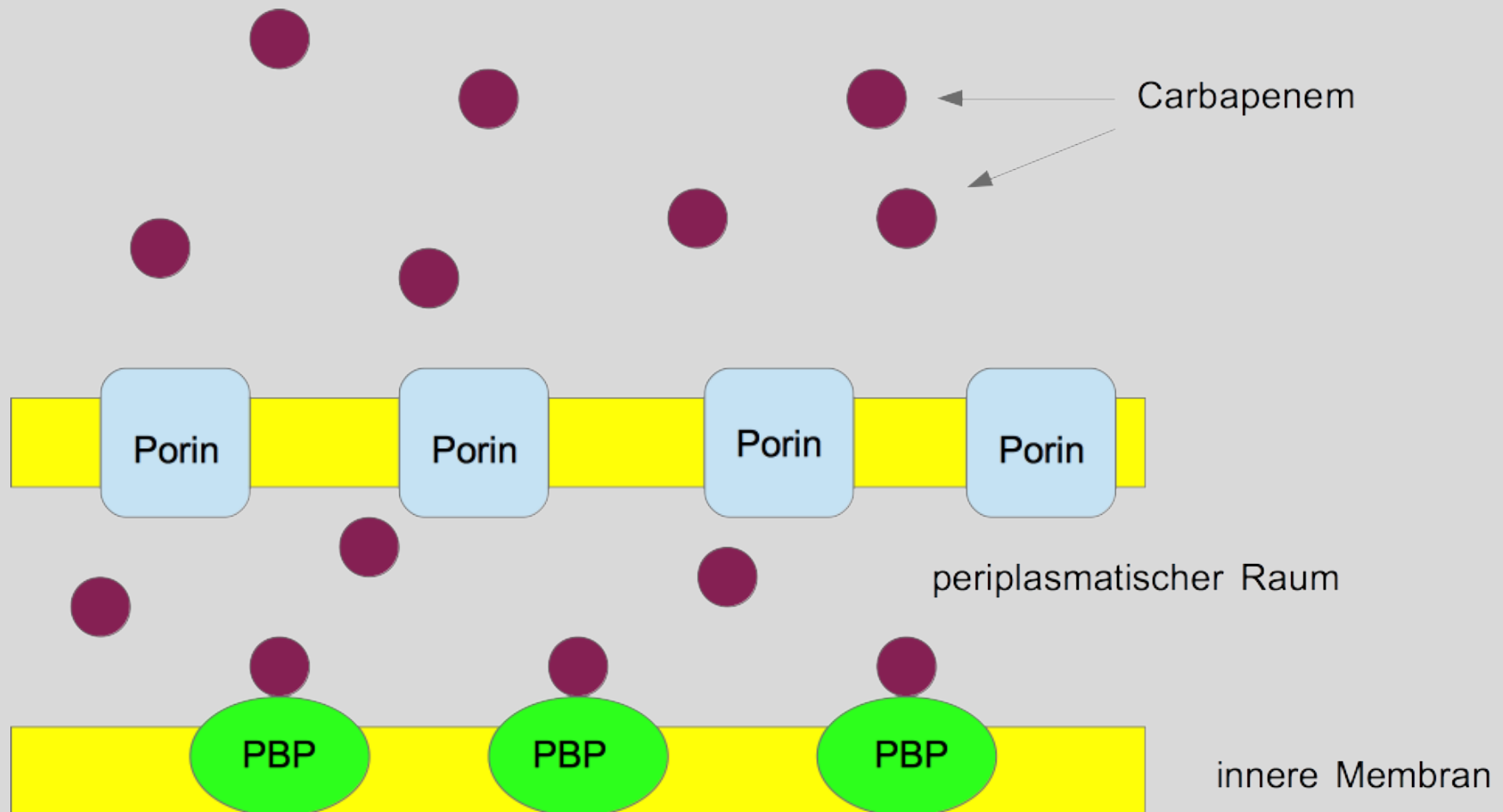
**Carbapenemresistenz** durch

**Cephalosporin-Resistenz**                      oder                      **Carbapenemase**  
durch **ESBL** und/oder **AmpC**

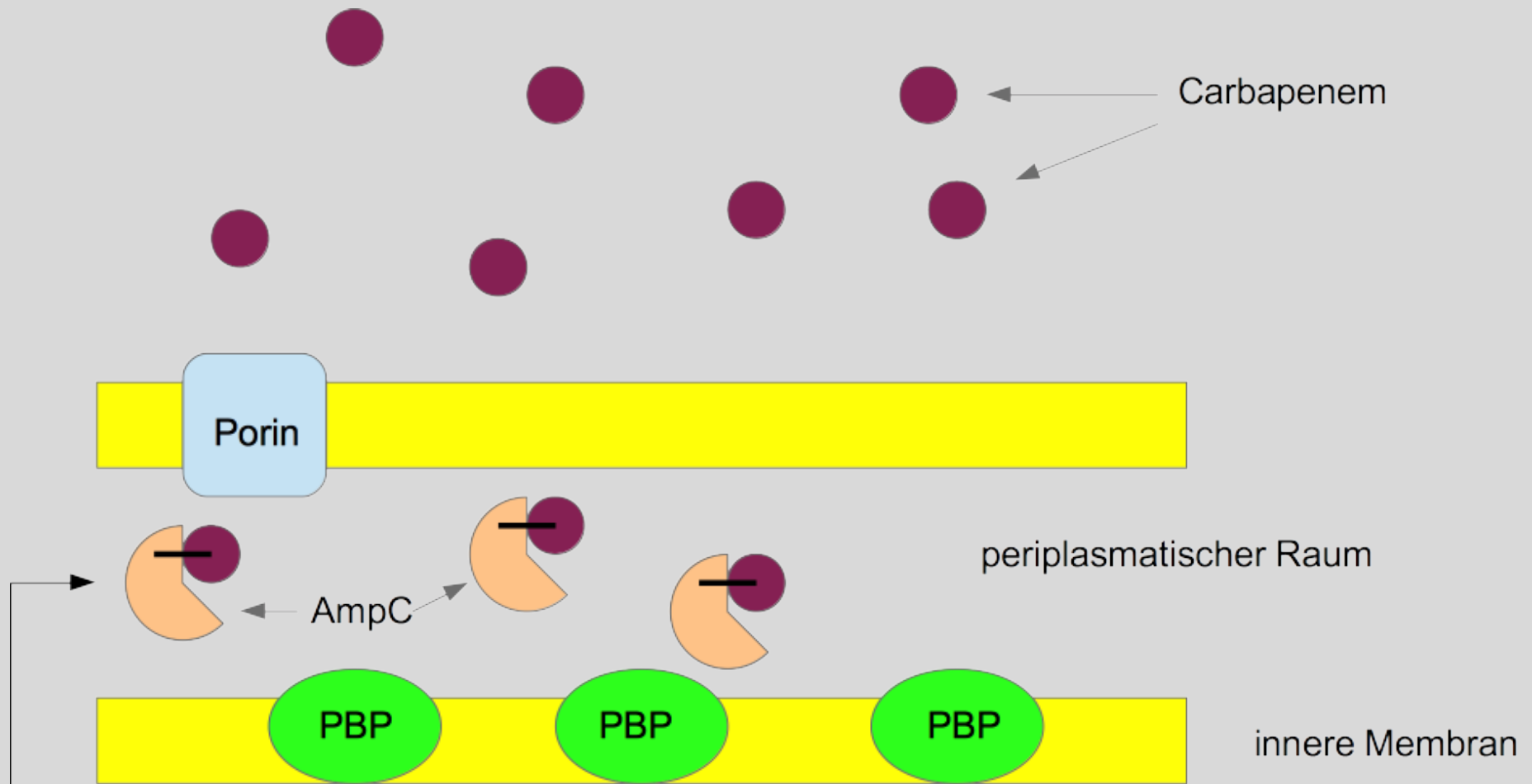
**+**

**Porinverlust**

## Carbapeneme gelangen durch Porine an ihren Wirkort

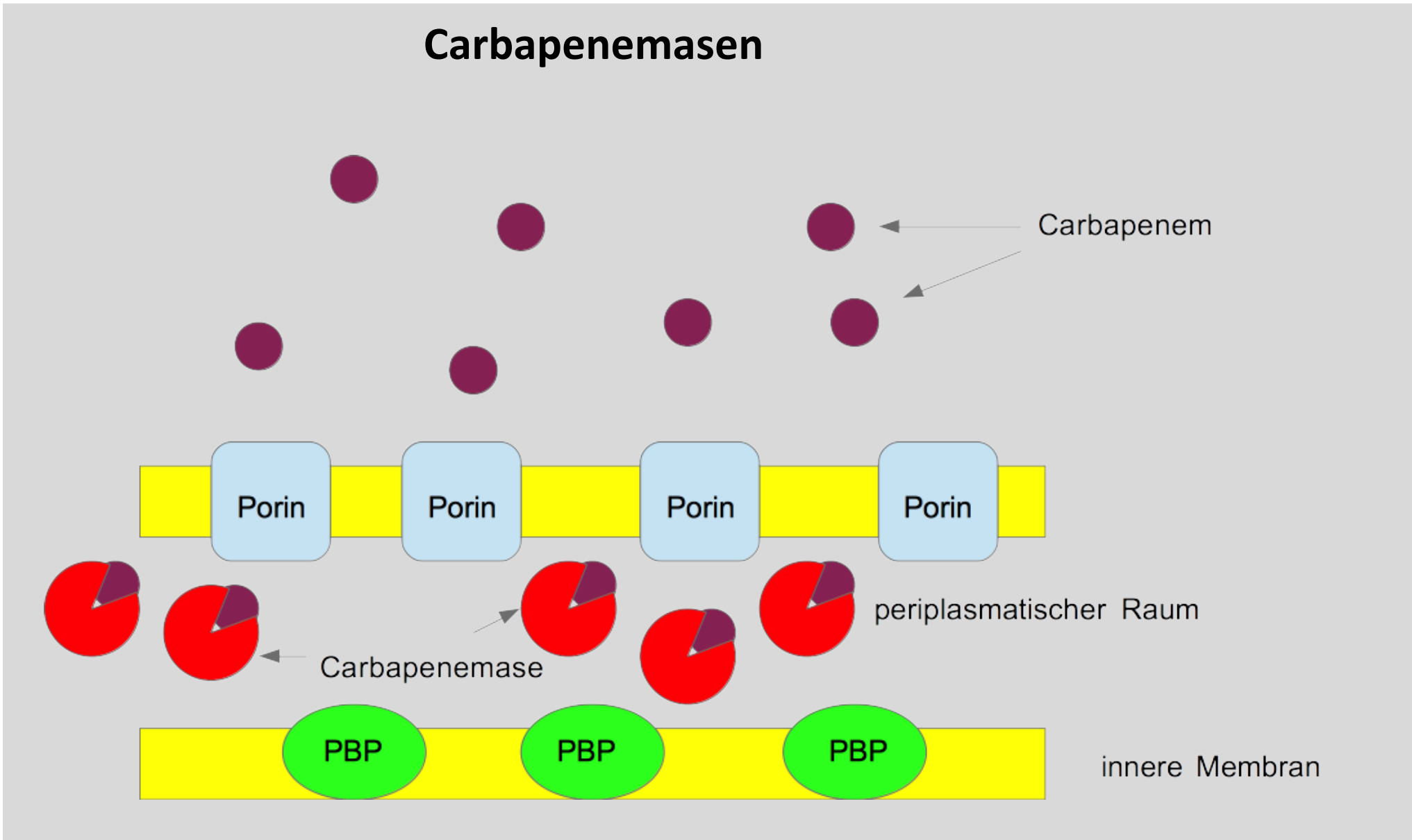


## Porinverlust + ESBL/AmpC -> Carbapenemresistenz

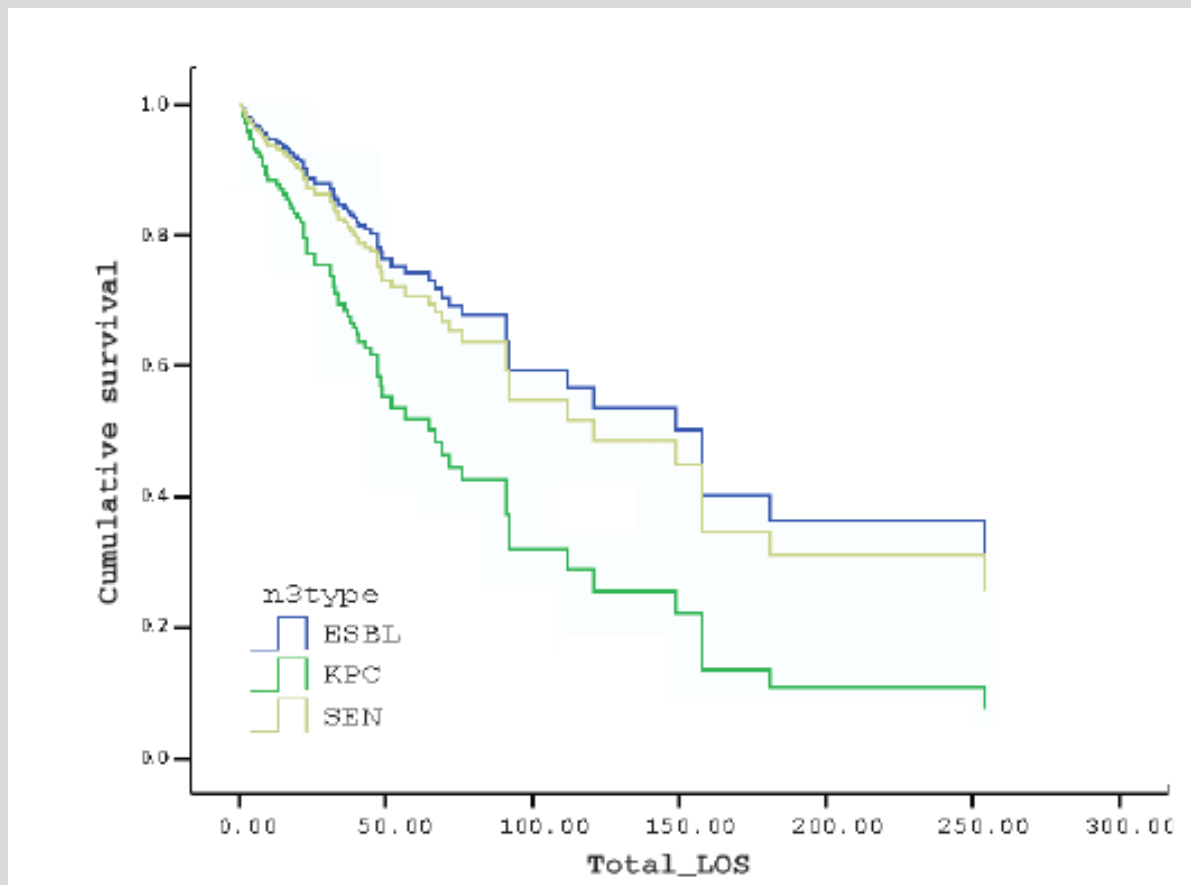


„antibiotic trapping“ (Goessens et al, AAC 2013; 57: 3941-3949)

# Carbapenemasen

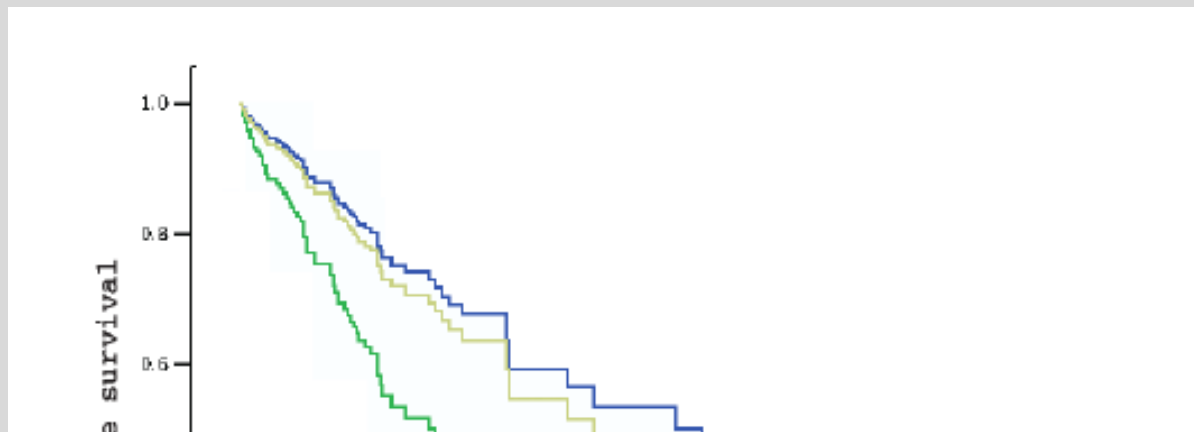


## Bakteriämie mit *K. pneumoniae* (Carbapenem-resistent)



Signifikant erhöhte  
Letalität

## Bakteriämie mit *K. pneumoniae* (Carbapenem-resistent)

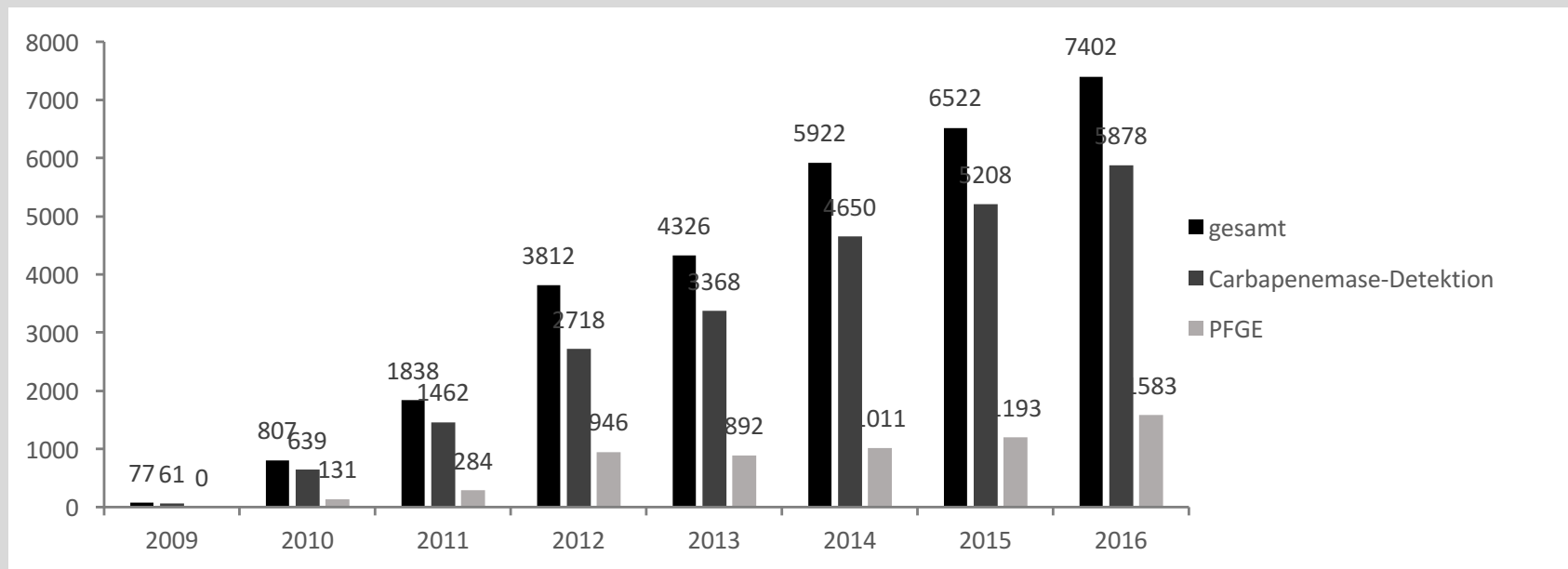


Signifikant erhöhte  
Letalität

wahrscheinlichste Ursache:

- 1) initiale Therapie mit resistentem Antibiotikum
- 2) gezielte Therapie kann nur mit minderwertigen Antibiotika durchgeführt werden

## Einsendungen an das NRZ



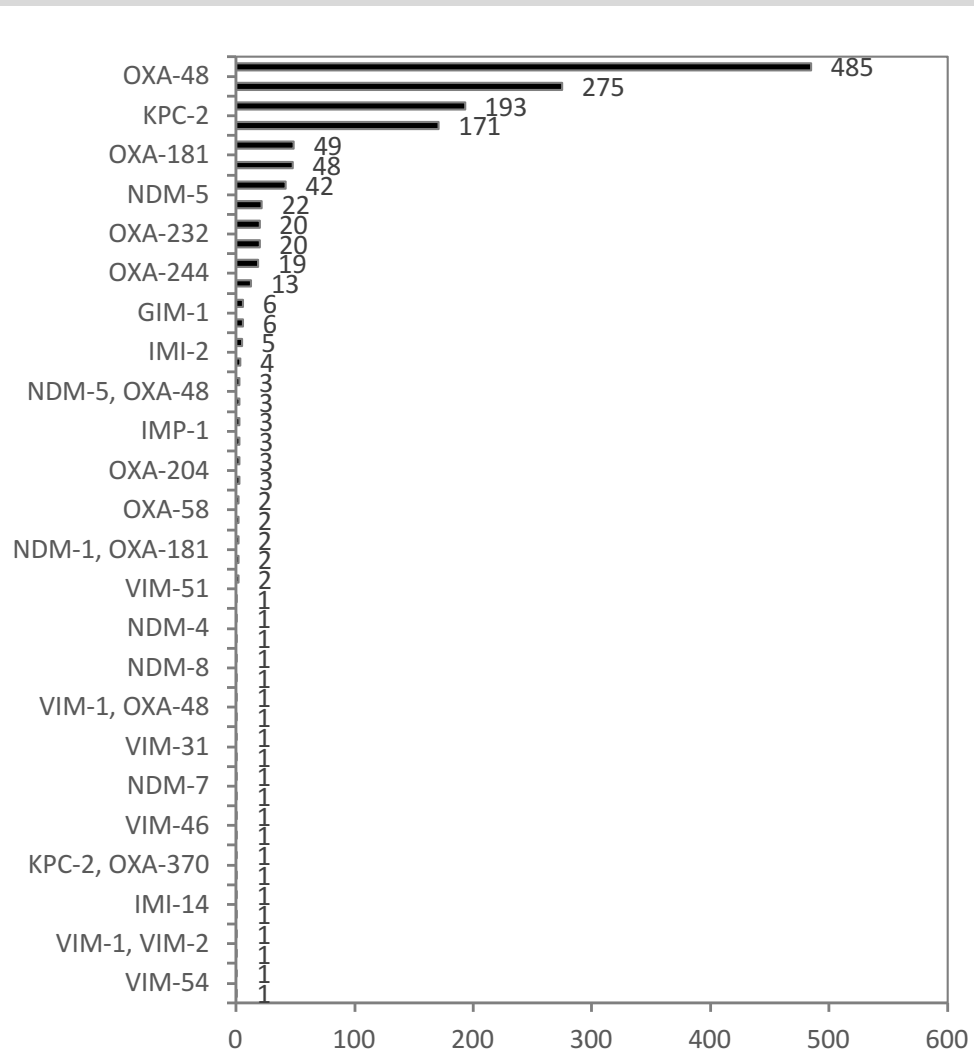
Carbapenemase bei 2262 Isolaten

## Häufigkeit der Carbapenemase in einzelnen Spezies

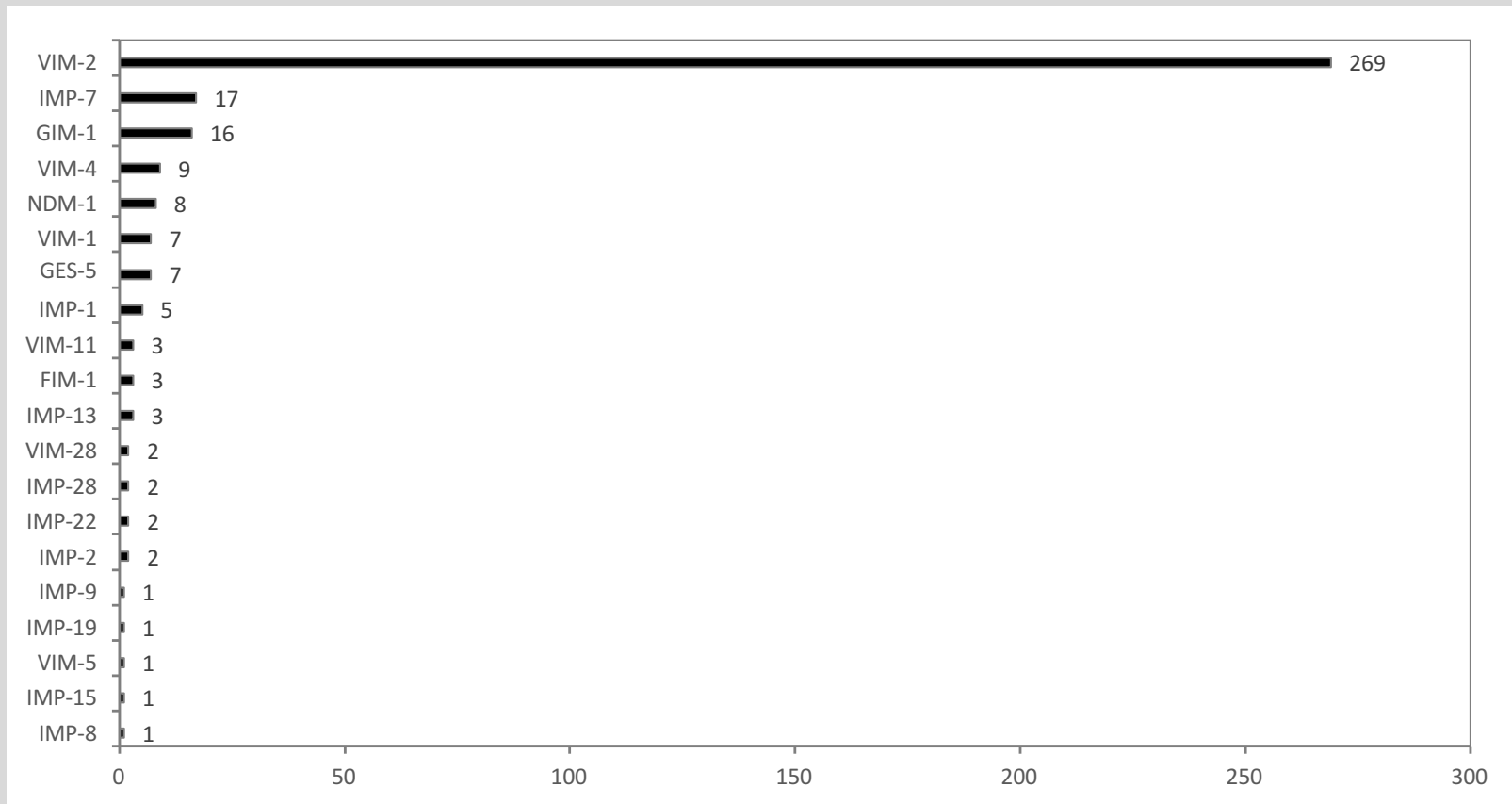
	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
Enterobacteriaceae	3215	1427 (44,4 %)
<i>E. coli</i>	572	306 (53,5 %)
<i>K. pneumoniae</i>	1317	670 (50,9 %)
<i>E. cloacae</i>	531	201 (37,9 %)
<i>E. aerogenes</i>	256	6 (2,3 %)
andere Enterobacteriaceae	539	244 (45,3 %)
<i>P. aeruginosa</i>	1460	360 (24,7 %)
<i>A. baumannii</i>	459	431 (93,9 %)



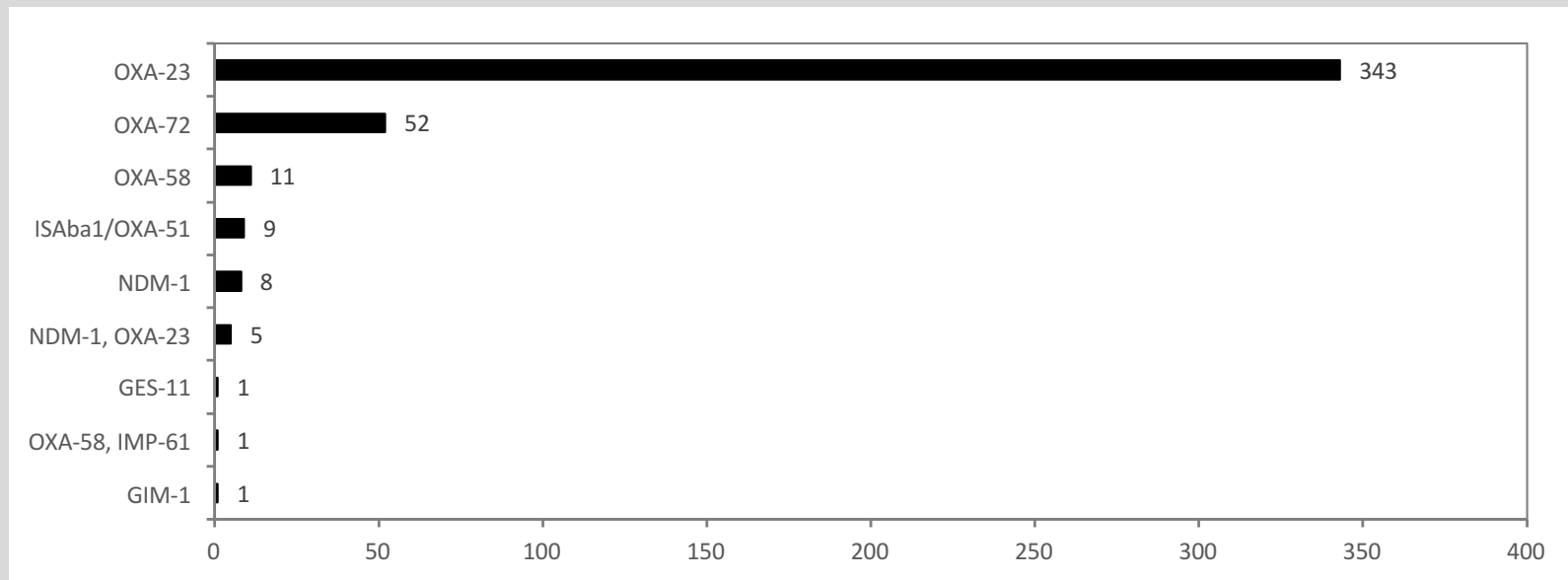
## Carbapenemasen bei Enterobacteriaceae



## Carbapenemasen bei *Pseudomonas aeruginosa*



## Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii* Gruppe



## Meldepflicht

- Seit 1. Mai 2016
- Infektion oder Kolonisation
- *Enterobacteriaceae* mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder Nachweis einer Carbapenemase
- Ausnahme: isolierte Imipenem-Nichtempfindlichkeit bei *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens*
- *E. coli* und *K.pneumoniae*: Nichtempfindlichkeit gegen Imipenem, Meropenem oder Ertapenem
- *Acinetobacter* spp. mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder Nachweis einer Carbapenemase

## Meldepflicht

- Keine Meldepflicht für *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit oder Nachweis einer Carbapenemase
- Wir empfehlen die Meldung von *Pseudomonas aeruginosa* mit Carbapenemasenachweis  
(nach §7 Abs. 2 IfSG sind in §7 nicht genannte Krankheitserreger zu melden, deren örtliche und zeitliche Häufung auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist)

## *Klebsiella pneumoniae*

	MHK	Kategorie
Ampicillin	>16	R
Piperacillin	>64	R
Piperacillin/Tazobactam	>64	R
Cefuroxim	16	R
Cefotaxim	<=1	S
Ceftazidim	<=1	S
Ertapenem	2	R
Imipenem	2	S
Meropenem	2	S
Ciprofloxacin	<=0,25	S

**MRGN-Klassifikation???**

**Meldepflicht???**

**OXA-48 Nachweis -> 4MRGN  
Egal wie sensibel das Isolat ist**

## *E. coli* aus einer Blutkultur

	Hemmhof (mm)	Kategorie
Cefotaxim	25	S
Ceftazidim	23	S
Ertapenem	21	R
Imipenem	22	S
Meropenem	25	S

	Hemmhof (mm)	Kategorie
Cefotaxim	14	R
Ceftazidim	20	I
Ertapenem	6	R
Imipenem	12	R
Meropenem	11	R

Jedes *Enterobacteriaceae*-Isolat mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen ist verdächtig.



## Take-home message

- Die Zahl der Carbapenem-minderempfindlichen Isolate steigt
- Die Zahl der Carbapenemaseproduzenten steigt
- Die Testung von Ertapenem wird ausdrücklich empfohlen
- Carbapenemaseproduzenten dürfen nicht übersehen werden

## Vielen Dank

Prof. Gatermann  
Dr. Niels Pfennigwerth  
Dr. Agnes Anders

allen einsendenden Laboren

Anja Kaminski  
Susanne Friedrich  
Doris Jaromin  
Anke Albrecht  
Marion Schmidt  
Brigitte Hemmerle  
Nadine Frey  
Svenja Hirle

Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit