

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

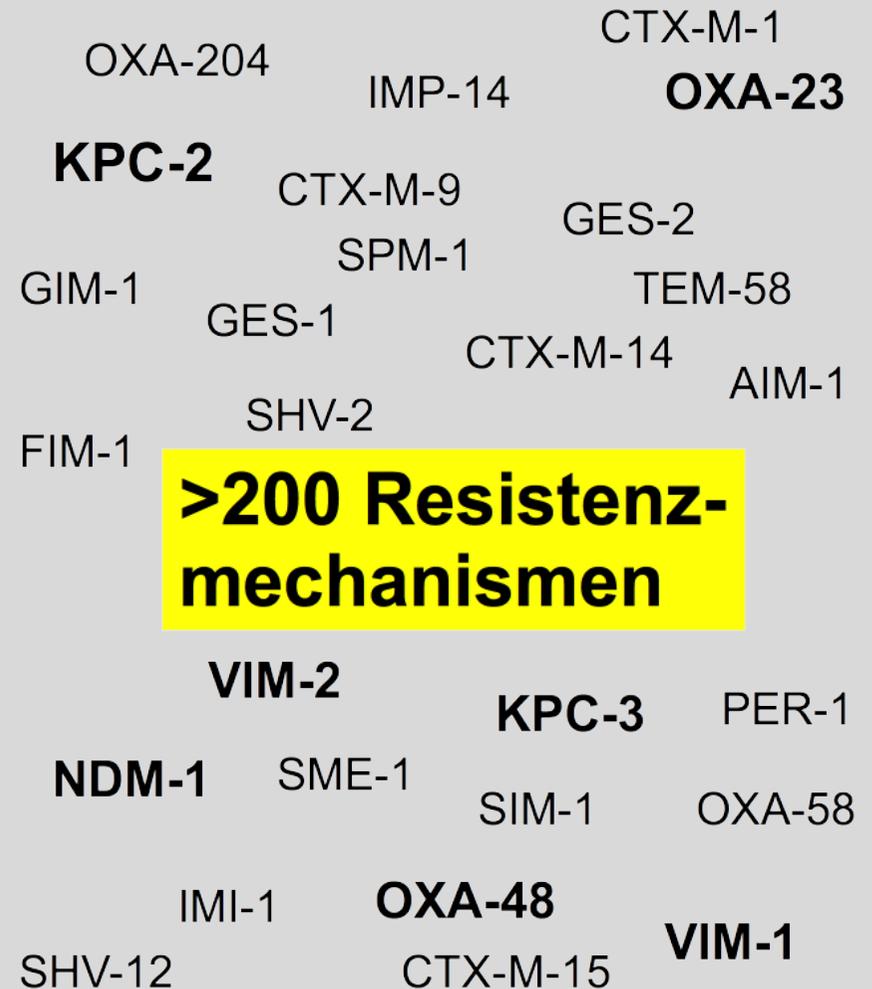
mecA

**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 ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
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

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 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

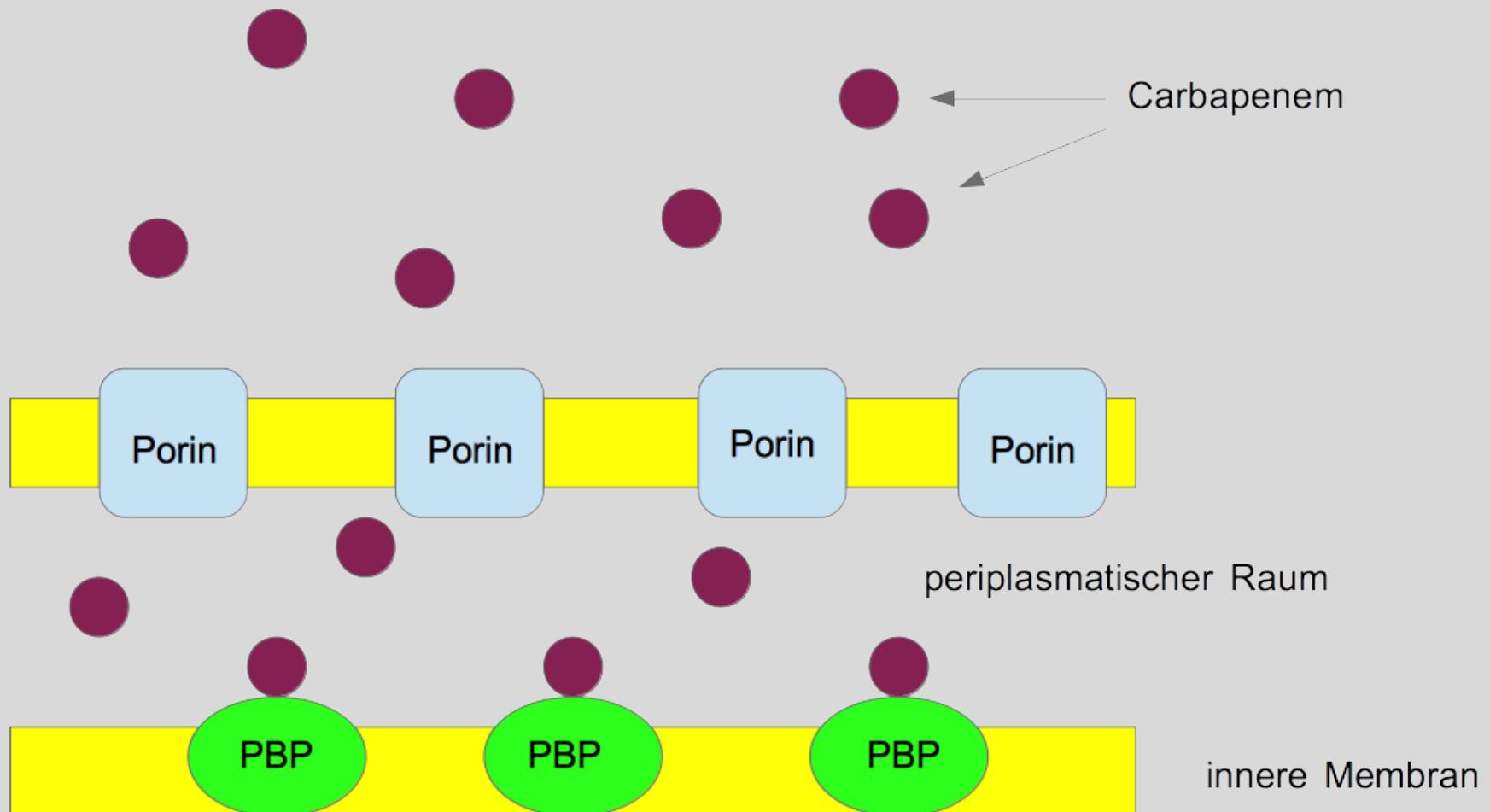
Carbapenemresistenz durch

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

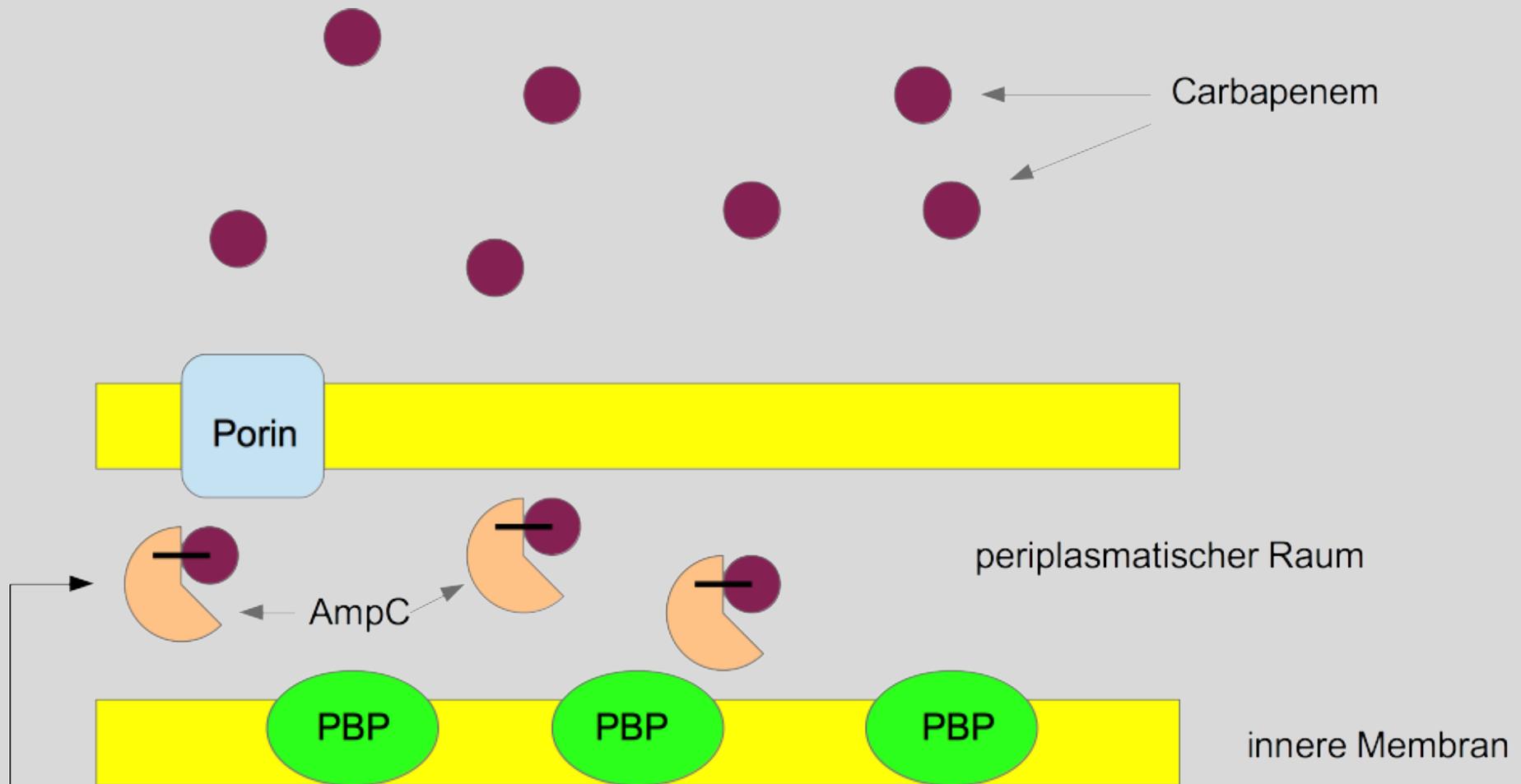
+

Porinverlust

Carbapeneme gelangen durch Porine an ihren Wirkort

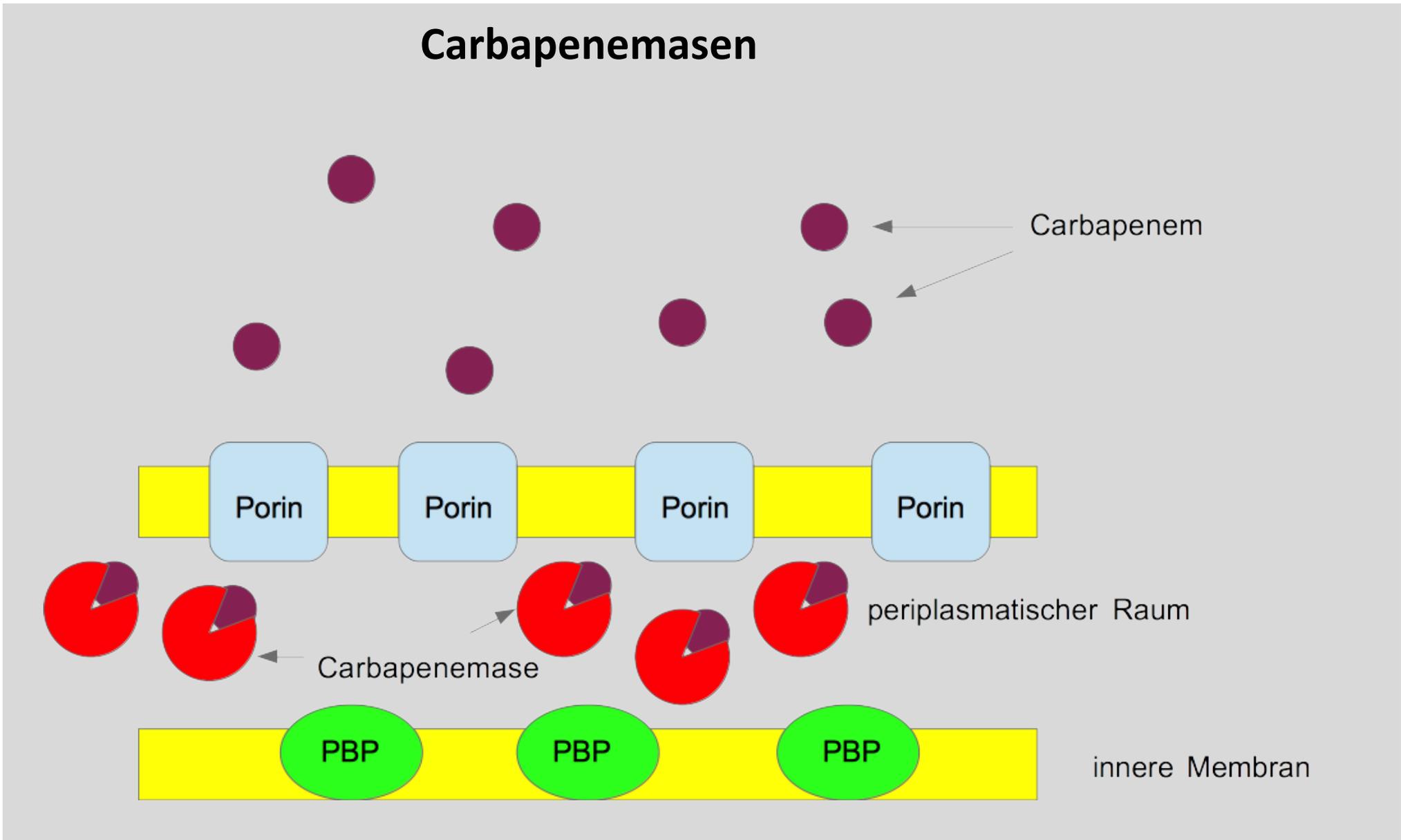


Porinverlust + ESBL/AmpC -> Carbapenemresistenz

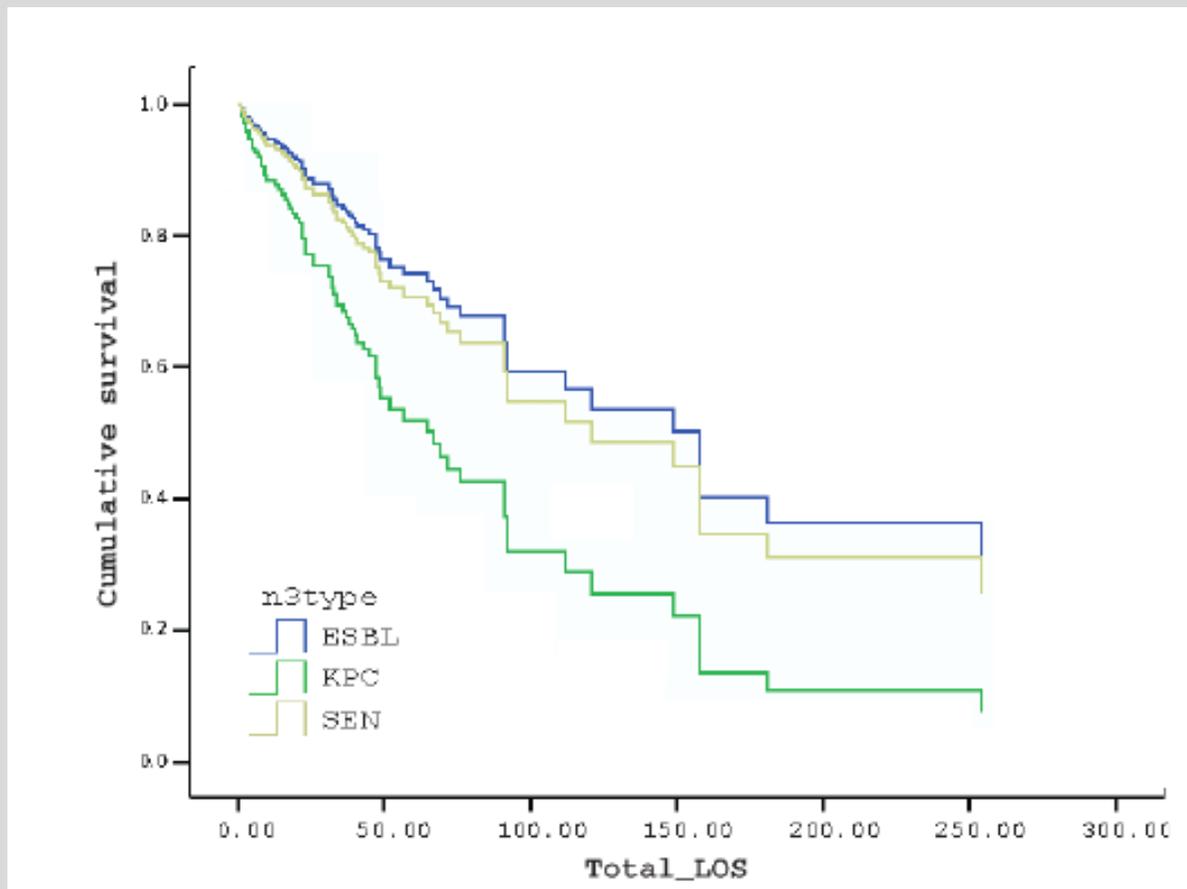


„antibiotic trapping“ (Goessens et al, AAC 2013; 57: 3941-3949)

Carbapenemasen

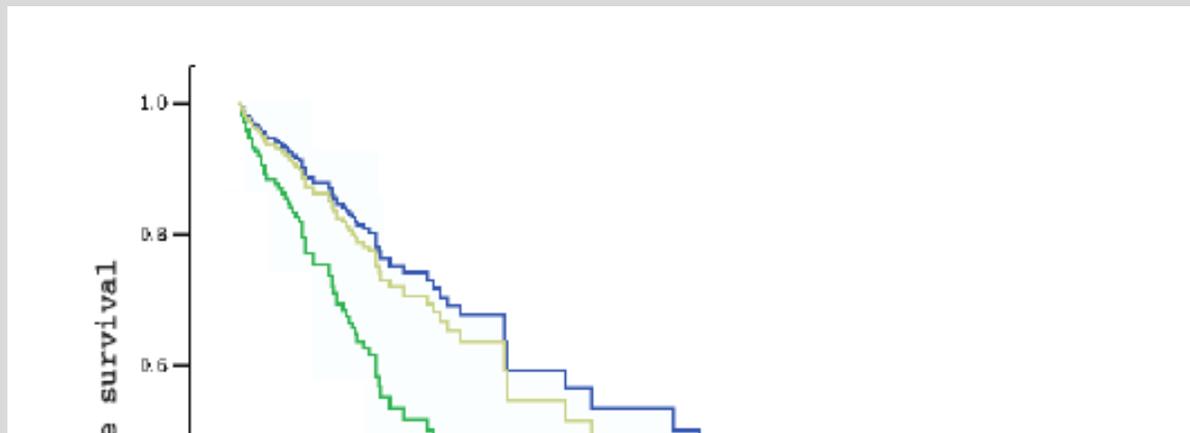


Bakteriämie mit *K. pneumoniae* (Carbapenem-resistent)



Signifikant erhöhte
Letalität

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

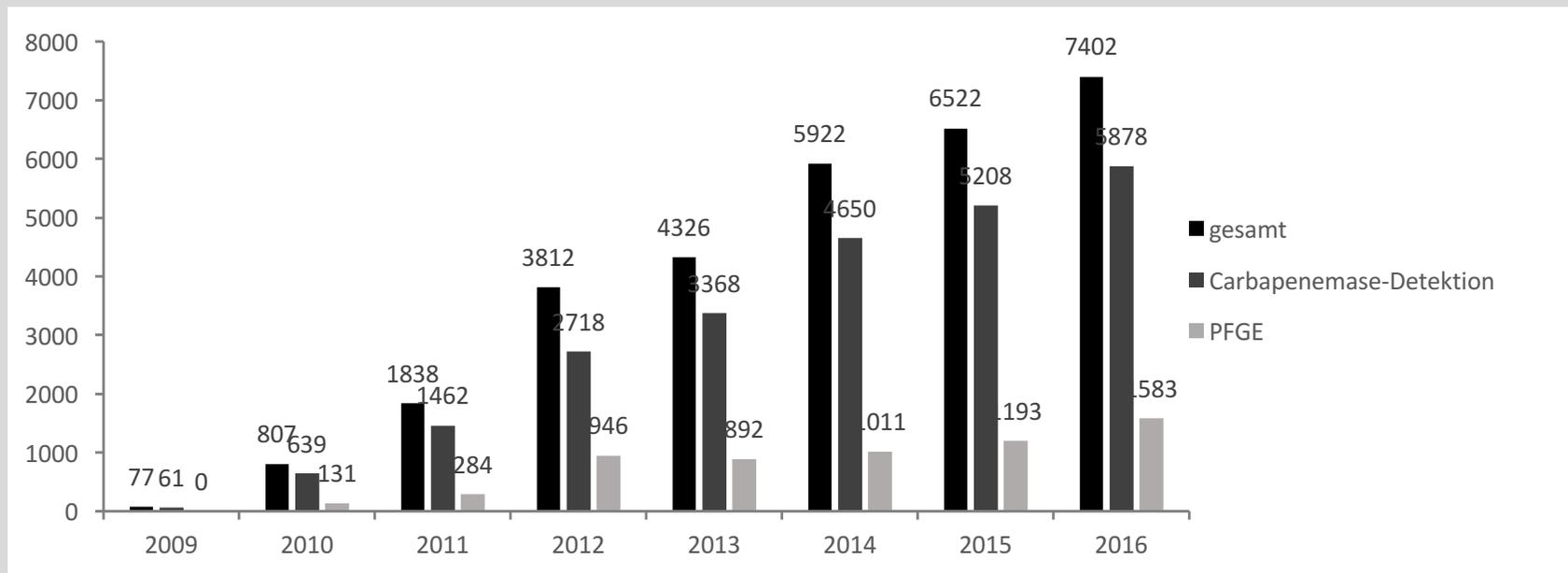


Signifikant erhöhte
Letalität

wahrscheinlichste Ursache:

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

Einsendungen an das NRZ

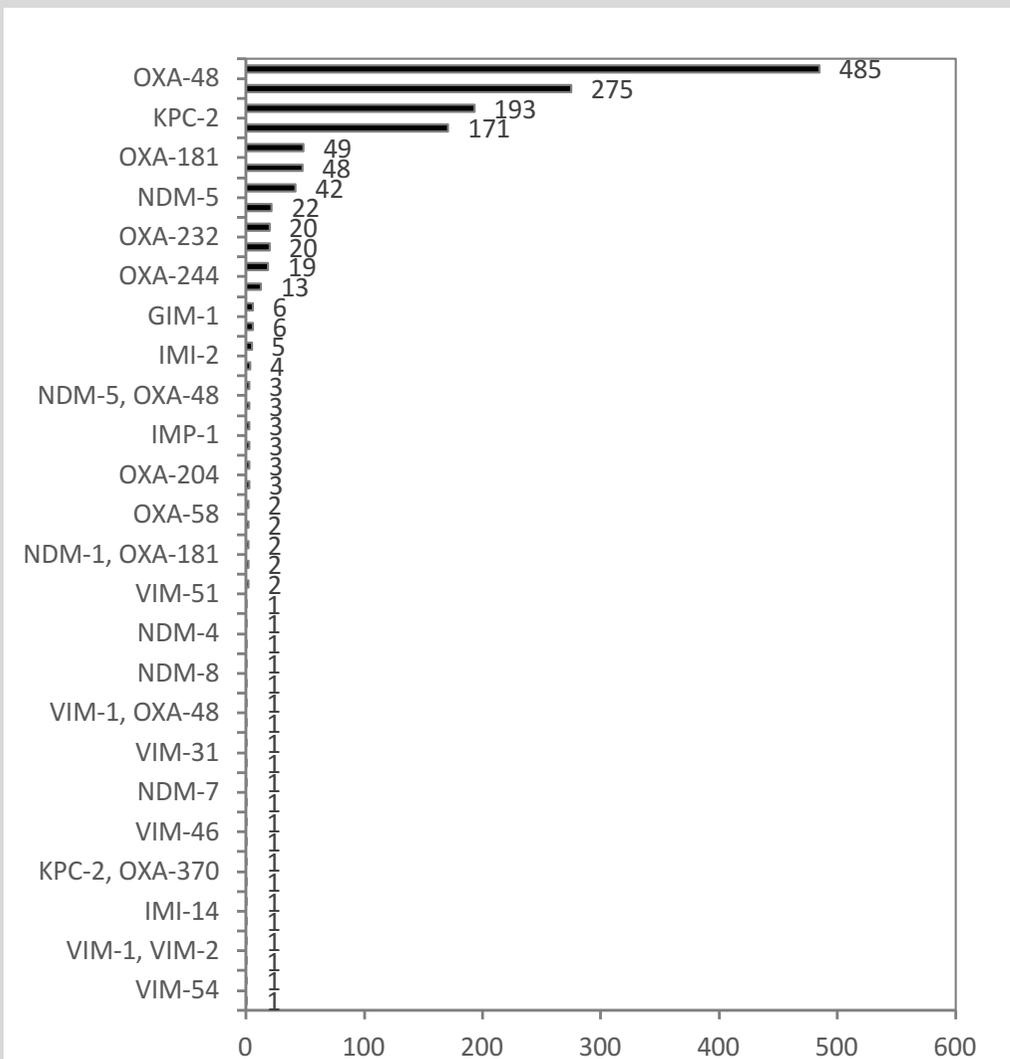


Carbapenemase bei 2262 Isolaten

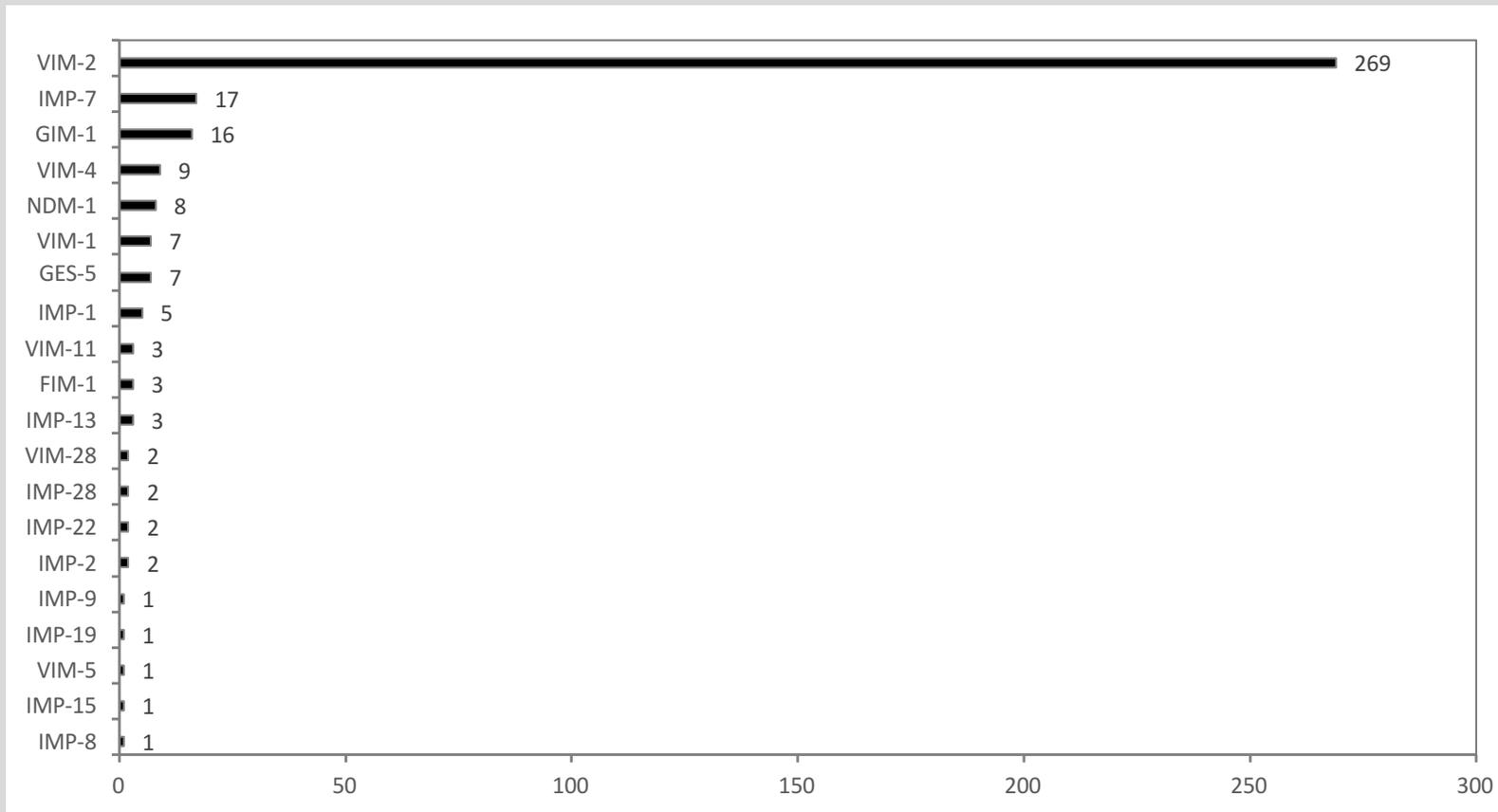
Häufigkeit der Carbapenemase in einzelnen Spezies

	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 %)

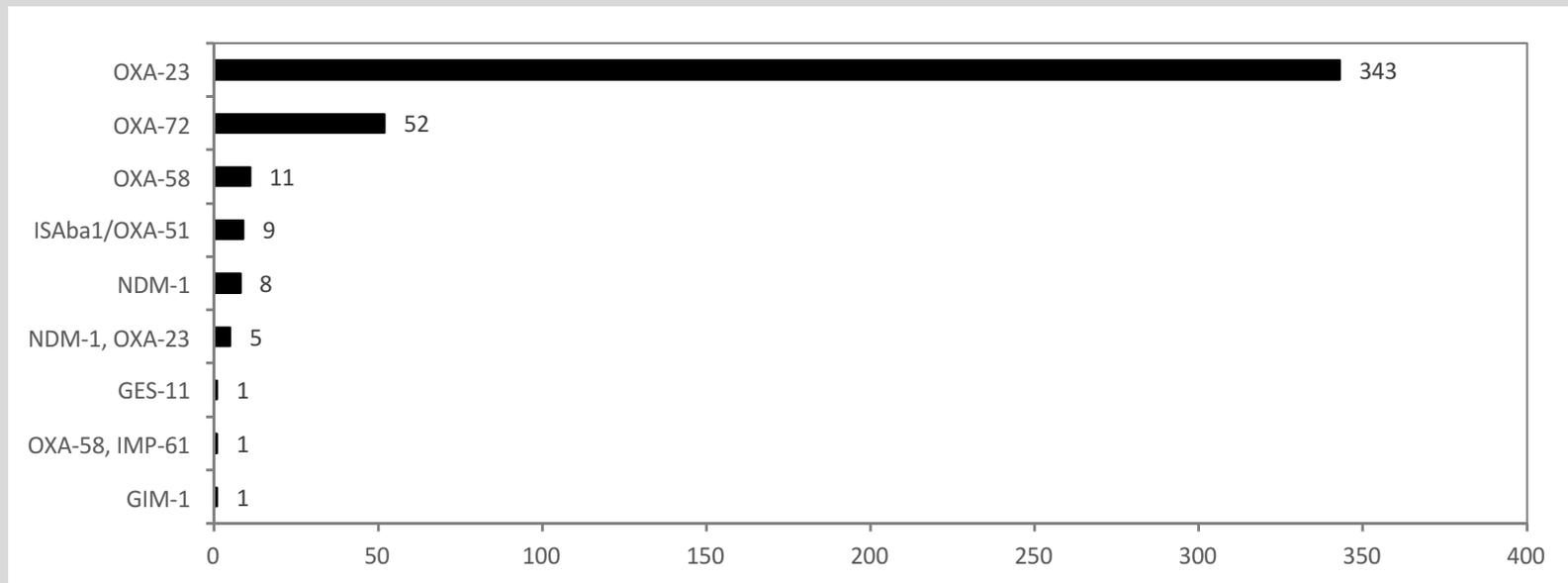
Carbapenemasen bei Enterobacteriaceae



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