LANDESUNTERSUCHUNGS-
ANSTALT FÜR DAS GESUNDHEITS-
UND VETERINÄRWESEN

Freistaat
SACHSEN

Was sind MRGN ?
Mikrobiologie und Meldepflicht

Fortbildungsveranstaltung der LIgA,
29. Januar / 05. Februar 2014

Dr. med. Tilo Hackel
Landesuntersuchungsanstalt Dresden,
Fachgebiet Bakteriologie, Mykologie,
Mykobakteriologie

Was sind MRGN ?

M ulti

R esistente

G ram

N egative

(Bakterien)

?

?

Einordnung ausgewählter Bakteriengattungen nach Gram-Färbung

grampositiv

Kokken

- Staphylococcus
- Streptococcus
- Enterococcus
- Peptostrepto-
  coccus

Stäbchen

- Corynebacterium
- Listeria
- Bacillus
- Actinomyces
- Clostridium

gramnegativ

Kokken

- Neisseria
- Moraxella
- Veillonella

Stäbchen

- Acinetobacter
- Pseudomonas
- *Enterobacteriaceae*
  Escherichia
  Klebsiella
  Serratia
  Proteus ...
- Legionella
- Campylobacter
- Haemophilus

Antibiotika gegen gramnegative Stäbchen

- Aminopenicilline (+/- ß-Laktamase-Inhibitor) — z. B. Amoxicillin, Ampicillin (Clavulansr.,Sulbactam)
- Acylureidopenicilline (+/- ß-Laktamase-Inhibitor) — z. B. Piperacillin (Tazobactam)
- Cephalosporine
  - 2. Gen. — z. B. Cefuroxim, Cefotiam
  - 3./4. Gen. — z. B. Cefotaxim, Ceftazidim

ß-Laktam-Antibiotika, meist Mittel der 1. Wahl

- Chinolone — z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Aminoglycoside — z. B. Gentamicin, Tobramycin
- Cotrimoxazol
- Nitrofurantoin, Fosfomycin-Trometamol

Antibiotika gegen gramnegative Stäbchen

Bei schweren Infektionen und/ oder Resistenzen gegen andere Antibiotikagruppen

- Carbapeneme — z. B. Imipenem, Ertapenem
- Monobactame — Aztreonam
- Tigecyclin, Fosfomycin, Colistin, (Chloramphenicol)

Häufigste Ursache der Resistenz gegen ß-Laktam-Antibiotika:

- ß-Laktamasen gramnegativer Erreger (Erstbeschreibung in 60er Jahren)
- Bakterieneigene Enzyme führen zur Spaltung des ß-Laktam-Ringes. Das Substratspektrum kann Penicilline, Cephalosporine, Aztreonam und Carbapeneme umfassen.
  → Wirkungsverlust
  - Chromosomal codiert (intrinsische Spezieseigenschaft)
    z. B. Ampicillin-Resistenz bei *Klebsiella spp*.,
    z. B. Cephalosporin-Resistenz bei *Enterobacter spp*. und *Citrobacter freundii* (chromosomale AmpC – in unterschiedlichem Maß exprimiert)
  - Plasmidcodiert (erworben, übertragbar)
    ESBL (extended-spectrum beta-lactamases)
    AmpC-ß-Laktamasen
    Carbapenemasen

Carbapenemasen

- vor allem bei *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterobacter cloacae*
  - Spezies oft Bestandteil der menschlichen Darmflora
    cave: nosokomiale Übertragung
  - Infektionen oft endogener Natur bei gesteigerter individueller Disposition (z. B. Harnwegsinfektion, Pneumonie, Peritonitis ...)
- Nicht immer ist verminderte Carbapenem-Empfindlichkeit bei gramnegativen Erregern auf Carbapenemasen zurückzuführen. Diese sind aber aus epidemiologischer Sicht im Hinblick auf das Potential der Weiterverbreitung der bedeutendste Mechanismus (Resistenzplasmide).

Carbapeneme

- wichtigste „Reserveantibiotika“ in der Humanmedizin
- schnelle bakterizide Wirkung, sehr breites Spektrum (grampositiv/ gramnegativ, aerob/ anaerob)

  Einsatz in der Initialtherapie schwerer Infektionen und in der Therapie von ESBL (extended-spectrum ß-lactamase)-Infektionen
- primär resistent sind

  Stenotrophomonas maltophilia
  Burkholderia cepacia
  Enterococcus faecium
  Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen

Was sind MRGN ?

M ulti

R esistente

G ram

N egative

(Bakterien)

?

„Multiresistenz“, Prinzipien der MRGN-Klassifikation

- Oktober 2012 von KRINKO* eingeführt
- dient ausschließlich krankenhaushygienischen Zwecken
  → Operationalisierung des etwas unscharfen Begriffes „Multiresistenz“ zwecks Entscheidung über die Notwendigkeit spezieller Hygienemaßnahmen
- bezieht sich auf *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii-complex*
- es werden nur bestimmte, besonders therapierelevante Antibiotikagruppen herangezogen
- intermediäre Empfindlichkeit wird wie Resistenz gewertet
- Klassifikation ist vom mikrobiologischen Labor vorzunehmen

* Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut

MRGN-Klassifikation nach KRINKO

- Betrachtung der in vitro Sensibilität gegenüber den Antibiotika, die vorrangig als primär bakterizide Substanzen bei schweren Infektionen eingesetzt werden
  - Acylureidopenicilline
    Cephalosporine (3./4. Generation)
    Carbapeneme
    Fluorchinolone
- Verminderte Empfindlichkeit gegenüber 3 oder allen 4 Gruppen führt entsprechend den Kriterien der KRINKO zur Einstufung des Erregers als
  - 3MRGN oder
  - 4MRGN

MRGN-Klassifikation nach KRINKO

(R = resistent oder intermediär, S = sensibel)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		*Pseudomonas aeruginosa*		*Acinetobacter baumannii*	
		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 (**M**ultiresistente **g**ram**n**egative Stäbchen mit Resistenz gegen **3** der 4 Antibiotikagruppen)
[2] 4MRGN (**M**ultiresistente **g**ram**n**egative Stäbchen mit Resistenz gegen **4** der 4 Antibiotikagruppen)

Quelle: KRINKO-Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“.
Bundesgesundheitsbl 2012-55: 1311-1354

Sonderfall **2MRGN NeoPäd**: Resistenz nur gg. Acylureidopenicilline und 3./4.Gen.-Cephalosporine

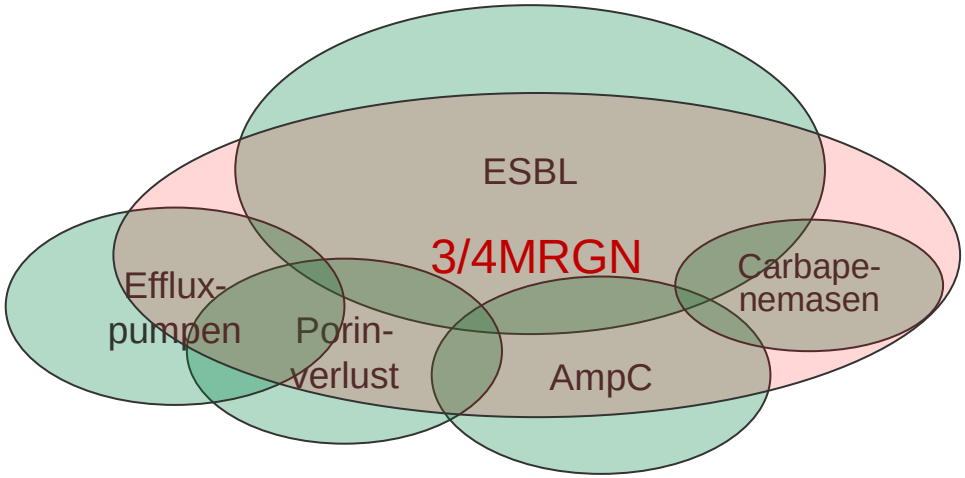
- MRGN-Einstufung erfolgt aufgrund des Resistenzphänotyps gegenüber den genannten Antibiotika.

  Diesem kann eine Vielzahl möglicher Resistenzgene bzw. -mechanismen zugrunde liegen, z. B.

  - Antibiotika spaltende Enzyme
    - plasmidcodierte ESBL (zahlreiche Typen, am häufigsten CTX-M-15, -M-1, -M-14 – in Dtld. für ca. 85% der ESBL in *E. coli* verantwortlich)
    - chromosomal- (auch plasmid-) codierte ß-Laktamasen mit erweitertem Substratspektrum (AmpC)
    - plasmidcodierte Carbapenemasen (OXA-23, OXA-48, KPC-2 ...)
  - veränderte Poreneigenschaften der Bakterienmembran
  - vermehrte Produktion von Effluxpumpen

- Verzicht auf eine Eingruppierung auf der Basis der einzelnen Resistenzmechanismen (Ausnahme: Carbapenemasenachweis → 4MRGN)

Schematische Darstellung möglicher Resistenzmechanismen gramnegativer Bakterien



MRGN als Infektionserreger

- Erwerb von MRGN (Kolonisation) auf vielfältige Weise möglich – Nahrungskette, Tierkontakte, Auslandsreisen, nosokomial

- Pathogenität steht nicht in Zusammenhang mit der Antibiotikaresistenz, sondern ist abhängig von Virulenzfaktoren des jeweiligen Stammes (Endotoxine, Adhäsine, Fimbrien ...)

- MRGN sind insofern nicht mehr und nicht weniger virulent als sensible Stämme
  → der kolonisierte Patient hat keinen hochpathogenen Keim
  → Infektionen entstehen bei entsprechender Disposition (oft als nosokomiale Infektionen) und sind dann schwerer zu behandeln
  → schlechteres Outcome

Erregerstenogramm *E. coli*

- Reservoir
  - Darmflora von Warmblütern
  - ESBL-Stämme bei Nutztieren
- Infektionen
  - weltweit häufigster Erreger von Harnwegsinfektionen
  - nosokomiale Septikämie, Pneumonie, Wundinfektionen
- Übertragung
  - überwiegend außerhalb des medizinischen Bereiches (Lebensmittel)
  - von Person zu Person (via Hände des Personals)
  - Kontamination der unbelebten Patientenumgebung wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung

Erregerstenogramm *K. pneumoniae*

- Reservoir
  - Darmflora des Menschen
  - Wasser, Boden
- Infektionen
  - ca. 10% der nosokomialen Pneumonien
  - Septikämie, HWI, Wundinfektionen
- Übertragung
  - von Person zu Person
  - von Quellen der unbelebten Umgebung, z. B. monatelange Persistenz als Biofilmbildner in Waschbeckenabläufen
  - zahlreiche Ausbrüche beschrieben, Quelle blieb meist unklar (Indexpatienten, Medizinprodukte)

Erregerstenogramm *Serratia spp.*

- Reservoir
  - nahezu ubiquitäres Vorkommen – Darmflora von Warmblütern, Staub, Pflanzen, Wasser
- Infektionen
  - 2-4% der nosokomialen Pneumonien
  - HWI, Septikämie (bei Neugeborenen mit Meningitis und Hirnabszessen)
  - *S. marcescens* mit Ausbrüchen auf neonatologischen Intensivstationen assoziiert
- Übertragung
  - von Person zu Person
  - Quellen der unbelebten Umgebung (Persistenz über Wochen), kontaminierte Muttermilch als Vektor bei Ausbrüchen beschrieben

Erregerstenogramm
Pseudomonas aeruginosa

- Reservoir
  - ubiquitär in der Umwelt, Feuchtkeim, Biofilmbildner
- Infektionen
  - zweithäufigster Erreger nosokomialer Pneumonien
  - HWI, Septikämie
  - auch ohne spezielle Resistenzen „Problemkeim“ bei Immunsupprimierten und Intensivpatienten
- Übertragung
  - ubiquitäre Umweltexposition, Infektionen meist endogener Natur
  - nosokomial über Quellen der unbelebten Umgebung (Persistenz über Wochen), kontaminierte Wasserhähne, Waschbeckenabläufe, Bronchoskope bei Ausbrüchen beschrieben

Erregerstenogramm
Acinetobacter baumannii

- Reservoir
  - Haut und Schleimhaut (gastrointestinal, respiratorisch) des Menschen, natürliches Habitat sonst wenig bekannt
  - darüber hinaus sind sonstige *Acinetobacter spp.* auch ubiquitär in Boden und Wasser zu finden
- Infektionen
  - nosokomiale Pneumonie, HWI, Septikämie
  - zunehmend Ausbruchsbeschreibungen durch Carbapenem-resistente Isolate in letzten Jahren (Assoziation mit Beatmungszubehör)
- Übertragung
  - von Person zu Person
  - Quellen der unbelebten Umgebung (monatelange Persistenz, hohe Umweltstabilität auch gegen Austrocknung) – **Flächendesinfektion !**

Therapeutische Optionen bei MRGN-Infektion

sehr begrenzt, immer nach Antibiogramm

- Carbapeneme – Standard bei 3MRGN
- Ceftazidim (Fortum®), Cefepim (Maxipime®) bei *P. aeruginosa*-3MRGN
- Tobramycin, Amikacin (zur Kombinationstherapie)
- Tigecyclin (Tygacil®) – *P. aeruginosa* primär resistent
- Fosfomycin (Infectofos®) – rasche Resistenzentwicklung (Kombination)
- Colistin (Promixin®) – nur wenn andere AB nicht mehr einsetzbar

MRGN

Epidemiologie und Meldepflicht

MRGN-Anteil in Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS)

Zeitraum: 2008 - 2012 **Datenstand: 21.11.2013**

Versorgungsbereich: stationär

Acinetobacter baumannii:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	28.6 %	6.0 %	811
2009	14.8 %	5.1 %	1005
2010	15.3 %	7.6 %	1222
2011	14.2 %	10.7 %	1194
2012	12.2 %	11.9 %	980

Pseudomonas aeruginosa:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	6.6 %	3.1 %	6620
2009	7.1 %	3.6 %	9715
2010	7.7 %	4.2 %	11179
2011	7.9 %	4.6 %	12427
2012	7.2 %	3.7 %	15790

Escherichia coli:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	5.2%	<0.1%	27008
2009	6.0%	<0.1%	40765
2010	6.7%	<0.1%	50971
2011	6.9%	<0.1%	57475
2012	7.9%	<0.1%	80409

Klebsiella pneumoniae:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	8.1%	0.3%	5110
2009	9.5%	0.2%	7994
2010	9.1%	0.3%	10188
2011	8.8%	0.3%	10728
2012	9.8%	0.3%	15437

Quelle: Robert-Koch-Institut: ARS, https://ars.rki.de

MRGN-Anteil in Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS)

Zeitraum: 2008 - 2012 **Datenstand: 21.11.2013**

Versorgungsbereich: ambulant

Pseudomonas aeruginosa:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	2.8 %	0.7 %	3332
2009	3.5 %	1.2 %	3559
2010	4.0 %	1.3 %	4403
2011	4.8 %	1.7 %	5145
2012	3.7 %	1.3 %	6188

Escherichia coli:

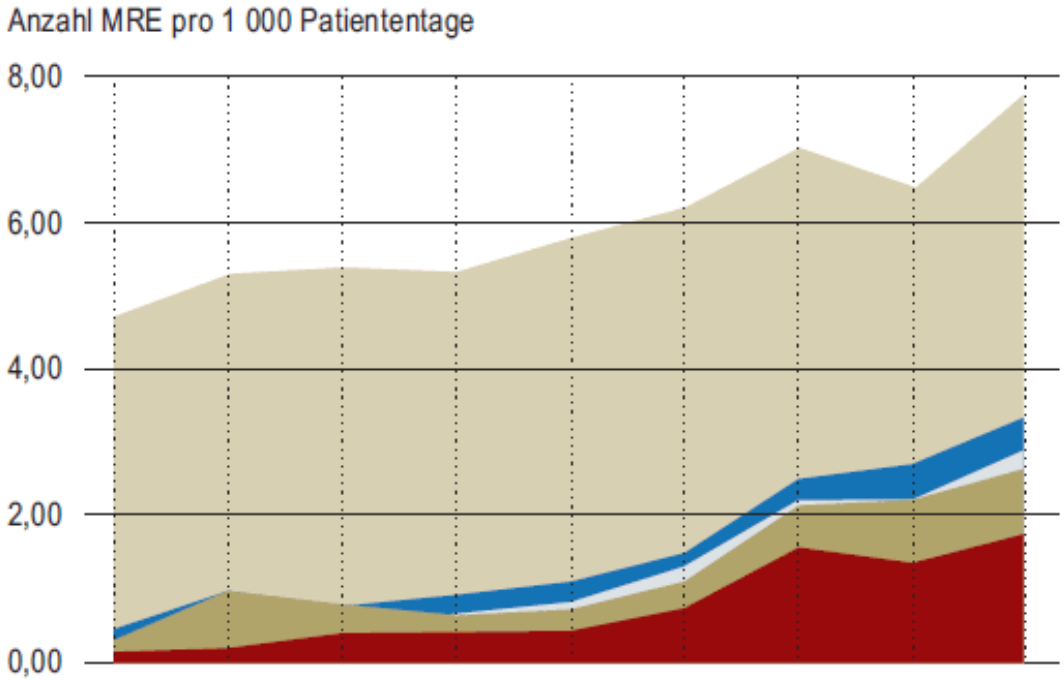
Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	1.9%	<0.1%	26537
2009	2.5%	<0.1%	27617
2010	3.1%	<0.1%	34682
2011	3.4%	<0.1%	41842
2012	4.8%	<0.1%	50592

Klebsiella pneumoniae:

Jahr	3MRGN	4MRGN	n
2008	2.0%	<0.1%	3309
2009	3.4%	<0.1%	3258
2010	3.7%	0.1%	4314
2011	4.1%	<0.1%	5199
2012	5.5%	0.2%	6214

Quelle: Robert-Koch-Institut: ARS, https://ars.rki.de

Von MRE betroffene Patienten



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
MRSA	4,24	4,29	4,57	4,37	4,67	4,67	4,51	3,73	4,39
VRE	0,07	0,04	0,04	0,20	0,26	0,14	0,25	0,48	0,44
Imi R Aci	0,03	0,01	0,02	0,04	0,07	0,25	0,11	0,05	0,25
G3C R Kleb	0,25	0,69	0,34	0,27	0,31	0,40	0,61	0,82	0,83
G3C R Eco	0,16	0,26	0,45	0,43	0,48	0,75	1,54	1,39	1,81

Häufigkeit (Inzidenzdichte) multiresistenter Erreger auf deutschen Intensivstationen, Daten von 55 Intensivstationen im Projekt SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und -Resistenz auf Intensivstationen).
Patienten mit multiresistenten Erregern pro 1000 Patiententage.

Quelle: Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(3): 39–45

Meldepflicht für MRGN

- bundesweit nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) keine Meldepflicht
- IfSG vom 20.07.2000, Stand 20.04.2013,
  § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern (vom Labor zu melden)

(1) Namentlich ist bei folgenden Krankheitserregern, soweit nicht anders bestimmt, der direkte oder indirekte Nachweis zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen:

1. Adenoviren; Meldepflicht nur für den direkten Nachweis im Konjunktivalabstrich
2. Bacillus anthracis
3. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis
4. Borrelia recurrentis
5. Brucella sp.
6. Campylobacter sp., darmpathogen
7. Chlamydia psittaci
8. Clostridium botulinum oder Toxinnachweis
9. Corynebacterium diphtheriae, Toxin bildend

…

Meldepflicht für MRGN

- in Sachsen seit Dez. 2012 meldepflichtig für das Labor gemäß IfSGMeldeVO* vom 03.06.2002, Stand 16.12.2012,
  § 2 Ausdehnung auf andere Krankheitserreger

(1) Über § 7 Abs. 1 Satz 1 IfSG hinaus ist bei folgenden Krankheitserregern, soweit nicht anders bestimmt, der direkte oder indirekte Nachweis dem zuständigen Gesundheitsamt namentlich zu melden, wenn die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen:

1. Acinetobacter spp. mit erworbenen Carbapenemasen oder erworbener eingeschränkter Carbapenem-Empfindlichkeit; Meldepflicht bei Infektion oder Kolonisation,

9. Enterobacteriaceae mit erworbenen Carbapenemasen oder erworbener eingeschränkter Carbapenem-Empfindlichkeit; Meldepflicht bei Infektion oder Kolonisation,

16. Pseudomonas aeruginosa mit erworbenen Carbapenemasen oder bei gleichzeitigem Vorliegen von phänotypischer Resistenz gegen Acylureido-Penicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone; Meldepflicht bei Infektion oder Kolonisation,

* Verordnung des SMS über die Erweiterung der Meldepflicht für übertragbare Krankheiten und Krankheitserreger nach dem IfSG,

Zusammenfassung

- MRGN (4MRGN) sind unterschiedliche gramnegative Spezies, die aufgrund unterschiedlicher Resistenzmechanismen (übertragbar und nicht übertragbar) auf die meisten Antibiotika nicht mehr empfindlich sind. Besondere Bedeutung haben Carbapenemase-Bildner.
- Nachweishäufigkeit in den letzten Jahren steigend. Infolge limitierter Therapieoptionen stellen sie zunehmend ein Problem, insbesondere als nosokomiale Infektionserreger und für ältere Patienten dar.
- Ihr Nachweis erfordert besondere Hygienemaßnahmen, um nosokomialen Übertragungen vorzubeugen. Kolonisationen sind oft von langer Dauer und kaum zu sanieren.
- Um der Selektion von MRGN entgegenzuwirken ist rationaler Antibiotikaeinsatz erforderlich.