



hmm-newsletter 1

(vom 1.11.2010)

RESISTENZ GEGEN CARBAPENEME: “CARBAPENEM-RESISTENTE GRAMNEGATIVE BAKTERIEN“

Monica V. Mango, Sektion HMM
Tel.: 0512/9003-70764; monica.mango@i-med.ac.at

FACT BOX

- **Rapide Ausbreitung hoch-resistenter, gram-negativer Bakterien**
- **Zunahme von Betalaktam-Resistenz ist auf die Bildung von Betalaktamasen zurückzuführen**
- **Therapiemöglichkeiten sind eingeschränkt**
- **Hygienemaßnahmen sind zwingend umzusetzen**

1. ALLGEMEINE INFORMATION

a) Carbapeneme

Mit der Einführung des ersten Carbapenems, dem Imipenem 1984, und weiterer Vertreter dieser Antibiotikaklasse in den darauf folgenden Jahren (Meropenem 1995, Ertapenem 2002, Doripenem 2008), eröffnete sich eine effektive Möglichkeit, schwere und polymikrobielle Infektionen in Griff zu bekommen.

Carbapeneme sind Betalaktam-Antibiotika mit erweitertem Wirkungsspektrum. Sie erfassen den Großteil der klinisch relevanten grampositiven und gramnegativen aeroben und anaeroben Bakterien, inklusive Extended-Spektrum-Betalaktamase (ESBL)-Bildner.

Der Wirkmechanismus basiert auf der Bindung und Inaktivierung von Penicillin-bindenden Proteinen (PBP), die für die Vernetzung des Peptidoglykans verantwortlich sind. Es resultiert eine Wachstumshemmung, sowie Zerstörung der Zellwand mit Zelllyse und Zelltod.

Im Vergleich zu den anderen Betalaktam-Antibiotika besitzen Carbapeneme eine höhere Affinität für die PBP, sie gelangen durch Poren in den periplasmatischen Raum von gramnegativen Bakterien und sind resistent gegenüber einem großen Teil von Betalaktamasen.

b) Mikrobiologie

Die wichtigsten Vertreter mit Carbapenem-Resistenz sind Enterobakteriaceen und Non-Fermenter (z.B. Pseudomonaden). Die Familie der Enterobakterien umfasst circa 100 Spezies, der Grossteil davon kommt im Darm gesunder Menschen und Tiere und in der Umwelt (Boden, Wasser, Pflanzen) vor. Dazu gehören *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* und *Citrobacter sp.* Gelangen diese Mikroben in andere Körperregionen können sie schwere Infektionen verursachen.

Pseudomonas aeruginosa und *Acinetobacter sp.* sind normalerweise kein Bestandteil der gastrointestinalen Flora, können sich jedoch bei Antibiotikabehandlung temporär im Körper ansiedeln.

c) Resistenz

Die Empfindlichkeit der Enterobakterien gegenüber Carbapenemen liegt weltweit bei 98%; bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter sp.* hingegen zwischen 60 und 83%.

Bakterien können durch verschiedene Mechanismen eine Resistenz gegen Carbapenem-Antibiotika entwickeln:

- 1) Produktion von Betalaktamasen (Carbapenemasen)
- 2) verminderter Influx durch Porinverlust
- 3) gesteigerter Efflux
- 4) Target-Modifikation

Im Folgenden werden nur die unter Punkt 1 erwähnten Betalaktamasen detailliert abgehandelt, da diese eine zunehmende Häufung erfahren.

Carbapenemasen sind Betalaktamasen, die nicht nur Penicilline und Cephalosporine inaktivieren, sondern auch Antibiotika der Klasse der Carbapeneme.

2. EPIDEMIOLOGIE

Carbapenemase-produzierende Bakterien sind nicht virulenter als sensible Bakterien der gleichen Spezies, die Resistenzgene haben jedoch eine starke Ausbreitungsfähigkeit, da sich die meisten auf mobilen genetischen Elementen befinden, den so genannten Plasmiden. Ihrerseits sind Plasmide oft Bestandteil eines Integrons die zwischen Bakterienspezies ausgetauscht werden können. Auf den Integrons sind häufig andere Plasmide mit Resistenzgenen lokalisiert (z.B. für Aminoglykosidresistenz). **Die Folge ist eine sehr eingeschränkte Therapiemöglichkeit; diese Keime sind häufig nur noch auf Colistin und Tigecyclin empfindlich.** Hinzu kommt, dass in näherer Zukunft keine neuen Antibiotika zur Therapie von Infektionen mit resistenten, gramnegativen Bakterien in Aussicht sind. **Die vermehrte Anwendung der Carbapeneme bringt die Gefahr der Resistenzentstehung mit sich.**

An der Bakteriologie der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie/Medizinischen Universität Innsbruck sind im Jahr 2009 14 Carbapenem-resistente Isolate identifiziert worden, davon 6 *Enterobacter sp.* und 8 *Klebsiella sp.* Im Jahr 2010 hat sich die Zahl verdoppelt mit 30 Isolaten (12 *Enterobacter sp.*, 14 *Klebsiella sp.*, 2 *Citrobacter sp.*, 1 *E.coli*, 1 *Serratia sp.*). In den letzten 2 1/2 Monaten von August bis Mitte Oktober wurden bereits 11 resistente Stämme isoliert, 7 davon waren Metallo-Betalaktamase-Bildner, die restlichen wiesen andere Resistenzmechanismen auf. Die Erreger stammen aus diversen Materialien, wie Blutkulturen, Harn, Gallen, Katheterspitzen, Sputa und diversen Abstrichen (Vaginal-, Bindehautabstriche, ...).

In Deutschland wurden im Zeitraum von Mai bis Juni 2010 30 Carbapenemase-tragende gramnegative Erreger isoliert.

Eine Zunahme von Carbapenem-resistenten Stämmen zeigt sich vor allem in mediterranen Ländern, aber auch in England. Die Zahl in England stieg von 11 im Jahr 2007 auf 22 im Jahr 2008 bzw. 78 im Jahr 2009. In der ersten Hälfte des Jahres 2010 wurden bereits 61 Fälle berichtet.

3. ÜBERTRAGUNG

Die **Übertragung** der multiresistenten gramnegativen Stäbchen erfolgt entweder exogen (direkt über die Hände oder indirekt) oder endogen.

Als **infektiöses Material** gelten Atemwegssekrete, Fäzes, Urin, vorübergehende Besiedlung von Haut und Schleimhaut; kontaminierte Oberflächen u./o. Reservoirs in Feuchtbereichen in der unmittelbaren Umgebung des Patienten (z.B. Waschbecken, Wasserhähne, Siphons, Wasserbäder, Vorratsbehälter von Befeuchtungsapparaten).

4. MASSNAHMEN

Um die Übertragung resistenter Stämme zu vermeiden, sind strikte Hygienemaßnahmen zu beachten. Wir empfehlen eine **strikte Isolierung** von Patienten (bzw. Kohortenisolierung), die mit Carbapenemase-bildenden Enterobakterien besiedelt oder infiziert sind, und ein Screening mittels Rektalabstrich von Patienten, die im gleichen Zimmer untergebracht sind.

Eine strikte Isolierung beinhaltet die folgenden Punkte:

- Einzelzimmer mit Sanitäreinheit
- Einmalschürze bzw. Schutzkittel (für Personal bei Betreten d. Zimmers, bei direktem Pat. Kontakt bzw. Umgang mit potenziell infektiösem Material)
- Mundschutz (bei Tätigkeiten mit Aerosolbildung bzw. Besiedlung von Nasen-Rachenraum des Patienten)
- Einmalhandschuhe bei Kontakt mit potenziell infektiösem Material
- Händedesinfektion (vor- und nach Betreten des Pat. Zimmers, vor und nach Pat. Kontakt bzw. nach Kontamination mit infektiösem Material, nach Ausziehen der Handschuhe)
- Information für Besucher und Angehörige
- Information an andere Einheiten bei Patiententransport (Vermerk, sofern eine Besiedlung des Nasen- Rachenraumes des Patienten vorliegt)
- Mitarbeiterinformation bzw. Information anderer Berufsgruppen (Physiotherapie, Konsiliarärzte usw., sofern eine weiterführende Behandlung bzw. Diagnostik- oder Konsiliartätigkeit notwendig wird)
- Arbeitsablauf – Tätigkeiten am Patienten am Ende der Routine einplanen (Visite, Pflegehandlungen usw.)
- Patientenbezogene Verwendung sämtlicher Pflege- und Behandlungsutensilien
- Waschschüsseln, Instrumente usw. - Standardhygiene
- 2x täglich Wischdesinfektion der patientennahen Flächen sowie nach Kontamination mit infektiösem Material
- Wäsche, Geschirr – Standardhygienemaßnahmen
- Abfall – Standardhygiene
- Ausscheidungen – Standardhygienemaßnahmen

5. ANHANG

Weiterführend Informationen zu den Carbapenemasen:

Carbapenemasen werden in 3 Klassen nach Ambler unterteilt:

Klasse A Enzyme, Serin-Betalaktamasen, werden eher von Enterobakterien produziert und beinhalten die Typen KPC, SME, IMI, NMC und GES. Diese Abkürzungen stammen von Bakterienspezies wie bei *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), *Serratia marcescens* enzyme (SME), oder vom Namen der Ortschaft, wo sie entdeckt worden sind, wie Guiana extended spectrum (GES). Enzyme dieser Klasse hydrolysieren Penicilline, einen Großteil der Cephalosporine und Carbapeneme; einige von ihnen wie z.B. SME sind nicht aktiv auf Cephalosporine der dritten und vierten Generation. KPC hingegen hydrolysieren alle Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Aztreonam.

Klasse B Enzyme, Metallo-Betalaktamasen, können sowohl von Enterobakterien wie von *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter sp.* produziert werden. Hier sind die Typen Imipenem-hydrolyzing beta-lactamase (IMP), Verona integron-encoded-metallo-beta-lactamase (VIM), German imipenemase (GIM), Seoul imipenemase (SIM) und Sao Paulo metallo-beta-lactamase (SPM) bekannt. Zu dieser Klasse zählt auch die New Dehli metallo-beta-lactamase (NDM)-1 Variante, die 2009 in Indien entdeckt wurde. NDM-tragende Stämme wurden während Fernreisen (und besonders nach Schönheitsoperationen in Indien) nach Europa und in die USA eingeschleppt. Die meisten Metallo-Carbapenemasen hydrolysieren Betalaktam-Antibiotika und Carbapeneme. Sie sind nicht hemmbar durch Betalaktamase-Inhibitoren; Aztreonam ist jedoch stabil gegen diese Enzyme.

Klasse D, OXA Carbapenemasen, werden hauptsächlich bei *Acinetobacter sp.* identifiziert. Diese Enzyme hydrolysieren Penicilline, z.T. Cephalosporine und Carbapeneme; Cephalosporine der dritten und vierten Generation sind stabil gegen einige dieser Enzyme.

(Klasse C Enzyme beinhalten andere Betalaktamasen, keine Carbapenemasen, und werden daher hier nicht abgehandelt).

Referenzen:

Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. Clin. Microbiol. Review 2007,20:440-458.
Epidemiologisches Bulletin Nr. 28, Robert-Koch-Institut, 2010
UK Antibiotic Resistance Laboratory – ARMRL – Newsletter Summer 2010