

2

Multiresistente Erreger in der Klinik: Epidemiologie und Konsequenzen für die Therapie

Anna Both, Holger Rohde

Seit der Entdeckung des Penicillins aus dem Kulturfiltrat des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* durch Alexander Flemming im Jahr 1928 haben Antibiotika Millionen Leben gerettet. Der große Nutzen, der aus dieser Zufallsentdeckung erwuchs, wurde jedoch bald durch die Entstehung bakterieller Resistenzen gefährdet. Bereits kurz nach der Vermarktung des Penicillins zu Beginn der 1940er Jahre wurden die ersten resistenten Isolate von *Staphylococcus aureus* beschrieben. Untersuchungen dänischer Isolate aus *S. aureus* zeigten, dass bereits Ende der 1950er Jahre 85–90 % aller Isolate eine Penicillinase trugen.

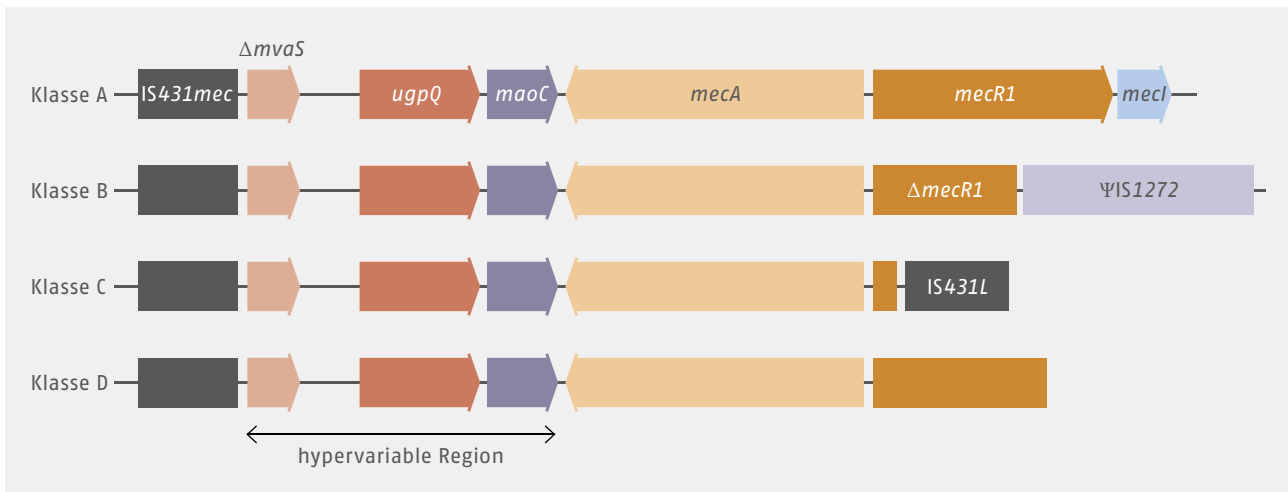
Das Auftreten von Penicillin-resistenten *S. aureus* motivierte zur Entwicklung neuer, Penicillinase-fester Penicilline. Darüber hinaus wurden Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt, die vor allem eine gute Aktivität auch gegen gramnegative Erreger aufwiesen. Gegenüber fast allen Substanzen entwickelten sich jedoch früher oder später Resistenzen. Die Ausbreitung solcher Resistenzmechanismen kontrastiert stark mit der Zahl der Antibiotika-Neuentwicklungen, welche bereits seit den 1980er Jahren kontinuierlich zurückgeht. Gab es im Vier-Jahres-Zeitraum zwischen 1983 und 1987 noch 16 Antibiotika-Neuzulassungen durch die Federal Drug Administration der USA (FDA), so sank deren Anzahl auf nur zwei neue Substanzen im Zeitraum von 2008–2012 [1]. Heute stellen insbesondere in der Krankenhausumgebung multiresistente Erreger ein substanzielles und wachsendes Problem dar. Dieses wiegt umso schwerer, als die Zahl der gerade bei diesen Erregern wirksamen Substanzen klein ist. Im Vordergrund der aktuellen Problematik stehen vor allem Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Cephalosporin- und/oder Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter species*. Diese werden in der Gruppe der ESKAPE-Erreger zusammengefasst.

Ursachen bakterieller Multiresistenz

Verschiedene, in ihrer relativen Bedeutung nicht vollständig verstandene Ursachen begünstigen die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen. Ein zu häufiger Gebrauch, beispielsweise durch nicht indizierten Einsatz

oder rezeptfreien Zugang zu Antibiotika in einigen Ländern, fördert die Selektion resistenter Bakterien [2]. Beispielsweise konnte ein direkter Zusammenhang zwischen dem Verbrauch von Carbapenem und der Inzidenz Carbapenem-resistenter oder -intermediär empfindlicher Isolate im Krankenhaus gezeigt werden [3]. Zudem kommt es häufig zu Fehlern bei der Verschreibung von Antibiotika. So konnte gezeigt werden, dass in etwa 30–50 % der Antibiotikaverschreibungen Fehler enthalten [4]. Insbesondere können zu niedrige Dosierungen zur Entstehung von Resistenzen beitragen [5].

Problematisch ist auch die Praxis, Antibiotika oder strukturverwandte Substanzen in der Tierhaltung einzusetzen. Im Jahr 2008 lag der Anteil der veterinärmedizinisch verschriebenen Antibiotikagesdosen in Deutschland bei 85 % des Gesamtverbrauchs [6]. Seitdem ist der Trend leicht rückläufig. Das Ziel des Einsatzes in der Landwirtschaft ist einerseits die verbesserte Herdengesundheit durch Prophylaxe von Infektionserkrankungen, andererseits wird eine beschleunigte Gewichtszunahme unter niedrig dosierten Antibiotika mehrerer Klassen beobachtet (►Kap. 3). Übertragungen von MRSA, VRE und multiresistenten gramnegativen Bakterien von landwirtschaftlichen Nutztieren auf Menschen sind dokumentiert. Aktuell wird besonders die Verwendung von Colistin in der Landwirtschaft kritisch diskutiert. Aufgrund seiner hohen Toxizität wurde es lange Zeit in der Humanmedizin nicht zur systemischen Gabe verwendet. Durch die Verbreitung multiresistenter gramnegativer Bakterien ist Colistin heute ein unverzichtbares systemisches Antibiotikum zur Bekämpfung schwerwiegender Infektionen mit diesen Erregern und häufig das letzte als sensibel getestete Antibiotikum. Dennoch wird Colistin häufig in der Tiermast zur Therapie und Metaphylaxe von gastrointestinalen Infektionen verwendet. Die Entdeckung der Plasmid-gebundenen Colistinresistenz-Determinante



• **Abb. 2.1** Schematische Übersicht über den *mecA*-Genlocus. Das zentrale Element der Methicillinresistenz ist die Betalactam-unempfindliche Transpeptidase/Transglykosidase PBP2a, deren Gen *mecA* unter der Kontrolle des als Repressor fungierenden *mecI*-Genprodukts negativ und durch das *mecR1*-Genprodukt als Signaltransduktor bei der Zellwandsynthesehemmung durch Betalactam-Antibiotika positiv reguliert wird. Elemente der Klasse A weisen einen vollständig regulierten Phänotyp auf, bei den Elementen der Klassen B–D sind infolge genetischer Veränderungen (Deletion/Insertion) die regulatorischen Gene *mecI* und *mecR1* inaktiviert, sodass *mecA* konstitutiv exprimiert und somit die Betalactam-Resistenz kontinuierlich ausgeprägt ist.

mcr-1 verstärkt die Befürchtung, dass gegenüber diesem aktuell bei multiresistenten Erregern häufig verwendeten Antibiotikum in Zukunft häufiger primäre Resistenzen beobachtet werden könnten [7–8] (► Kap. 1).

UPDATE

Wichtige Faktoren, die zu Entstehung und Verbreitung der Antibiotikaresistenz führen, sind ein hoher Selektionsdruck durch Gabe bei ungeeigneter Indikation, durch unzureichende Dosierung und durch Einsatz von Antibiotika aus der Humanmedizin zu nicht humanmedizinischen Zwecken.

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)

Staphylococcus aureus ist ein grampositives Bakterium, das etwa 20 % der Bevölkerung dauerhaft besiedelt und bei 60 % der Bevölkerung intermittierend nachzuweisen ist [9]. Besiedelt werden bevorzugt die Nasenvorhöfe, aber auch Rachen und Haut können besiedelt sein. *S. aureus* ist ein fakultativ pathogenes Bakterium und einer der bedeutendsten Erreger nosokomialer Infektionen. Im Krankenhaus und ambulant erworbene Wund- und Weichteilinfektionen sind die häufigsten mit diesem Erreger assoziierten Krankheitsbilder. Seltener werden schwere Infektionen des Blutstroms, der Herzklappen, Knochen- und Gelenke sowie der Lunge und weiterer Organe beobachtet.

Während es schon kurz nach Einführung des Penicillins schnell zur Entwicklung und Ausbreitung von Penicillin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* kam, wurde

der erste Methicillin-resistenten *S.-aureus*-Stamm (MRSA) im Jahr 1961 beschrieben.

Die Resistenz gegenüber penicillinasefesten Penicillinen, wie dem namensgebenden Methicillin, und anderen Betalactamen wird durch das *mecA*-Gen vermittelt, welches das 78 kDa große Penicillin-bindende Protein 2a (PBP2a) codiert [10] (• Abb. 2.1). Diese Transpeptidase ist in der Lage, auch in Anwesenheit von Betalactamen die Quervernetzung der bakteriellen Zellwand vorzunehmen. *mecA* ist in einem mobilen genetischen Element, dem staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) integriert. Durch die Gabe von Betalactam-Antibiotika kann die Expression von *mecA* induziert werden, welches dann die Betalactam-Resistenz vermittelt [11].

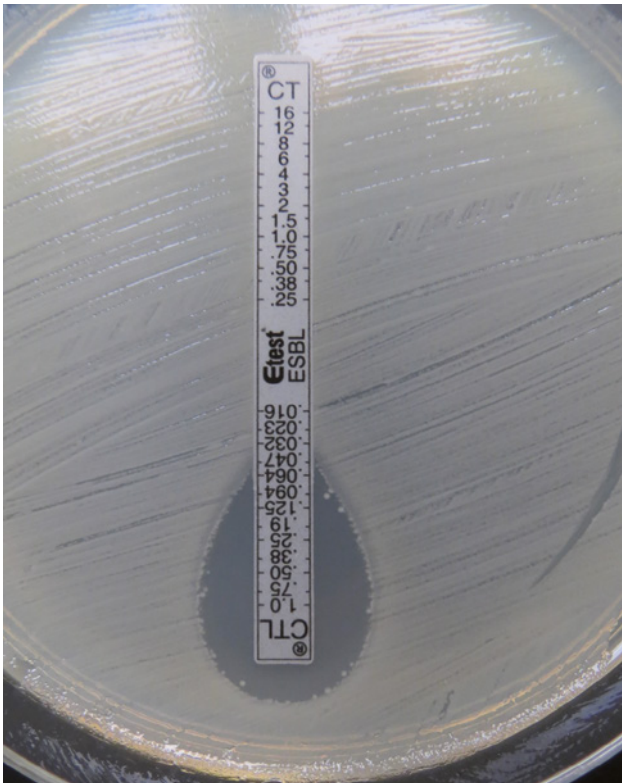
Seit Ende der 1970er Jahre kam es zur weltweiten Verbreitung von MRSA in der Krankenhausumgebung mit einem Anteil von bis zu 33 % der nosokomialen *S.-aureus*-Infektionen im Zeitraum 2007/2008 in Deutschland. Diese Gesundheitssystem-assoziierten MRSA werden als Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) bezeichnet. Während in Europa die Ausbreitung von MRSA hauptsächlich auf Krankenhäuser und weitere Einrichtungen des Gesundheitssystems beschränkt blieb, fanden in den USA seit Ende der 1990er Jahre MRSA-Stämme Verbreitung, welche an die Bedingungen im ambulanten Bereich angepasst waren und die entsprechend als Community-acquired MRSA (CA-MRSA) bezeichnet werden. Diese Stämme sind genetisch deutlich unterschiedlich zu den HA-MRSA und nicht auf einen geschwächten oder vorerkrankten Wirt angewiesen, um eine Kolonisation der Nasen- und Rachenschleimhaut aufrechtzuerhalten. Es konnte gezeigt werden, dass in den USA bis zu 59 % der durch *S. aureus* verursachten Haut- und Weichteilinfektionen von CA-MRSA ausgelöst werden [12]. In Deutschland wurde in den vergangenen Jahren eine Zunahme der CA-MRSA mithilfe von molekularen Typisierungsstudien dokumentiert. Der Anteil ist jedoch weiterhin gering.

4

Antibiotikaresistente Bakterien in Lebensmitteln

Anselm Lehmacher

Die natürliche Funktion der Antibiotika ist die interzelluläre Kommunikation und die gegenseitige Abwehr bzw. Bekämpfung von Bakterien und Pilzen untereinander. Daher gab es Antibiotikaresistenzen der Bakterien schon lange vor der Zeit, in der Antibiotika in der Therapie von Patienten und kranken Nutztieren eingesetzt wurden (►Kap. 1). Diese antibiotische Therapie schließt auch sogenannte zoonotische, d. h. zwischen Menschen und Tieren übertragbare Infektionserreger (►Kap. 3) ein. Ein wichtiges Beispiel dafür sind die Salmonellen als Lebensmittelinfektionserreger. Ein Augenmerk der Resistenzuntersuchungen liegt daher insbesondere auf Bakterien aus Lebensmitteln tierischer Herkunft, vor allem auf wenig vorbehandelten Fleisch- und Milchprodukten. Bezüglich der bakteriellen Multiresistenz gegenüber Antibiotika dürfen aber auch roh verzehrfertige pflanzliche Lebensmittel, wie z. B. Salate und Sprossen, nicht aus den Augen verloren werden. Zu deren natürlicher Bakterienflora zählen die Enterobakterien, von denen ein Anteil auch resistenzvermittelnde Betalactamasen bildet. Ein Weg antibiotikaresistente – oft auch multiresistente, d. h. gegen mehrere unterschiedliche Wirkstoffklassen unempfindliche – Bakterien aufzunehmen ist für den Menschen daher der Kontakt mit kontaminierter Nahrung [1–5].



● **Abb. 4.1** Resistenz von ESBL-bildenden *Escherichia coli* gegen Cefotaxim (hier CT) und Cefotaxim/Clavulansäure (hier CTL). Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (angegeben in µg/ml) erfolgt mittels skaliertem Etest®-Teststreifen, der eine nach außen zunehmende Konzentration an Cefotaxim (markiert als CT) bzw. Cefotaxim/Clavulansäure (CTL) enthält. Der MHK-Wert wird am Schnittpunkt der elliptoiden Hemmzone mit der Skala des Streifens abgelesen: CT > 16 µg/ml und CTL 0,064 µg/ml.

Wichtige Multiresistenzen von Bakterien in Lebensmitteln

Betalactamasen inaktivieren Betalactam-Antibiotika durch hydrolytische Spaltung ihres Betalactamrings. Zu den Betalactam-Antibiotika zählen, unterschieden nach ihrer chemischen Struktur, Penicilline, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme. Betalactam-Antibiotika hemmen die Transpeptidase der bakteriellen Zellwandsynthese aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum D-Alanin-D-Alanyl-Peptid der Zellwand. Dadurch wird das bakterielle Wachstum verhindert (►Kap. 1).

Zu den multiresistenten Bakterien in Lebensmitteln zählen insbesondere solche, die gegen oft in der Behandlung von infizierten Menschen und Tieren verwendeten Antibiotika resistent sind. Es handelt sich dabei häufig um Staphylokokken und Enterobakterien, die durch verschiedene Betalactam-Antibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine und Monobactame, nicht mehr im Wachstum gehemmt werden. Sie werden als MRSA für Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* sowie AmpC- und ESBL-Bildner für Ampicillina-se-C- und Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Bildner bezeichnet.

MRSA umgehen die bakterielle Wachstumshemmung durch Betalactam-Antibiotika mit einer zusätzlichen Transpeptidase in der Zellwandsynthese. Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin binden an den D-Alanin-D-Alanyl-Rest der bakteriellen Zellwand und hemmen so z. B. das

Tab. 4.1 Wichtige bakterielle Resistenztypen in kontaminierten Lebensmitteln und ihre Charakteristika

Resistenztyp ¹	Resistenzursache	Vorkommen	Lebensmittel
AmpC- und ESBL-Bildner (Betalactame)	Betalactamasen spalten Penicilline, viele Cephalosporine und Monobactame	Enterobakterien (gramnegative Bakterien)	Rohe Lebensmittel
MRSA (Betalactame)	Zusätzliche Transpeptidase der Zellwandsynthese	<i>Staphylococcus aureus</i> (Staphylokokken)	Fleisch und Fleischerzeugnisse
VRE (Glykopeptide)	Zusätzliche Peptidligase der Zellwandsynthese	Enterokokken	Fleisch und Fleischerzeugnisse

¹ Betroffene Wirkstoffklasse

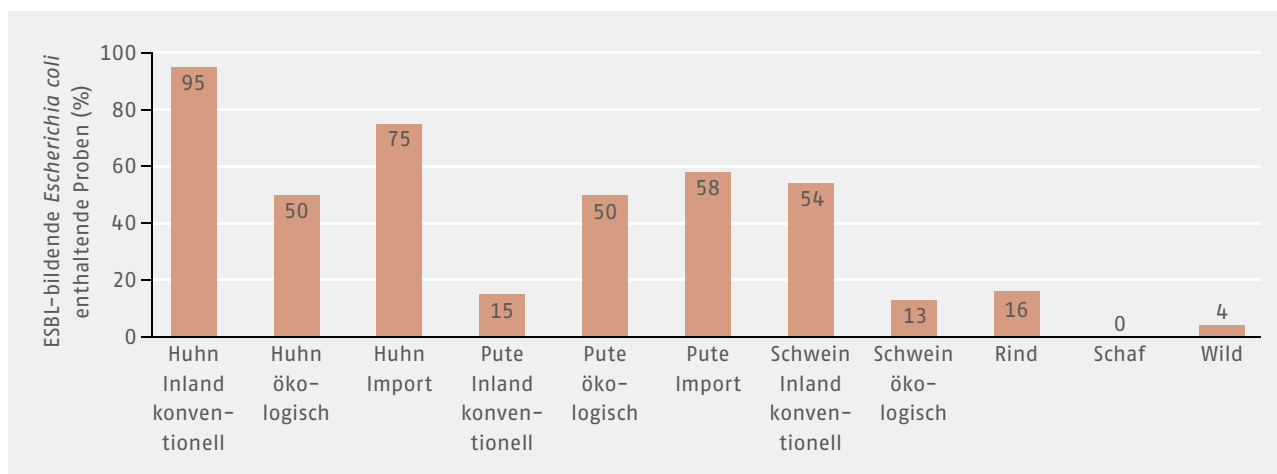


Abb. 4.2 Vorkommen von ESBL-bildenden *Escherichia coli* in Fleischproben (Proben aus Hamburg, 2013 bis 2014)

Wachstum von Enterokokken (► Kap. 2). Gegenüber Glykopeptid-Antibiotika entwickelt sich eine Resistenz bei einigen Enterokokken durch Abwandlung des D-Alanin-D-Alanyl-Peptids mithilfe von Peptidligasen während der Zellwandbildung.

Multiresistente Lebensmittelinfektionserreger

Escherichia coli-Bakterien leben im Darm von Menschen und vielen Tieren. Multiresistenzen dieser Bakterienart ermöglichen den Verbleib der Resistenzgene über einen längeren Zeitraum im Darm und evtl. auch den Austausch mit verwandten Enterobakterien dort (► Kap. 3). ESBL-bildende *Escherichia coli* werden häufig in rohem Hühner-, Puten- und Schweinefleisch nachgewiesen, auch in importierten Produkten sowie in nach EU-Ökoverordnung hergestelltem Fleisch (◉ Abb. 4.2). Auch aus rohem Fleisch frei lebender Wildtiere wurden AmpC- und ESBL-bildende *Escherichia coli* isoliert.

Auch wenn in pflanzlichen Lebensmitteln häufig AmpC- und ESBL-bildende Enterobakterien nachgewiesen werden, so sind diese Resistenzeigenschaften erwartungsgemäß selten bei *Escherichia coli* aus diesen Produkten zu finden (◉ Abb. 4.3). Carbapenemase-bildende *Escherichia coli*, d.h. *E. coli*-Stämme mit Resistenz gegen Betalactam-Anti-

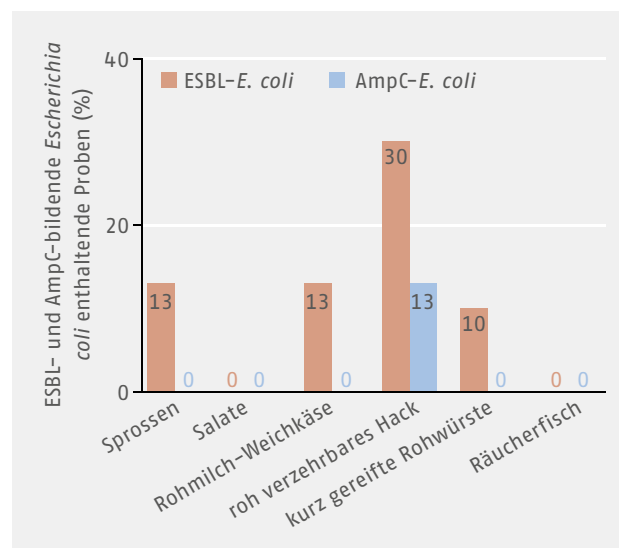


Abb. 4.3 Vorkommen ESBL- und AmpC-bildender *Escherichia coli* in roh verzehrfertigen Lebensmitteln (Proben aus Hamburg, 2013 bis 2015)

biotika aus der Gruppe der Carbapeneme, wurden weltweit bisher nur selten aus der Nutztierhaltung isoliert.

In Deutschland wurden in den letzten Jahren bei Mastkälbern und Jungrindern wenige gegenüber Betalactam-Antibiotika multiresistente Shigatoxin-bildende *Escherichia coli*, die als sogenannte EHEC (enterohämorrhagische *Escherichia coli*) zum Teil schwere Lebensmittelinfektionen auslösen können, nachgewiesen. Diese Keime wurden bis-

Tab. 4.2 MRSA-Klone in Deutschland

MRSA-Typ	Häufige Resistenz	Resistenzgenkassette ¹	Leucocidin	Klonlinie
Hospital-acquired MRSA (HA-MRSA)	Penicillin, Oxacillin, Erythromycin, Clindamycin, Ciprofloxacin	I bis III	Negativ	Non-CC398 (v. a. ST 22 und 225)
Community-acquired MRSA (CA-MRSA)	Penicillin, Oxacillin, z. T. Erythromycin, Tetracyclin, Ciprofloxacin	IV bis V	Positiv	CC8, 30 und 80 (ca. 80 %), CC398 (ca. 20 %)
Livestock-associated MRSA (LA-MRSA)	Penicillin, Oxacillin, Tetracyclin	IV bis V	Negativ	CC398 (> 80 %)

¹ Häufige Resistenzgenkassette (SCCmec-Typ)

her jedoch nicht vom Fleisch ausgewachsener Rinder isoliert. So wiesen keine der 62 in den Jahren 2014 bis 2016 vom Institut für Hygiene und Umwelt aus rohem Fleisch isolierten Shigatoxin-bildenden *Escherichia coli* Resistenzen gegenüber mehreren Betalactam-Antibiotikagruppen auf. Es soll jedoch in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, dass der O104:H4-Ausbruchstamm der mutmaßlich durch Bockshornkleesprossen ausgelösten norddeutschen EHEC-Epidemie im Jahr 2011 ein ESBL-Bildner war.

Das Spektrum multiresistenter *Salmonella*-Typen in Lebensmitteln hat sich während der letzten Jahre verändert: Traten in den vergangenen Jahrzehnten oft Infektionen durch *Salmonella* Typhimurium DT104 mit einer Multiresistenz gegen die Antibiotika Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfonamide und Tetracycline bei Patienten in Deutschland auf, so dominieren heute häufiger AmpC- und ESBL-bildende Salmonellen. Von den 81 Salmonellen, die in den Jahren 2014 bis 2016 am Institut für Hygiene und Umwelt in Hamburg aus Lebensmitteln isoliert wurden, waren 15 % ESBL- oder/und AmpC-Bildner. Diese Salmonellen mit breiter Resistenz gegen Betalactame und häufig auch weiteren Antibiotikaklassen (Multiresistenz) stammten ausschließlich aus rohem Hühner- und Putenfleisch.

Bereits wenige Stunden nach dem Verzehr von Lebensmitteln, die mit Staphylokokken-Enterotoxinen kontaminiert sind, kann eine Lebensmittelvergiftung mit Erbrechen auftreten. Viele Stämme von *Staphylococcus aureus* bilden diese Enterotoxine. Die natürlichen Standorte dieser Bakterienspezies sind Haut und Schleimhäute von Tieren und Menschen. MRSA, als multiresistente Variante dieser Bakterienspezies, sind nach ihrer Herkunft, Resistenz und Virulenz zu unterscheiden (▣ Tab. 4.2, ► Kap. 2, ► Kap. 3). MRSA aus der Nutztierhaltung, sogenannte livestock-associated MRSA (LA-MRSA), die über die Lebensmittelkette auf den Tisch des Verbrauchers gelangen, weisen im Unterschied zu MRSA aus Krankenhäusern, den sogenannten health-care-associated MRSA, *mecA*-Resistenzgene der SCCmec-Genkassetten der Klassen IV und V auf. Dagegen gehören SCCmec-Kassetten der MRSA von Krankenhauspatienten weit überwiegend den Klassen I bis III an. Sogenannte community-acquired MRSA von Patienten besitzen im Vergleich zu den LA-MRSA zusätzlich das Leucocidin-Gen, dessen Toxin sich gegen weiße Blutkörperchen richtet.

LA-MRSA werden bundesweit vor allem in rohem Fleisch, insbesondere von Huhn, Pute und Schwein nachge-

wiesen. Sie gehören im rohen Fleisch der Nutztiere in Deutschland zu über 80 % dem klonalen Komplex CC398 an, der neben der Resistenz gegen einige Betalactam-Antibiotika auch eine Resistenz gegen Tetracyclin und Zink, einem Futtermittelzusatzstoff, besitzt. In den Jahren von 2013 bis 2016 wurden im Institut für Hygiene und Umwelt in Hamburg 40 MRSA aus Lebensmitteln isoliert. Nur ein Isolat aus rohem Putenfleisch zeigte eine SCCmec-Genkassette des Typs I, wie HA-MRSA, und ein weiteres Isolat aus Milcheis beherbergte ein Leucocidin-Gen wie CA-MRSA. Alle anderen Isolate entsprachen typischen LA-MRSA.

Dass der Verzicht auf den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zum Rückgang von multiresistenten Bakterien bei den Tieren und in Lebensmitteln führen kann, zeigt das Verbot von Avoparcin Ende der 1990er Jahre. Avoparcin ist ein Glykopeptid-Antibiotikum und strukturell verwandt mit Vancomycin, einem Reserveantibiotikum für den Einsatz beim Menschen. Nach dem Verbot von Avoparcin als Futterzusatzstoff in der EU ging die Nachweisrate Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) deutlich zurück. Enterokokken finden sich insbesondere in Fleisch, Fleischerzeugnissen und Wurstwaren. In Ländern, in denen Avoparcin nie verwendet wurde, z. B. den USA, oder schon früh verboten wurde, z. B. Schweden, wurden keine VRE bei Nutztieren bzw. im Fleisch nachgewiesen.

Vermeidung von Gesundheitsrisiken durch multiresistente Bakterien in Lebensmitteln

Viele Verbraucher fragen sich heute, ob Essen mit antibiotikaresistenten Bakterien sie krank machen kann. Die Multiresistenz von Bakterien stellt für den Menschen zunächst keine direkte Gesundheitsgefahr dar. Lösen multiresistente Bakterien jedoch Infektionen aus, z. B. Lebensmittelinfektionen, werden sie durch ihre mehrfache Antibiotikaresistenz schwerer behandelbar. Immunschwache und alte Menschen, Kleinkinder und Schwangere sollten daher genauso wie Patienten auf den Konsum nicht vollständig durchgehiteter