BIOMÉRIEUX

CARBAPENEM RESISTENZ

Von der Diagnose zum Management von Ausbrüchen

PIONEERING DIAGNOSTICS

INHALT

1 CARBAPENEM RESISTENZ S. 2

2 EPIDEMIOLOGIE S. 6

3 KLINISCHE ASPEKTE S. 11

4 BEHANDLUNG S. 12

5 DIAGNOSE S. 14

6 SCREENING S. 20

7 INFEKTIONSKONTROLLE UND PRÄVENTION S. 23

SCHLUSSFOLGERUNG S. 25

LISTE DER ABKÜRZUNGEN S. 26

LITERATUR S. 27

Wir danken Prof. Patrice Nordmann und Dr. Laurent Poirel für die Überlassung der Inhalte dieser Broschüre und die Weitergabe ihres wertvollen Wissens in Bezug auf die Carbapenem Resistenz.

EINFÜHRUNG

Die Antibiotikaresistenz von Bakterien ist weltweit ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit. Wie real diese Bedrohung ist, wurde im WHO Bericht zu Antibiotikaresistenzen (2014) bestätigt (www.who.int/drugresistance/en).

Besonders besorgniserregend ist die zunehmende Resistenz bei gramnegativen Stäbchenbakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii* und *Enterobacteriaceae*. Vor allem letztere sind für den Menschen von besonderer Bedeutung. Carbapeneme sind letzte Reserveantibiotika, die für die Behandlung von Infektionen durch diese gramnegativen Stäbchen zur Verfügung stehen [31].

Die Carbapenem-Resistenz dieser Spezies ist entweder auf kombinierte Resistenzmechanismen (Überexpression von Breitspektrum ß-Lactamasen in Verbindung mit Effluxpumpen, Impermeabilität) oder die Expression von Carbapenem-hydrolysierenden ß-Lactamasen, die sogenannten Carbapenemasen, zurückzuführen [31].

Bei *Enterobacteriaceae* stellen Carbapenemasen den wichtigsten Resistenzmechanismus dar, da Carbapenemase-Gene größtenteils Plasmid-kodiert sind, mit einer Multi- oder Panresistenz einhergehen und hoch übertragbar sind, zumindest innerhalb der enterobakteriellen Spezies, welches sie zu potenziellen Auslösern von Ausbrüchen macht [31, 36, 38].

Diese Broschüre befasst sich mit den durch Carbapenem-resistente gramnegative Stäbchen (vor allem Carbapenemase-Bildner bei *Enterobacteriaceae*) hervorgerufenen Problemen, deren klinischer Relevanz, Nachweis, Behandlung und Prävention.

Prof. Patrice Nordmann ■ **Dr. Laurent Poirel**

Emerging Antibiotic Resistance Unit, Medical and Molecular Microbiology,
INSERM European Laboratory (French National Institute for Health and Medical Research),
and National Reference Center for Emerging Antibiotic Resistance (Switzerland),
Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

1 CARBAPENEM RESISTENZ

Welche Resistenzmechanismen gegenüber Carbapenemen gibt es bei gramnegativen Stäbchen?

Die Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae* beruht:

- entweder auf einer verminderten Permeabilität der äußeren Membran und einer damit verbundenen Überexpression von ß-Lactamasen, die eine limitierte Carbapenemase-Aktivität aufweisen (Cephalosporinase [AmpC] oder einer durch Clavulansäure inhibierten Breitspektrum ß-Lactamase (ESBL, vor allem CTX-M).
- oder einer Expression von echten Carbapenemasen.

Nicht mit einer Carbapenemase verbundene Carbapenem-Resistenzmechanismen sind nicht übertragbar [31, 36, 38]. Wenn der Resistenzmechanismus in Kombination mit einem Porinverlust auftritt, kann dies die Fitness der Bakterien darüber hinaus signifikant beeinflussen und dazu führen, dass diese Erreger seltener übertragen werden. Diese Eigenschaften sind eine mögliche Erklärung dafür, weshalb Carbapenem-resistente Isolate, die keine Carbapenemasen bilden, als **weniger bedrohlich für die menschliche Gesundheit** betrachtet werden, als **Carbapenemase-Bildner** [31]. Nicht-Carbapenemase bedingte Carbapenem-Resistenzmechanismen sind bei enterobakteriellen Spezies mit natürlicher Cephalosporinase-Produktion, wie beispielsweise *Enterobacter* spp., prävalent [31].

Auf der anderen Seite sind **Carbapenemase-bedingte Carbapenem-Resistenzen** meist plasmidcodiert und somit **hoch übertragbar**, zumindest innerhalb der enterobakteriellen Spezies und dadurch potenzielle Auslöser von Ausbrüchen. Sie sind darüber hinaus in hohem Maße mit einer **Multi- oder Panresistenz verbunden** [31, 36, 38].

CARBAPENEM RESISTENZ	
Carbapenem Impermeabilität	Nicht übertragbar → GERINGES RISIKO für eine Übertragung von Patient zu Patient
Carbapenemase	Übertragbar durch Plasmidtransfer → HOHES RISIKO für eine Übertragung von Patient zu Patient

Derzeit stellt die Ausbreitung von Carbapenemase-Bildnern das wichtigste klinische Problem in Bezug auf die Antibiotikaresistenz von gramnegativen Keimen dar, insbesondere bei *Enterobacteriaceae* [49].

Die bei *Enterobacteriaceae* auftretenden Carbapenemasen sind, im Gegensatz zu ESBL, in der Lage, Carbapeneme wirksam zu hydrolysieren [36]. In den meisten Fällen unterscheidet sich die Proteinstruktur der Carbapenemasen signifikant von der Proteinstruktur von ESBL, bis auf die bemerkenswerte Ausnahme von mehreren ß-Lactamasen vom Typ GES und OXA-48, die punktmutante Entsprechungen mit der ESBL-Aktivität aufweisen können [31, 36, 39].

Carbapenemasen gehören zu einer der drei ß-Lactamase Gruppen, den sogenannten **Ambler Klassen A, B und D** [36]. Die Unterschiede zwischen diesen Carbapenemase-Enzymen sind klinisch signifikant, da sie eine unterschiedliche Hydrolyseaktivität aufweisen **(Abbildung 1)**. Auch die Speziesverteilung und die weltweite Epidemiologie unterscheiden sich [31, 36].

→ ß-Lactamasen der Ambler Klasse A: Penicillinasen

Diese Gruppe umfasst die durch „Clavulansäure inhibierten Penicillinasen" deren häufigster Vertreter KPC (*Klebsiella pneumoniae Carbapenemase*) ist [6, 29]. Es wurden jedoch auch andere Enzyme wie SME, NMC, IMI, GES... identifiziert [36]. Diese Enzyme haben ein mit ESBL vergleichbares breites Wirkungsspektrum mit einer erweiterten Aktivität gegenüber Carbapenemen. Ihre Wirksamkeit wird *in vitro* durch klinisch verfügbare ß-Lactamase Inhibitoren wie Clavulansäure, Tazobactam und Avibactam in Verbindung mit Ceftazidim oder Aztreonam gehemmt.

→ ß-Lactamasen der Ambler Klasse B: Metallo-Beta-Lactamasen

Die zweite Gruppe ist die der Metallo-ß-Lactamasen (MBL), zu denen IMP, VIM und NDM ß-Lactamasen gehören [5, 35, 54]. Mit Ausnahme von Aztreonam hydrolysieren MBL alle ß-Lactame.

→ ß-Lactamasen der Ambler Klasse D: Oxacillinasen

Die dritte Gruppe umfasst mehrere (jedoch nicht alle) Oxacillinase OXA-48 Derivate [42, 43]. Sie hydrolysieren Penicilline und Cephalosporine der 1. Generation. Cephalosporine der 2. und 3. Generation wie Cefotaxim und Ceftazidim werden nicht wirksam hydrolysiert. Schließlich hydrolysieren sie Carbapeneme, wenn auch auf niedrigem Niveau. Sie werden durch klinisch verfügbare ß-Lactamase Inhibitoren nicht gehemmt, jedoch durch Avibactam.

Keiner der derzeit erhältlichen ß-Lactamase Inhibitoren ermöglicht eine Inhibition der drei Carbapenemase-Gruppen (A, B, D).

Die Carbapenem-Resistenz von ***Pseudomonas aeruginosa*** beruht vor allem auf der Impermeabilität gegenüber Imipenem in Verbindung mit qualitativen oder quantitativen Änderungen der Porin OprD2 [28]. Die Überexpression von MexXY-OprM Porin kann zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Meropenem führen. Es wurde jedoch auch von Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* berichtet. Dabei handelt es sich meist um MBL (VIM, IMP) [5].

Bei den nosokomialen pathogenen *Acinetobacter baumanii* ist die Carbapenem-Resistenz ebenso weit verbreitet und mit verschiedenen Carbapenemase-Typen vergesellschaftet, wie die bei *Enterobacteriaceae* identifizierten Arten (NDM, IMP, VIM) [2]. Mehrere Carbapenemasen der Ambler Klasse D sind spezifisch für *A. baumanii*: OXA-23, OXA-40 und OXA-58 Derivate (jedoch nicht die OXA-48 Derivate!) [42]. Diese Enzyme hydrolysieren Carbapeneme auf einem niedrigen Niveau und werden durch kommerziell erhältliche ß-Lactamase Inhibitoren nicht gehemmt [42]. Die meisten, wenn nicht alle Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Stämme bilden mindestens eine Carbapenemase, die häufig mit einem Permeabilitätsverlust und/oder einer Überexpression von Effluxpumpen assoziiert ist [2].

	CARBAPENEMASE	CARBAPENEM IMPERMEABILITÄT
Enterobacteriaceae	IMPERMEABILITÄT	++
P. aeruginosa	+	+++
A. baumannii	Häufig beide gleichzeitig	

Abbildung 1: Wichtigste Resistenzprofile bei gramnegativen Keimen

Resistenz
Verminderte Empfindlichkeit
Empfindlich

Antibiotikaklassen	Wichtigste Antibiotikavertreter	Natürliche Penicillinase	Natürliche Cephalosporinase	Erworbene Low-level Penicillinase	Inhibitor R Penicillinase	Erworbene High-Level Penicillinase	ESBL	HL Cephalosporinase (AmpC)	Carbapenem Impermeabilität *Enterobacteriaceae*	Carbapenem Impermeabilität *Pseudomonas*	Carbapenemasen der Ambler Klasse A Penicillinase: KPC, IMI, GES...	Carbapenemasen der Ambler Klasse B Metallo-ß-Lactamasen: VIM, IMP, NDM	Carbapenemasen der Ambler Klasse D Oxacillinase: OXA-48 und andere
Penicillin A Aminopenicillin	Amoxicillin Ampicillin	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Penicillin C Carboxipenicillin	Ticarcillin	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R
Penicillin U Ureidopenicillin	Piperacillin	R	S	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R
B-Lactam + Inhibitor	Amoxicillin Clavulansäure Ticarcillin Clavulansäure Piperacillin Tazobactam Ampicillin Sulbactam	S	R	I	R	R	I	R	R	R S	I	R	I
Cephalosporin I	Cefazolin	S	R	I	I	R	R	R	R	R	R	R	I
Cephalosporin II	Cefuroxim	S	I	S	S	S	R	R	R	R	R	R	R
Cephalosporin III	Ceftriaxon Ceftazidim	S	S	S	S	S	R	R	R	S	R	R	I
Cephalosporin III oral	Cefixim Cefpodoxim	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	I
Cephalosporin IV	Cefepim Cefpirom	S	S	S	S	S	R	S	R	I	R	R	I
Cephamycine	Cefoxitin Cefotetan	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R
Carbapeneme	Imipenem Ertapenem Meropenem Doripenem	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	I
Monobactame	Aztreonam	S	S	S	S	S	R	R	R	I	R	S	I

2 EPIDEMIOLOGIE

Welches Ausmaß hat die weltweite Verbreitung von Carbapenem-resistenten Stäbchen?

A Verbreitung der Carbapenem-Resistenz durch Impermeabilität

Carbapenem-resistente enterobakterielle Isolate, die keine Carbapenemase bilden, sind vor allem *K. pneumoniae* und *Enterobacter* spp. Sie besitzen im Allgemeinen eine verminderte Permeabilität der äußeren Membran, die jeweils mit einem Enzym vom Typ CTX-M oder einer Überexpression einer Cephalosporinase verbunden ist. Obwohl nur eine begrenzte Zahl an epidemiologischen Daten für diese Carbapenem-resistenten Isolate vorliegt, scheint die Prävalenzrate von Land zu Land deutlich abzuweichen (1-40 %) [31, 38].

CARBAPENEM IMPERMEABILITÄT	
K. pneumoniae	Impermeabilität und CTX-Ms
Enterobacter sp.	Impermeabilität und Cephalosporinasen (AmpC)

B Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern

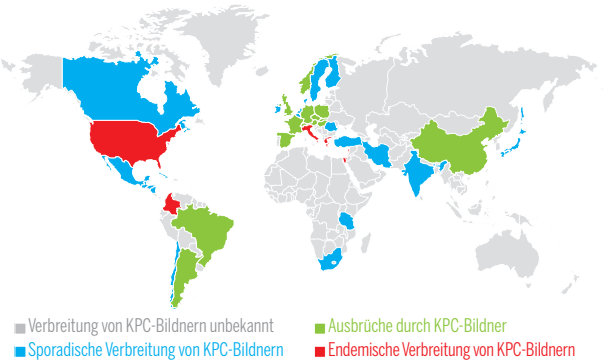
Die Daten zur weltweiten Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern bei *Enterobacteriaceae* sind besser bekannt.

→ Klasse A: Penicillinasen

KPC Enzyme besitzen derzeit die weltweit höchste klinische Signifikanz unter den Carbapenemasen der Klasse A [29, 32].

Der **erste KPC-Bildner** (eine KPC-2-positive *K. pneumoniae*) wurde 1996 an der **Ostküste der USA identifiziert** [51]. Innerhalb weniger Jahre wurden KPC-Bildner in fast allen US-amerikanischen Staaten identifiziert, wo sie heute weit verbreitet sind [29]. Sie breiten sich weltweit aus und wurden in vielen gramnegativen Spezies identifiziert, wenngleich KPC-Enzyme noch immer vor allem in *K. pneumoniae* identifiziert werden **(Abbildung 2)** [6, 29, 32].

Abbildung 2: Geografische Verbreitung von KPC-Bildnern



Nach Nordmann P, Poirel L. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (9): 821-3

In Lateinamerika sind KPC-Bildner in einigen Ländern wie Kolumbien und Argentinien endemisch [25]. **In Europa** findet man fast überall KPC-Bildner, am häufigsten in Verbindung mit Importen aus endemischen Ländern [29]. Griechenland und Italien sind Endemiegebiete in Europa. In Israel wurde in zahlreichen Krankenhausberichten eine endemische Verbreitung von KPC-Bildnern aufgezeigt, darüber hinaus gibt es zusehends Berichte über ambulant erworbene Fälle **(Abbildung 2)**.

In Südost-Asien ist die Verbreitung von KPC-Bildnern nur wenig bekannt, obwohl angenommen werden kann, dass es in China einige Endemiegebiete gibt. In Indien liegen nur sehr wenige Berichte zu KPC-bildenden Isolaten vor, zu den am häufigsten identifizierten Carbapenemasen gehören die Varianten vom Typ NDM und OXA-48 (siehe nachfolgende Tabelle).

Ein spezifischer KPC-2- oder KPC-3-bildender *K. pneumoniae* Klon (ST 258) wurde weltweit großflächig identifiziert [6].

Obwohl NmcA die allererste sequenzierte Carbapenemase war, die in den 1990er Jahren in *Enterobacteriaceae* identifiziert wurde (30), zeigen andere Carbapenemasen der Klasse A (NmcA, SME, IMI, GES) noch immer eine lokale Verbreitung, wobei **ß-Lactamasen vom Typ GES** eine spezifischere Verbreitung in **Südamerika** aufweisen [36].

KPC	
K. pneumoniae	+++
Enterobacter sp.	+
Other *Enterobacteriaceae*	selten
P. aeruginosa	selten

Klasse B: Metallo-ß-Lactamasen

MBL sind bekanntermaßen in vielen Umweltkeimen und opportunistischen Bakterienspezies intrinsisch. In den frühen 1990er Jahren wurden sie jedoch auch als erworbene Enzyme in Pseudomonas oder *Enterobacteriaceae* identifiziert [5, 20, 41, 53].

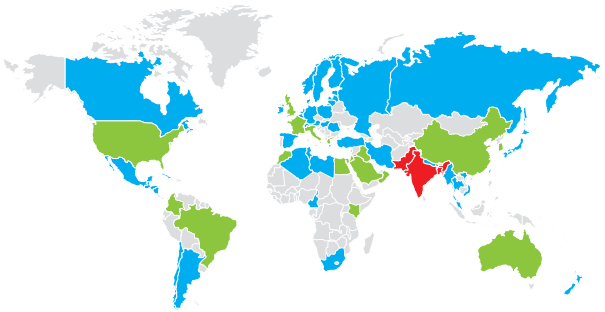
Zu den häufigsten MBL, die bei *Enterobacteriaceae* identifiziert wurden, gehören die VIM- und IMP-Gruppen, zusammen mit der neu aufkommenden NDM-Gruppe, während andere Gruppen wie GIM-1, SIM-1, SPM-1 oder KHM-1 weiterhin nur vereinzelt auftreten [4, 25, 35, 46].

Obwohl weltweit von **VIM-Bildnern** bei *Enterobacteriaceae* berichtet wird, sind diese in **Südeuropa und der Mittelmeerregion** hoch prävalent, während man die **IMP-Bildner** hauptsächlich in **Asien** findet [5, 35, 51].

Eine der klinisch relevantesten Carbapenemasen ist NDM-1 (New Delhi Metallo-ß-Lactamase), die 2009 zufälligerweise in *K. pneumoniae* und *E. coli* Isolaten von einem Patienten in Schweden identifiziert wurde, welcher zuvor in einem Krankenhaus in Indien behandelt wurde [22, 35]. Als wichtigstes Reservoir für **NDM-bildende Enterobacteriaceae** gilt der **indische Subkontinent (Pakistan, Indien, Sri Lanka) (Abbildung 3)** [12, 35]. In diesen Ländern finden gegenwärtig zahlreiche Ausbrüche durch verschiedene NDM-Bildner statt [39]. Die Verbreitung von NDM-Bildnern wurden nicht nur umfassend bei Patienten sondern auch im Boden des indischen Subkontinents nachgewiesen [54]. Die Prävalenz von Trägern in dieser Region wird auf 5 bis 15 % geschätzt [7, 37].

Eine signifikante Verbreitung von NDM-Bildnern wurde auf Grund der engen Verbindungen mit Indien und Pakistan auch in **Großbritannien (UK)** festgestellt [21, 35]. NDM-Bildner bei *Enterobacteriaceae* werden demnach nahezu weltweit nachgewiesen, darunter viele Länder in Asien, Afrika, Australien, Amerika und Europa **(Abbildung 3)** [3].

Abbildung 3: Geografische Verbreitung von NDM-Bildnern



Nach Nordmann P, Poirel L. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (9): 821-3

Eine weitere besonders wichtige Quelle von NDM-Bildnern (oder ein etabliertes **sekundäres Reservoir**) liegt in den **Balkanstaaten**, der **arabischen Halbinsel** und **Nordafrika (Abbildung 3)** [33, 35].

METALLO ß-LACTAMASEN	
Enterobacteriaceae: *K. pneumoniae* *E. coli*	VIM, IMP, NDM
P. aeruginosa *A. baumannii*	VIM , IMP IMP, NDM (selten)

Klasse D: Oxacillinasen

Der *erste identifizierte OXA-48 Bildner* war ein *K. pneumoniae* Isolat, das 2003 in der Türkei nachgewiesen wurde [40]. Seither gibt es zahlreiche Berichte über OXA-48 Bildner in der Türkei, die häufig als Ursache nosokomialer Ausbrüche identifiziert wurden. Weiterhin wurde OXA-48 auch in den **Nordafrikanischen Ländern** und in jüngster Zeit im **Mittleren Osten** und **Indien** identifiziert [18, 43].

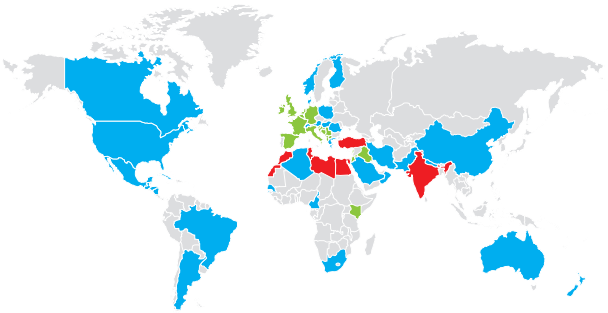
In Europa entwickelt sich diese Carbapenemase in vielen Ländern - beispielsweise **Frankreich** und **Großbritannien** - zur am weitest Verbreiteten.

OXA-48 Bildner werden derzeit nur **selten** in **Nord- und Südamerika identifiziert (Abbildung 4)** [23, 43].

Interessanterweise wurde in **Argentinien** und **Ägypten** bei enterobakteriellen Isolaten ein atypisches OXA-48 ähnliches Enzym, das OXA-163, identifiziert [43]. OXA-163 unterscheidet sich von OXA-48 durch die Substitution einer einzelnen Aminosäure zusammen mit vier gelöschten Aminosäuren. Seine Carbapenemase Aktivität ist nahezu nicht nachweisbar, sein Substratprofil enthält Breitspektrum Cephalosporine und seine Aktivität wird durch Clavulansäure partiell gehemmt, so dass dessen Resistenz phänotypisch mit der eines ESBL-Bildners vergleichbar ist [43].

OXACILLINASEN MIT CARBAPENEMASE AKTIVITÄT	
Enterobacteriaceae: *K. pneumoniae*	OXA-48+++,
A. baumannii	OXA-23+++

Abbildung 4: Geografische Verteilung von OXA-48 ähnlichen Bildnern



Nach Nordmann P, Poirel L. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (9): 821-3

Die quantitative oder qualitative Änderung des OprD2 Porins ist der wichtigste Carbapenem Resistenzmechanismus von ***P. aeruginosa*** [28]. Die Prävalenzrate dieser Resistenz ist mit 15 bis 20 % zumindest in **Europa** stabil. **KPC und MBL** wurden in *P. aeruginosa* nachgewiesen, obwohl die Verbreitungsrate von KPC-Bildnern bei *P. aeruginosa* nicht genau bekannt ist [33]. Sie sind hoch prävalent **in den nördlichen Ländern Südamerikas**, während VIM-Bildner zahlreich in **Südeuropa** und **IMP-Bildner** in **Asien** gemeldet werden. NDM-Bildner in *P. aeruginosa* sind noch immer selten [5].

Der wichtigste Resistenzmechanismus von *A. baumannii* ist die Bildung von Carbapenem-hydrolysierenden ß-Lactamasen. **OXA-23 Bildner** werden weltweit identifiziert, während OXA-40 und OXA-58 Bildner weniger weit verbreitet sind [2, 42]. Die Struktur dieser Oxacillinasen unterscheidet sich deutlich von OXA-48 Enzymen von *Enterobacteriaceae* [42]. KPC und MBL Bildner wurden ebenfalls identifiziert. Die Prävalenzrate der Carbapenem-Resistenz bei *A. baumannii* variiert von Land zu Land und zeigt in **Südeuropa, im Mittleren Osten, in der Türkei, Südamerika und Asien** eine viel **höhere Resistenzrate** (40 bis 60 %) [2].

3 KLINISCHE ASPEKTE

Welches sind die klinischen Aspekte von Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Keime?

Carbapenem-resistente enterobakterielle Isolate rufen **Harnwegsinfektionen, Peritonitis, Septikämien, Pneumonien, Weichteilinfektionen und Instrument-assoziierte Infektionen** hervor [15, 49]. Es gibt keine geschlechtsspezifischen Präferenzen und die meisten Infektionen betreffen Erwachsene [15, 49].

Wie bei allen enterobakteriellen Infektionen handelt es sich bei der Mehrzahl der Infektionen um **Harnwegsinfektionen**.

Es wurden sowohl **nosokomial, als auch ambulant erworbene Infektionen** gemeldet. Anders als bei den empfindlichen Wildtyp-Stämmen gibt es keine spezifischen klinischen Manifestationen, die mit Carbapenemase-Bildnern einhergehen [15, 49].

Alle Arten von Carbapenemase-bildenden enterobakteriellen Spezies sind an Infektionen beteiligt, die jeweils wichtigsten Verursacher von **nosokomial- und ambulant erworbenen Infektionen** sind jedoch ***K. pneumoniae*** und ***E. coli***.

AUSLÖSER VON NOSOKOMIAL- UND AMBULANT ERWORBENEN INFEKTIONEN [36]	
KPC, IMP, VIM	nosokomial erworbene Infektionen
OXA-48, NDM	nosokomial und ambulant erworbene Infektionen

Carbapenem-resistente enterobakterielle Isolate, die keine Carbapenemase-Bildner sind, wurden als Auslöser von nosokomial erworbenen Infektionen (vor allem *K. pneumoniae* und *Enterobacter* spp.) identifiziert [36].

Wie die Carbapenem-empfindlichen Isolate sind **Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* und *A. baumannii* Isolate** die häufigste Ursache für nosokomial erworbene Infektionen wie **Septikämie, Katheter-assoziierte Infektionen, Pneumonie, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen**.

Es scheint keine spezifischen, mit Carbapenemase-Bildnern einhergehende Virulenzfaktoren zu geben.

WICHTIGSTE INFEKTIONSARTEN [15, 49]		
Harnwege	Peritonitis	Septikämie
Atemwege	Weichteile / Wunden	Instrumente-assoziiert

4 BEHANDLUNG

Wie sollten Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Stäbchen behandelt werden?

Mit Ausnahme von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* Isolaten (OprD2 Änderung), die gegenüber mehreren Breitspektrum-Antibiotika empfindlich bleiben können, sind die meisten Carbapenem-resistenten gramnegativen Stäbchenbakterien auch gegenüber nicht-ß-Lactam Antibiotika multiresistent.

Es gibt keinen Konsens für die optimale Antibiotikatherapie zur Behandlung von Infektionen, die durch Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae* hervorgerufen werden [13, 14, 15].

Infizierte Patienten müssen behandelt werden, Träger jedoch nicht. Mehrere Studien berichten über die Auswirkungen einer übermäßigen Anwendung von Carbapenemen und anderen Breitband-Antibiotika, wie etwa Cephalosporinen der dritten und vierten Generation und Fluoroquinolonen, als Faktoren für die Selektion von Carbapenem-resistenten gramnegativen Stäbchen [14, 49]. Es wurde gezeigt, dass Infektionen durch Carbapenemase-Bildner eine vergleichsweise höhere Mortalität aufweisen, als Infektionen, die durch Carbapenemase-empfindliche Stämme verursacht werden [15].

Die **Wahl der optimalen Antibiotikatherapie** basiert größtenteils auf der detaillierten Analyse der **Ergebnisse der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung**. In vielen Fällen bleibt die Antibiotikawahl auf **Colistin**, parenterales **Fosfomycin, Gentamicin, Amikacin und Tigecyclin** begrenzt [14, 27, 45, 55]. Der **Infektionsort** und die **Diffusion der Antibiotika** am Infektionsort sind ebenfalls Faktoren, die bei der optimalen Antibiotikawahl in Erwägung zu ziehen sind. Für die Behandlung von Carbapenemase-Bildnern **sollten die Antibiotika nicht als Monotherapie** verabreicht werden, um eine **weitere Selektion der Antibiotika-Resistenz** zu verhindern und, theoretisch, **die klinische Wirksamkeit zu verbessern**.

→ Behandlung von Infektionen durch Carbapenemase-bildende *Enterobacteriaceae*

Vor kurzem wurde der Vorschlag gemacht, dass Carbapeneme, sofern sie niedrige MHK Werte aufweisen, in hoher Dosis und mit einer verlängerten Infusionsdauer und vorzugsweise in Verbindung mit einem Aminoglycosid oder Colistin zur Behandlung von Carbapenemase-Bildnern verabreicht werden könnten [14, 27].

Die meisten der aktuellen Empfehlungen basieren jedoch auf Studien, die mit KPC- und VIM-Bildnern durchgeführt wurden und nicht mit OXA-48 und NDM-Bildnern. Darüber hinaus bilden ca. 20 % der OXA-48 Bildner keine ESBL und bleiben gegenüber Breitspektrum-Cephalosporinen empfindlich [9].

→ Behandlung von Infektionen durch Imipenem-resistente *P. aeruginosa* Isolate mit OprD2 Änderung

Zu den alternativen Behandlungsmöglichkeiten gehören **Breitspektrum Cephalosporine**, **Aminoglycoside** und **Fluoroquinolone** – Antibiotika, denen viele Stämme gegenüber empfindlich bleiben. Eine **Kombinationstherapie** sollte einer Monotherapie vorgezogen werden, auch wenn diese Möglichkeit vor kurzem diskutiert wurde [28, 52]. Bislang gibt es noch keine Studie, in denen Therapien von Infektionen durch Carbapenemase-bildende *P. aeruginosa* evaluiert wurden. Die Wahl der besten Antibiotikakombination sollte sich auf die Ergebnisse der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung stützen. **Meropenem, Colistin** und parenteral verabreichtes **Fosfomycin** oder die parenterale Gabe von **Rifampicin** kann in die Antibiotika-Kombinationstherapie mit einbezogen werden, vorausgesetzt, dass *P. aeruginosa* eine natürliche Resistenz gegenüber Tigecyclin aufweist [48, 52].

→ Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente *A. baumannii*

Tigecyclin und Colistin wurden vorgeschlagen, die optimale Antibiotikabehandlung für diese Infektionen ist jedoch noch immer nicht bekannt [2, 44, 48].

MÖGLICHE ANTIBIOTIKAKOMBINATIONEN, IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN ERGEBNISSEN DER EMPFINDLICHKEITS-PRÜFUNG UND DER MHK-BESTIMMUNG	
Enterobacteriaceae	• Colistin, parenteral verabreichtes Fosfomycin, Gentamicin und Tigecyclin in Bi- oder Tri-Therapie • Carbapenem (wenn niedrige MHK) in hoher Dosierung und verlängerter Infusionsdauer + Aminoglycoside oder Colistin
P. aeruginosa	• • **Impermeabilität**: Breitspektrum Cephalosporine, Aminoglycoside oder Fluorochinolone • **Carbapenemase**: Meropenem, Colistin, parenterale Gabe von Fosfomycin oder Rifampicin
A. baumannii	• Tigecyclin und Colistin

5 DIAGNOSE

Nach welchen Kriterien wird eine Carbapenem-Resistenz definiert?

Eine entsprechende Auswahl verdächtiger Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen ist für die Identifizierung von Carbapenemase-bildenden Isolaten von wesentlicher Bedeutung [24].

Der Nachweis Carbapenemase-bildender Isolate in klinischen Proben basiert zuerst auf einer sorgfältigen Analyse der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung. Vor kurzem wurden sowohl die **CLSI (US) als auch die EUCAST Grenzwerte (Europa)** für Carbapeneme **deutlich gesenkt**, um einen **besseren Nachweis von Carbapenem-resistenten Isolaten** zu ermöglichen (www.clsi.org; www.eucast.org).

Die EUCAST empfiehlt cut-off Werte für das Screening auf Carbapenemase-Bildner **(Abbildung 5)**. **Meropenem** wurde als Leitantibiotikum mit dem besten Sensitivitäts-/Spezifitäts-Verhältnis vorgeschlagen [26].

Abbildung 5: Grenzwerte, MHK-Werte und cut-off Werte für das Carbapenem Screening für *Enterobacteriaceae* und *A. baumannii*, gemäß den im Jahr 2014 aktualisierten Werten

	GRENZWERTE (mg/L)				SCREENING CUT-OFF
	EUCAST		CLSI®		EUCAST
	R >	S ≤	R ≥	S ≤	
Imipenem	8	2	4	1	> 1
Meropenem	8	2	4	1	> 0,12
Ertapenem	1	0,5	2	0,5	> 0,12
Doripenem	2	1	4	1	

P. Nordmann, eigene Daten,
nach Wayne, PA. M100-S24, CLSI, 2014 / www.eucast.org

Warum sollte man eher eine Carbapenemase-Aktivität nachweisen als eine Carbapenem-Resistenz?

Es gibt mehrere Gründe für den Nachweis **erworbener Carbapenemase-Gene**.

- Da sie hauptsächlich Plasmid-lokalisiert sind, insbesondere bei *Enterobacteriaceae*, breiten sie sich leichter aus [8]
- Alle drei Hauptarten der Carbapenemase-Gene, vor allem die ***bla*KPC**, die ***bla*NDM** und ***bla*OXA-48** Gene besitzen die Möglichkeit, sich **innerhalb der Enterobakterien-Spezies auszubreiten**.
- Die ***bla*KPC** und die ***bla*NDM** Gene wurden in *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* identifiziert, dies zeigt deren Fähigkeit, die **Speziesgrenze zu überwinden**.
- **Carbapenemase-Bildner** sind auch mit **anderen** strukturell nicht verwandten **Resistenzmustern** verbunden.

Deshalb ist die Identifizierung dieser multi- oder sogar pan-resistenten Stämme wichtig, um deren Verbreitung zu verhindern und die Antibiotikatherapie zu steuern.

Dagegen ist die **Resistenz durch Impermeabilität** nicht übertragbar und besitzt nicht die gleiche Fähigkeit, sich unter den Patienten auszubreiten. Demzufolge sind hierkeine derart strengen Maßnahmen zur Infektionskontrolle erforderlich. Darüber hinaus könnte eine Resistenz durch Impermeabilität sich in eine **Empfindlichkeit ändern**, wenn kein **Antibiotika-Selektionsdruck** vorliegt, während dies für Carbapenemasen nicht der Fall ist.

Wie werden Carbapenemase-Bildner als infektiöse Agenzien nachgewiesen?

Jeder Verdacht auf das Vorliegen einer Carbapenemase-Aktivität sollte sich auf die Analyse der Ergebnisse der **Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung** stützen [33]. In einem klinischen Labor kann der Nachweis der Carbapenemase-Aktivität nach Anzucht des Isolats mit einer der folgenden beiden Methoden durchgeführt werden:

➔ MALDI-TOF Massenspektrometrieverfahren (4-5 Stunden)

Der Nachweis der Carbapenemase-Aktivität basiert auf dem Nachweis des modifizierten Spektrums eines Carbapenems nach Kontakt mit einem Lysat der Bakterienkultur [19, 33]. Dieses Verfahrens erfordert die Erstellung und die Validierung eines spezifischen Protokolls, eine Inkubationszeit (3 bis 5 h), weitere Zentrifugationsschritte, ein MALDI-TOF System und qualifiziertes Personal [19].

➔ Kolorimetrischer Schnellnachweis einer pH-Änderung (0,5 bis 1,5 Stunden)

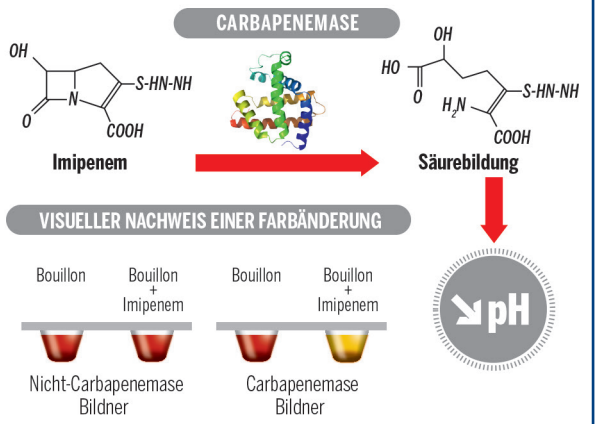
(RAPIDEC® CARBA NP oder „laboreigener" Carba NP Test)

Dieser Test basiert auf dem Nachweis der Hydrolyse des ß-Lactam Rings eines Carbapenem-Moleküls (Imipenem). Durch die Hydrolyse wird das Medium angesäuert und der pH Indikator (Phenolrotlösung) zeigt einen Farbumschlag an. Es ist kein Ablesegerät erforderlich – das Ergebnis kann direkt auf dem Teststreifen abgelesen werden **(Abbildung 6)**.

Beide Verfahren sind **hoch sensitiv und spezifisch, beide weisen die Carbapenem-Hydolyse** nach und nicht eine spezifische und limitierte Anzahl von Resistenzgenen. Sie können jede Art von Carbapenemase-Aktivität nachweisen, inklusive der Aktivität, die aus der Verbreitung und Expression neuer Carbapenemase-Gene resultiert und die Ergebnisse sind schnell verfügbar [10, 34]. Diese Verfahren weisen die ***Carbapenemase-Aktivität*** bei ***Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*** **und** ***A. baumannii*** nach [10, 34].

Der Nachweis der *in vivo* Bildung einer Carbapenemase mit dem modifizierten Hodge-Test wurde jahrelang angewendet [49]. Diese Methode ist heute nicht mehr zu empfehlen, da sie zeitaufwändig ist (die Ergebnisse liegen nach 72 h vor) und darüber hinaus nur über eine unzureichende Spezifität und Sensitivität verfügt.

Abbildung 6: Das Prinzip des kolorimetrischen Nachweises einer Carbapenemase-Aktivität



Wie wird der Carbapenemase-Typ identifiziert?

Die Bestimmung des genauen Typs der Carbapenemase (Genidentifizierung) ist derzeit in zwei klinischen Situationen erforderlich.

- **Während eines Ausbruchgeschehens**: um Kontakt-Patienten der Carbapenemase-Patienten zu screenen und Träger identischer Carbapenemase-Bildner zu identifizieren, um eine weitere Verbreitung zu verhindern.
- **Für epidemiologische Zwecke**: um die Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern auf lokaler, regionaler oder nationaler Ebene zu überwachen.

PHÄNOTYPISCHER NACHWEIS SPEZIFISCHER CARBAPENEMASEN

➔ KPC

Der phänotypische Nachweis des KPC-Enzyms basiert auf der hemmenden Wirkung von Borsäure und deren Derivaten (Phenyl-Bor und 3-Aminophenylborsäure) [19, 26]. Eine **Hemmung der KPC-Aktivität auf der Grundlage von Borsäure** ist zuverlässig, zumindest mit *K. pneumoniae*, für die sie umfassend evaluiert wurde und wenn KPC die einzige Carbapenemase ist, die bei einem bestimmten klinischen Isolat gebildet wird.

➔ MBL

Der Nachweis der MBL-Aktivität basiert auf der **Hemmung durch MBL-Inhibitoren**: EDTA, Dipicolinsäure, 1,10 Phenanthrolin, Mercaptopropionsäure und Mercaptoessigsäure. Diese chelatisierenden Agenzien inaktivieren MBL, indem sie diesen zweiwertige Zn++ Ionen entziehen.

Der Double-Disk Synergy Test und der Etest® MBL Streifen mit oder ohne EDTA basieren auf dem gleichen Prinzip [19, 26, 53]. Die Sensitivität des MBL-Nachweises wurde verbessert, indem den Kulturmedien Zink zugesetzt wurde. Der phänotypische Nachweis von MBL ist zuverlässig, wenn es sich um *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* handelt, jedoch nicht bei *A. baumannii*, für die falsch-positive Ergebnisse festgestellt wurden.

➔ Oxacillinasen

Keiner der oben genannten Tests kann Carbapenemasen vom Typ OXA bei *Enterobacteriaceae* oder *A. baumannii* nachweisen, da die Enzymaktivität von Carbapenemasen des OXA-Typs nicht durch Clavulansäure, Tazobactam, Sulbactam oder Zink-chelatisierende Agenzien gehemmt wird.

Eine High-Level Resistenz gegenüber Temocillin und Piperacillin-Tazobactam bei *Enterobacteriaceae*, die eine Resistenz oder verminderte Empfindlichkeit gegenüber einem Carbapenem zeigen, kann für die Bildung von OXA-48 Carbapenemasen prädiktiv sein.

Ein schneller vorläufiger Nachweis der Carbapenemasen-Bildung (Ambler Klasse A, B, D) ist mit RAPIDEC® CARBA NP oder einem „laboreigenen" Carba NP Test durchführbar [11].

Molekulare Charakterisierung von Carbapenemase-Genen [26, 27, 33]

Molekularbiologische Verfahren basieren vor allem auf der **PCR-Technologie**, an die sich eine Sequenzierung der gesamten codierenden Region **(Abbildung 7)** anschließen kann. PCR-basierte Methoden umfassen Simplex-, Multiplex- und Real-Time Assays. Auch Hybridisierung und Mikroarrays können eingesetzt werden.

Die Ergebnisse der molekularbiologischen Methoden sind in hohem **Maße zuverlässig**. Es gibt mehrere molekularbiologische Verfahren, die auch direkt mit klinischem Probenmaterial wie Stuhl verwendet werden können, wenngleich die Korrelation zwischen der molekularen Identifizierung eines Gens und der Carbapenemase-Expression in klinisch-relevanten Bakterienspezies noch nicht evaluiert wurde.

Der größte Nachteil molekularbiologischer Methoden in Bezug auf ihre Verwendung als Screeningverfahren sind deren Kosten, die teuren Systeme und bei einigen Verfahren die dafür erforderliche mikrobiologische Qualifikation [33].

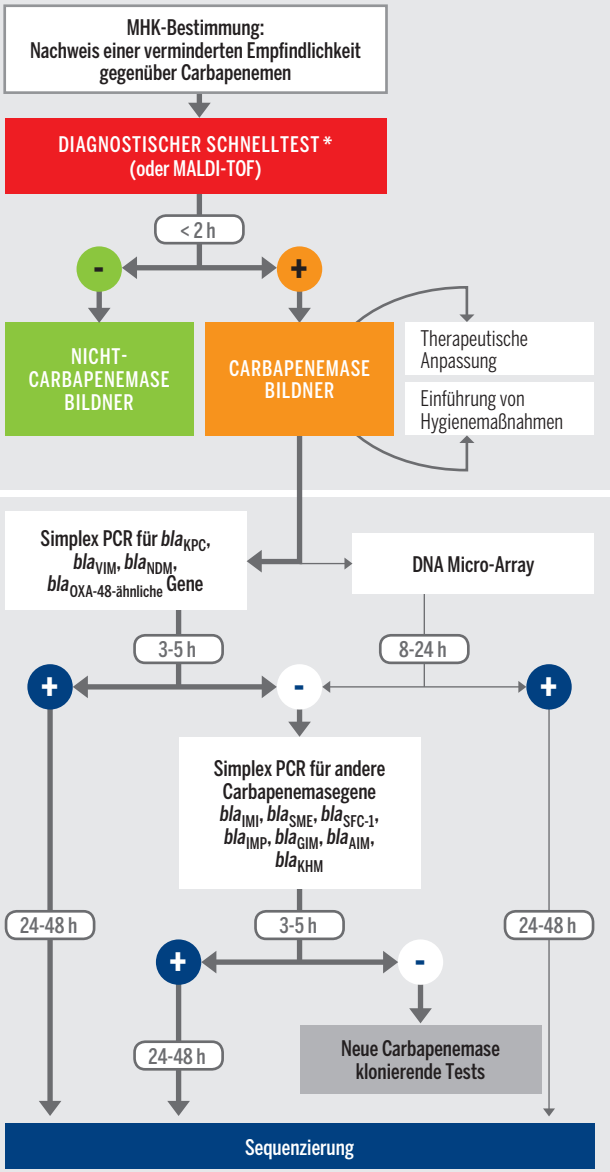
Darüber hinaus kann die Sequenzierung des gesamten Gens für verschiedene Carbapenemase-Gene, wie die OXA-48 Derivate, notwendig sein, um beispielsweise OXA-163, – welches eine echte ESBL ohne signifikante Carbapenemase-Aktivität ist – von OXA-48, welche eine echte Carbapenemase ist, zu differenzieren [43].

Schließlich können vollkommen neu auftretende Carbapenemase-Gene durch kommerziell erhältliche molekularbiologische Methoden, die nur bekannte Gene detektieren, möglicherweise unentdeckt bleiben.

Aus diesem Grund kann ein molekularbiologisches Carbapenemase-Screening als „first line" Maßnahme derzeit beschränkt werden auf:

- **die Identifizierung von Trägern bei einer Ausbruchsituation** durch direktes Patientenscreening mittels Stuhlproben
- **epidemiologische Zwecke (Abbildung 9).**

Abbildung 7: Vorgehensweise für den Nachweis und die Identifizierung von Carbapenemase-Bildnern aus kultivierten *Enterobacteriaceae*



Nach Dortet L, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):2441-5.

* Dieser diagnostische Schnelltest kann auch direkt aus klinischen Proben durchgeführt werden.

6 SCREENING

Welche Patienten sollten auf Carbapenemase-Bildner gescreent werden?

Das Erkennen von Carbapenemase-Trägern ist zwingend erforderlich, da sie ein unsichtbares Reservoir für die weitere Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern darstellen. Es gibt weltweit keinen Konsens darüber, welcher Patiententyp gescreent werden sollte.

Es wurden Empfehlungen für das Screening auf Carbapenemase-Bildnern bei *Enterobacteriaceae* ausgesprochen [1, 33, 47]:

- **Bei einem Ausbruchsgeschehen sollten Patienten, die Kontakt mit dem Indexpatienten hatten, gescreent werden**. In vielen Fällen schließt dieses Screening mindestens alle Patienten ein, die auf derselben Station des Krankenhauses behandelt werden. Patienten, die aus dem Ausland verlegt wurden und Patienten, die innerhalb eines Jahres vor ihrer Hospitalisierung in einem Krankenhaus im Ausland behandelt wurden, sollten ebenfalls gescreent werden.
- In Abhängigkeit von der jeweiligen Prävalenz der Carbapenemase-Bildner eines Landes, kann ein **regelmäßiges Screening von Risikopatienten**, wie beispielsweise Patienten auf der ITS oder in Transplantationseinrichtungen und immunsupprimierte Patienten, empfehlenswert sein [1, 33, 47].

Das Screening auf Carbapenemase-Bildner bei *P. aeruginosa* und *A. baumannii* sollte mindestens diejenigen Patienten umfassen, die auf der gleichen Krankenhausstation untergebracht sind, in welcher der Ausbruch stattgefunden hat. Interessanterweise sind Carbapenemase-Bildner bei *A. baumannii* immer mit einer Mehrfachresistenz assoziiert. **Die Carbapenemase-Bildung kann daher als indirekter Marker für eine Mehrfachresistenz angesehen werden** (P. Nordmann, L. Poirel, eigene Daten).

Screening auf Nicht-Carbapenemase-bedingte Carbapenem-resistente gramnegative Stäbchen: es sind keine spezifischen Empfehlungen bekannt, es ist jedoch naheliegend, bei einem Ausbruch diejenigen Patienten zu screenen, die auf der gleichen Krankenhausstation behandelt werden.

RISIKOPATIENTEN (MINDESTLISTE), FÜR EIN CARBAPENEMASE-SCREENING (*Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, A. baumannii*)

- Kontaktpatienten bei einem Ausbruch
- Patienten, die direkt von einem ausländischen Krankenhaus verlegt werden
- Patienten, die innerhalb des zurückliegenden Jahres in einer medizinischen Einrichtung im Ausland behandelt wurden

Wie müssen Träger von Carbapenem-resistenten gramnegativen Stäbchen gescreent werden?

Da die Intestinalflora das wichtigste Reservoir für ***Enterobacteriaceae*** ist, sind **Rektalabstriche und Stühle** die klinischen Proben, die für ein Screening auf Carbapenemase-Bildner und Carbapenem-resistente Isolate am besten geeignet sind **(Abbildung 8)**. Bei ***P. aeruginosa*** kann auch ein **Screening der Umgebung** sinnvoll sein, da kontaminiertes Wasser häufig für Ausbrüche verantwortlich ist. Im Fall von ***A. baumannii*** können zusätzliche **Haut- oder Nasenabstriche** für den Nachweis Carbapenem-resistenter Isolate hilfreich sein [49].

Direkte Identifizierung von Carbapenemasen aus Klinischen Proben

→ Molekularbiologische Methoden

Die direkte Identifizierung von mehreren Carbapenemase-Genen mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren ist möglich (siehe Seite 19). Derzeit werden molekularbiologische Verfahren aus Kostengründen hauptsächlich bei Ausbruchsituationen empfohlen **(Abbildung 9)**. Wenn molekularbiologische Verfahren verwendet werden, bleibt **die Identifizierung von Carbapenemase-Bildnern oder Carbapenem-resistenten Isolaten durch die Kultur obligatorisch**, um die **Genotypen** der Stämme bei einer Ausbruchsituation **zu vergleichen** und die **Resistenzmuster** gegenüber Nicht-ß-Lactam Antibiotika **zu bestimmen (Abbildungen 8, 9)**.

→ Phänotypische Identifizierung

MALDI-TOF oder Enzymtests können verwendet werden, sind jedoch auf Grund ihrer geringen Carbapenemase-Aktivität nicht direkt aus Stuhlproben durchführbar.

→ Kulturverfahren

Klinische Proben können auf Screeningmedien ausgestrichen werden, entweder direkt oder nach einem Anreicherungsschritt in Bouillon, die 0,5 – 1 µg/ml Imipenem oder 0,5 µg/ml Ertapenem enthält.

Dieser **Anreicherungsschritt** wird insbesondere **bei einem Ausbruch** empfohlen **(Abbildung 9)** [1, 49]. Er kann die Sensitivität erhöhen und dadurch die Anzahl der möglicherweise falsch-negativen Ergebnisse durch eine höhere Inokulumdichte des nachzuweisenden Stammes reduzieren. Es wurde bereits gezeigt, dass der **Nachweis von KPC-Bildnern bei *Enterobacteriaceae* dadurch verbessert wird** [1].

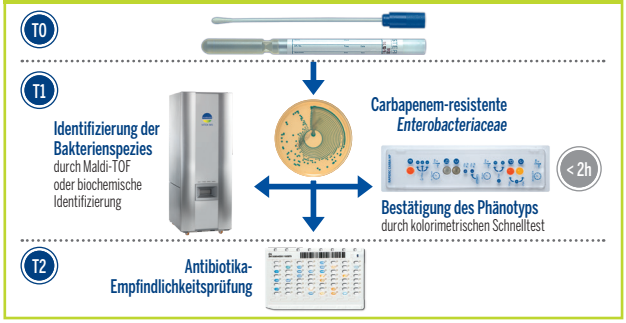
Sein Nachteil liegt in dem zusätzlichen Zeitaufwand (12 – 24 h), der notwendig ist, um die Carbapenemase-Bildung nachzuweisen. Die Wirksamkeit dieses Anreicherungsschrittes wurde nicht für NDM und OXA-48 Bildner bei *Enterobacteriaceae* oder Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* und *A. baumannii* Isolate evaluiert.

Die Proben sollten **auf Selektivmedien** ausgestrichen werden, **im Idealfall auf chromogenen Medien**, die eine höhere Benutzerfreundlichkeit und eine bessere Spezifität aufweisen [16, 17, 19, 26, 33]. Mit einigen dieser Medien werden Carbapenem-resistente Isolate nachgewiesen und nicht spezifisch Carbapenemase-Bildner. Sie sind daher weniger spezifisch und für die Infektionskontrolle weniger geeignet. Es ist darüber hinaus wichtig, dass das Screening **alle Carbapenemasen** erfasst, **einschließlich jener vom Typ OXA-48**, welche derzeit eine zunehmende Verbreitung findet [16, 17, 19, 26, 33].

Die Verwendung chromogener Medien für das Screening auf Carbapenemasen mit anschließender phänotypischer Bestätigung (colorimetrische Tests) ist derzeit die beste Screening-Strategie für *Enterobacteriaceae*.

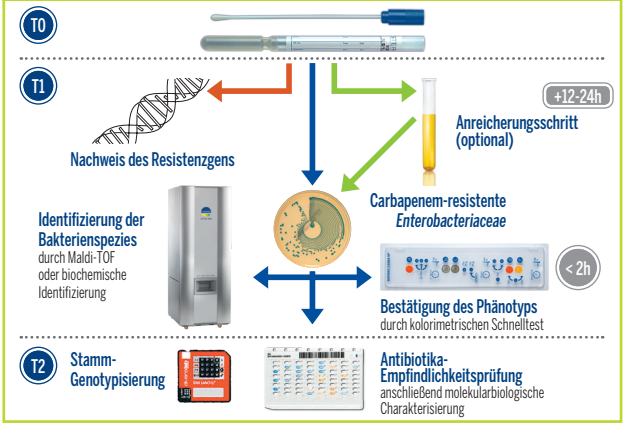
Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden keine der Screeningmedien vergleichend für den Nachweis von Carbapenemase-Bildnern oder Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* und *A. baumannii* Isolaten evaluiert.

Abbildung 8: Vorgehensweise zum Nachweis von Trägern von Carbapenemase-Bildnern bei *Enterobacteriaceae* AUSSERHALB eines Ausbruchgeschehens



P. Nordmann, eigene Daten

Abbildung 9: Vorgehensweise zum Nachweis von Trägern von Carbapenemase-Bildnern bei *Enterobacteriaceae* WÄHREND eines Ausbruchgeschehens



P. Nordmann, personal communication

7 INFEKTIONSKONTROLLE UND PRÄVENTION

Welche Maßnahmen werden zur Infektionskontrolle empfohlen?

Die Einführung von Screening- und Isolierungsmaßnahmen ist effektiver, wenn **die Kolonisation zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert wird**. Aktuelle Empfehlungen des CDC zur Verhinderung einer Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern in Gesundheitseinrichtungen wurden veröffentlicht und basieren im Wesentlichen auf den bei KPC-Ausbrüchen bei *Enterobacteriaceae* gewonnenen Erfahrungen (www.cdc.gov).

Diese Empfehlungen können auch für die Prävention in Bezug auf die Verbreitung von NDM oder OXA-48 Bildnern bei *Enterobacteriaceae* angewendet werden, da eine **Übertragung von Mensch zu Mensch** über die Hände des pflegerischen und medizinischen Personals die wichtigste Quelle für eine Übertragung dieser resistenten Bakterien darstellen. Die Kontamination der Umgebung spielt vermutlich eine untergeordnete Rolle.

Die wichtigsten Präventionsmaßnahmen basieren auf den Maßnahmen der Standardhygiene (Händehygiene) sowie den Vorsichtsmaßnahmen, die im Umgang mit allen multiresistenten Bakterien einzuhalten sind [47].

Maßnahmen zur Kontaktisolierung sollen eine **Kontamination des medizinischen Personals**, welches Kontakt zum Patienten oder der Patientenumgebung hat, **minimieren**, um eine Verbreitung der Erreger zu verhindern.

Folgende Maßnahmen sind hierbei einzuhalten:

- **Ein sachgemäßer Gebrauch von Schutzkitteln und Handschuhen** durch das medizinische Personal bei allen Handlungen, die einen Kontakt mit dem Patienten oder der Umgebung des Patienten einschließen.
- **Isolierung von Träger-Patienten** in Einzelzimmern oder falls dies nicht möglich ist, Kohortierung von Patienten mit denselben Carbapenemase-Bildnern.
- **Patientenbezogene Verwendung** von nicht kritischen medizinischen Instrumenten oder Einweg-Instrumenten (wie Blutdruckmanschetten, Einweg-Stethoskope).

INFEKTIONSKONTROLLE UND PRÄVENTION

Bei Kurzzeitbehandlungen in Akutkrankenhäusern oder bei längerfristiger stationärer Behandlung sollten bei Patienten, die mit Carbapenemase-Bildnern besiedelt oder infiziert sind, die Maßnahmen der **Kontaktisolierung** eingehalten werden.

In der Langzeitpflege (z.B. Pflegeheime) ist die Anwendung von Maßnahmen zur Kontaktisolierung bei den Heimbewohnern komplexer. Die Auswirkungen, die solche Maßnahmen auf das Wohlergehen und die Rehabilitation der Patienten haben, müssen berücksichtigt werden [47].

Für Akut-Krankenhäuser und Langzeit-Pflegeeinrichtungen gilt gemeinsam

- Um die unmittelbare Umsetzung von Maßnahmen zur Kontaktisolierung zu erleichtern, sollte eine computer-gestützte Surveillance eingerichtet werden, um Patienten mit einer anamnestischen Besiedelung oder Infektion durch Carbapenemase-Bildner bei erneuter Aufnahme zu erfassen.
- Neben der Unterbringung von mit Carbapenemase-Bildnern besiedelten oder infizierten Patienten in Einzelzimmern, sollte die Kohortierung von Patienten in der gleichen Station in Erwägung gezogen werden.
- Falls möglich, sollte Patienten mit Carbapenemase-Bildnern spezielles Personal zugeteilt werden, um das Risiko einer Übertragung zu minimieren.

Ähnliche Empfehlungen können für Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa* und *A. baumannii* angewendet werden [49].

Die Bedeutung von Chlorhexidin-Bädern zur Unterbrechung einer Übertragung von Carbapenemase-Bildnern ist nicht belegt. Ebenso bleibt die Dekontamination der Darmflora für Carbapenemase-Bildner fragwürdig.

Obgleich es folgerichtig ist, dass ein niedrigerer Carbapenem-Verbauch zu einer Reduktion in der Selektion Carbapenem-resistenter Bakterien führt, kann auch das Stewardship für den Einsatz anderer Breitspektrum-Antibiotika eine wichtige Rolle bei der Senkung des Selektionsdrucks spielen [14].

SECHS WICHTIGE MASSNAHMEN ZUR PRÄVENTION VON CARBAPENEM-RESISTENTEN *ENTEROBACTERIACEAE* IN AKUTKRANKENHÄUSERN UND LANGZEIT-PFLEGEEINRICHTUNGEN

1. Händehygiene
2. Kontaktisolierung
3. Kohortierung von Patienten und Personal
4. Minimaler Einsatz von invasiven Instrumenten
5. Förderung eines Antimicrobial Stewardships
6. Screening

Weitere Informationen:
CDC 2012 CRE Toolkit: http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/

SCHLUSSFOLGERUNG

Während noch vor einem Jahrzehnt nur selten von Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterien berichtet wurde, werden diese Erreger heute zunehmend weltweit identifiziert. Die zukünftige Bedrohung besteht darin, dass sich diese **gramnegativen Mikroorganismen von multiresistenten zu panresistenten Erregern entwickeln**.

Ein Zusammenhang zwischen **Antibiotikaresistenz** und **erhöhter Mortalität** auf Grund einer Infektion wurde inzwischen eindeutig belegt [14]. Darüber hinaus sind alternde Bevölkerungen, die Entwicklung der Intensivmedizin, Organtransplantationen und Tumorbehandlungen, sowie der intensive Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika Faktoren, die alle zu einer erhöhten Anzahl an immunsupprimierten Patienten führen, die ein ideales Angriffsziel für Carbapenem-resistente Erreger darstellen [33].

Diese Erreger entwickeln sich derzeit von einem strikt nosokomial erworbenen Status zu Bakterien, die in der **ambulanten Versorgung** erworben werden. In Anbetracht der Größe des Reservoirs an Carbapenem-resistenten Bakterien und deren weltweiter Verbreitung wird es **keine Umkehrung von Carbapenemase-resistenten zu empfindlichen Isolaten geben**, zumindest bei *Enterobacteriaceae*.

Es ist deshalb wichtig, sowohl Träger als auch Patienten, die mit Carbapenem-resistenten Bakterien infiziert sind, zu screenen.

Dies ist die einzige Möglichkeit, die **Wirksamkeit von Carbapenemen, den letzten Reserveantibiotika**, zu erhalten und die einzige Möglichkeit, bis neu entwickelte Breitspektrum-Antibiotika auf den Markt gebracht werden.

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

CDC	Center for Diseases Control and Prevention
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
IMP	Imipenemase
KPC	*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation Flugzeitzeitanalyse (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight)
MBL	Metallo-Beta-Lactamase
MIC	Minimale Hemmkonzentration
NDM	New Delhi Metallo-ß-Lactamase
OXA-48	Oxacillinase des Typs OXA-48
PCR	Polymerasekettenreaktion
VIM	Verona Integron-kodierte Metallo-ß-Lactamase
WHO	World Health Organisation

LITERATUR

1. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2012; 18:439-448.
2. Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: a state of the art. Exp Rev Anti Infect Ther 2013;11:571-583
3. Berrazeg M, Diene SM, Medjahed L *et al*. New Delhi metallo ß-lactamase around the world; an eReview using google maps. Euro Surveill 2014; 19(20):pii=20809.
4. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular characterization of a ß-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-ß-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4654-4661.
5. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-ß-lactamases: a last frontier for ß-lactams. Lancet Infect Dis 2011;11:381-393.
6. Cuzon G, Naas T, Truong H *et al*. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce ß-lactamase blaKPC-2 gene. Emerg Infect Dis 2010;16:1349-1356.
7. Day KD, Salman M, Kazi B *et al*. Prevalence of NDM-1 carbapenemase in patients with diarrhoea in Pakistan and evaluation of two chromogenic culture media. J Applied Microbiol 2013;114:1810-1816.
8. Dortet L, Bréchard L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Strategy for rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2014;54:2441-2445.
9. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in France, 2012. J Antimicrob Chemother 2014;69:623-627.
10. Dortet L, Poirel L, Errera C, Nordmann. CarbAcineto NP test for rapid detection of carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. J Clin Microbiol 2014;52:2359-2364.
11. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas* spp. by using a biochemical test. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:6437-6440.
12. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemses in Gram-negative bacteria. Biomed Res Int 2014;249856.
13. Falagas ME, Karageorgoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with *Enterobacteriaceae* producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. Future Microbiol 2011;6:655-666.
14. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tanarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:654-663.
15. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. Emerg Infect Dis 2014;20:1170-1175.
16. Girlich D, Anglade C, Zambardi G, Nordmann P. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing *Enterobacteriaceae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;77:296-300.
17. Girlich D, Poirel L, Nordmann. Comparison of the SUPERCARBA, CHROMagar KPC, and Brilliance CRE screening media for detection of *Enterobacteriaceae* with reduced susceptibilitty to carbapenems. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:214-217.

18. Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P. High rate of faecal carriage of extended-spectrum ß-lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at a university hospital in Morocco. Clin Microbiol Infect 2014;20:350-354.

19. Hrabak J, Chdudackova E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. Clin Microb Infect 2014; 20(9):839-853.

20. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-ß-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother 1995;39:824-829.

21. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance; the example of New Delhi metallo-ß-lactamase (NDM)- mediated carbapenem resistance type. J Med Microbiol 2013;62: 499-513.

22. 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. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602.

23. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland KB, Pitout JD. Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:130-136.

24. Leclercq R, Canton R, Brown DFJ *et al*. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microb Infect 2013;19:141-160.

25. Lee K, Yum JH, Yong D *et al*. Novel acquired metallo-ß-lactamase gene, blaSIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4485-4491.

26. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A *et al*. Detection, treatment and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an international working group. J Chemother 2013;25:129-140.

27. Markogiannakis A, Tzouvelekis L, Psichogiou M, Petinaki E, Daikos GL. Confronting carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol 2013;8:1147-1161.

28. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A, Tulkens PM, Van Bambeke F. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millenum. Clin Microbiol Infect 2007;13:560-578.

29. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA *et al*. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013;13:785-796.

30. Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A ß-lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91: 7693-7697.

31. Nordmann P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect 2014;44:51-56.

32. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228-236.

33. Nordmann P , Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* worldwide. Clin Microbiol Infect 2014;20:821-30.

34. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis 2012;18:1503-1507.

35. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol 2011;19:588-595.

36. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae.* Emerg Infect Dis 2011;17:1791-1798.

37. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA *et al*. Prevalence of faecal carriage of *Enterobacteriaceae* with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. J Antimicrob Chemother 2011;66:2288-2294.

38. Pitout JD. Multiresistant *Enterobacteriaceae*: a new threat of an old problem. Exp Rev Anti-Infect Ther 2008;6:657-669.

39. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. Genetic features of blaNDM-1-positive *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5403-5407.

40. Poirel L, Héritier C, Tolün V *et al*. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:15-22.

41. Poirel L, Naas T, Nicolas D *et al*. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-ß-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:891-897.

42. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D ß-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:24-38.

43. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother 2012;67:1597-1606.

44. Poulikakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment *versus* monotherapy for multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. Eur J Clin Microb Infect Dis 2014;33:1673-1685.

45. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, *et al*. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2108-2113.

46. Sekiguchi J, Morita K, Kitao T *et al*. KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo-ß-lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4194-4197.

47. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcoone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan, Petrosillo N, Rodriguez-Bano J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 1:1-55.

48. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25:450-470 .

49. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology and management. Ann NY Acad Sci USA 2014;1323:22-42.

50. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA *et al.* Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-ß-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. J Antimicrob Chemother 2002;50:673-679.

51. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, *et al*. Novel carbapenem-hydrolyzing ß-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151-1161.

52. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. ß-Lactams plus aminoglycoside or fluoroquinolones combination *versus* ß-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2013;41:301-310.

53. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-ß-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev 2005;18:306-325.

54. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis 2011;11:355-362.

55. Yamamoto M and Pop-Vicas AE. Treatment for infections with carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*: what options do we still have? Critical Care 2014;18:229-237.

LITERATUR

bioMérieux

In vitro Diagnostika dienen der öffentlichen Gesundheit

Als bedeutender Hersteller von *in vitro* Diagnostika seit mehr als 50 Jahren ist unser Handeln stets geprägt von Pioniergeist und dem unermüdlichen Engagement zur Verbesserung der öffentlichen Gesundheit weltweit.

Unsere Diagnostik-Lösungen bringen den Beschäftigten im Gesundheitswesen einen hohen medizinischen Nutzen. Sie liefern schnellstmöglich wichtige und zuverlässige Informationen zur Unterstützung therapeutischer Entscheidungen und verbessern die Patientenversorgung.

Wir sehen es als unsere Aufgabe, die medizinische Aus- und Weiterbildung zu unterstützen, indem wir für möglichst viele Menschen den Zugang zu diagnostischem Wissen fordern. Im Fokus unserer Informationsbroschüren steht der medizinische Nutzen von Diagnostika. Sie sollen das Bewusstsein der wesentlichen Bedeutung diagnostischer Testergebnisse für Therapieentscheidungen stärken.

Es stehen weitere Informationsbroschüren zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich an Ihre lokale bioMérieux-Vertretung

Die Inhalte dieser Broschüre haben nur empfehlenden Charakter und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie ersetzen keinesfalls eine professionelle medizinische Beratung. Wenden Sie sich immer an einen Ärztlichen Direktor, Arzt oder einen anderen qualifizierten Gesundheitsdienstleister im Hinblick auf die Prozesse und/oder Protokolle zur Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen. Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux in keiner Weise haftbar.

bioMérieux Deutschland GmbH • Weberstraße 8 • 72622 Nürtingen
Tel: +49 7022 3007-0 • Fax: +49 7022 36110
www.biomerieux.de

bioMérieux Austria GmbH • Eduard-Kittenberger-Gasse 95b • 1230 Wien
Tel. +43 1 8650 650 • Fax +43 1 8650 661
www.biomerieux.at

bioMérieux (Suisse) SA • Avenue Blanc 53 • Case postale 2150 • 1211 Geneva
Tel. +41 22 9065 760 • Fax +41 22 9065 742
www.biomerieux.ch

12-18 / 3008832 010 /DE/A/ Dieses Dokument ist rechtlich nicht bindend. bioMérieux behält sich das Recht vor, ohne Mitteilung Änderungen vorzunehmen / BIOMÉRIEUX, das BIOMÉRIEUX-Logo, ETEST und VITEK sind angemeldete und/oder eingetragene Marken von bioMérieux oder einer ihrer Niederlassungen oder eines ihrer Tochtergesellschaften / CLSI ist eine Marke der Clinical Laboratory and Standards Institute / EUCAST steht für European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Die Daten in diesem Dokument wurden von der EUCAST kostenfrei zur Verfügung gestellt und sind auf der EUCAST website www.eucast.org frei zugänglich / Andere Namen oder Waren sind Eigentum ihrer jeweiligen Besitzer / bioMérieux S.A. RCS Lyon 673 620 399 / Gedruckt in Deutschland / **thera** / RCS Lyon B 398 160 242