

1 RESISTENZDEFINITIONEN, RESISTENZMECHANISMEN, RESISTENZBESTIMMUNG

1.1 Resistenz und Toleranz

Als Resistenz gilt die Eigenschaft eines Bakteriums, durch ein Antibiotikum nicht geschädigt zu werden. Zum einen gibt es primäre, **natürliche Resistenzen**, die alle Stämme einer Spezies auf Grund ihrer genetischen Konstitution aufweisen.

Eine solche natürliche Resistenz besteht zum Beispiel auf Grund des Wirkungsmechanismus bei gramnegativen Stäbchen gegenüber Vancomycin, Daptomycin und Linezolid oder von *Pseudomonas* gegenüber dem Antibiotikum Tigecyclin. Mykobakterien sind auf Grund ihres speziellen Zellwandaufbaus gegen sehr viele Antibiotika resistent, weswegen bei Infektionen mit diesen Erregern immer Kombinationstherapien ausgewählter Antibiotika eingesetzt werden.

Erworbene Resistenzen dagegen können einzelne Stämme einer Spezies erlangen, indem sie ein entsprechendes Gen akquirieren. Dies kann z. B. durch die Aufnahme von Plasmiden mit Resistenz-Genen geschehen, aber auch durch Mutation eines entsprechenden Gens auf dem Ringchromosom des Bakteriums selbst. Zwar wird die Entstehung von Resistenzen durch übermäßige Antibiotikagabe an Tiere und Menschen gefördert, einer der **Hauptausbreitungswege** für Resistenzen ist jedoch die Übertragung durch asymptomatische (kolonisierte) Träger auf nicht betroffene Tiere und Menschen.

Von einer **Multiresistenz** wird generell gesprochen, **wenn mehr als 4 Antibiotikagruppen nicht mehr wirksam sind**, die normalerweise auf Stämme dieser Bakterienspezies wirken. Beispiel: *E. coli* ist häufig gegenüber allen getesteten Antibiotika sensibel. Ein 3MRGN-*E. coli* ist resistent gegenüber Amino- und Acylureidopenicilline, Cephalosporine, Aztreonam und Ciprofloxacin. Damit kann dieser als multiresistent bezeichnet werden (➔ **Tabelle 1.1**, Seite 11).

▶▶ MERKE

Die multiresistente Bakterienspezies gibt es nicht. Es können jedoch einzelne Stämme einer (jeden) Bakterienspezies multiresistent werden. Daher kann man vom Namen eines Bakteriums nicht regelhaft auf das Vorliegen einer Multiresistenz schließen. Bei einigen Bakterien liegen aber natürliche Resistenzen vor, z. B. bei *Stenotrophomonas maltophilia* gegen Imipenem. Ausschlaggebend ist das Antibiogramm. Multiresistente Stämme einer Bakterienspezies behalten deren grundlegende Eigenschaften, z. B. ihre Umweltresistenz und ihre Virulenz.

Als **Panresistenz** (früher auch „Omniresistenz“) bezeichnet man im derzeitigen klinischen Sprachgebrauch den **Ausfall aller in der Klinik häufig eingesetzten Antibiotika gegen einen Bakterienstamm**. Beispielsweise gibt es *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate, die beim üblichen Antibio- oder Resistogramm nur noch eine isolierte Sensibilität gegenüber Amikacin zeigen, aber beispielsweise gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen der Gruppe IV, allen Chinolonen und Carbapenemen sowie Doxycyclin resistent sind. Da eine Monotherapie mit Amikacin nicht sinnvoll ist, werden die behandelnden Ärzte eine Nachtestung von Reserveantibiotika wie Colistin veranlassen. Aus mikrobiologischer Sicht wurden verschiedene Systeme zur Beschreibung von Multiresistenzen und Panresistenz in

INHALTE DIESES KAPITELS

- Resistenz und Toleranz
- Resistenzmechanismen
- Verfahren zur Resistenzbestimmung

Erworbene Resistenz

- durch Übertragung von Genen für eine oder mehrere Antibiotika-Resistenzen innerhalb einer Spezies aber auch über Speziesgrenzen hinaus, z.B. über Plasmide
- durch Mutation des Bakterienchromosoms

Plasmide = kleine Ringe aus doppelsträngiger DNA, die sich unabhängig vom Bakterienchromosom vermehren

R-Plasmid = Plasmid mit Resistenzgenen

Von einer **Multiresistenz** spricht man, wenn mehr als 4 Antibiotikagruppen nicht mehr wirken, die normalerweise gegen Stämme dieser Bakterienspezies wirksam sind.

Eine **Toleranz** eines Bakteriums liegt vor, wenn bei der Therapie ein Antibiotikum gegen ein Bakterium keine Wirkung zeigt, obwohl gemäß Antibiogramm keine Resistenz vorliegt.

ESBL = Extended Spectrum Beta Lactamases (Breitspektrum- β (Beta)-Laktamasen) sind Enzyme, die von gramnegativen Bakterien produziert werden können und ein breites Spektrum an Betalaktam-Antibiotika unwirksam machen.

Die **Carbapenem-Resistenz**, vor allem aufgrund von Carbapenemasen, ist bei *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* und *Pseudomonas* auf dem Vormarsch.

MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Resistenzmechanismen entwickelt. Das der KRINKO-Empfehlung für multiresistente gramnegative Stäbchen zugrundeliegende Modell ist in **Tabelle 1.1** (S. 11) wiedergegeben. Für die Mitarbeitenden am Patientenbett kann für die Durchführung von Isolierungsmaßnahmen diese Tabelle angewendet werden, für die Therapie jedoch sind die vom Labor ausgewiesenen Antibiogramme maßgeblich.

Eine **Toleranz** liegt vor, wenn ein Bakterium im Labor sensibel getestet wurde, aber die Therapie beim Patienten trotz testgerechtem Antibiotikaeinsatz misslingt. Die Toleranz der Bakterien gegenüber den eingesetzten Antibiotika hängt von der Stoffwechselsituation der Bakterien ab und wird daher im Routine-Labor nicht nachgewiesen. Hier erscheint das Bakterium unverändert sensibel. In Folge dessen kann es auch keine genetische Weitergabe von Toleranzen geben. In Biofilmen und Abszessen beispielsweise ändern die Bakterien ihren Stoffwechsel so, dass eine verminderte Antibiotikawirksamkeit besteht. Denn Antibiotika können – im Gegensatz zu Antiseptika – ihre Wirkung nur entfalten, wenn das Bakterium aktiv Stoffwechsel betreibt und sich im Idealfall teilt. Dazu können die Bakterien im Biofilm gut kommunizieren und gegenseitig erzeugte Stoffwechselprodukte nutzen. Wie auch im Abszess ist die Zugänglichkeit für die Antibiotikamoleküle erschwert, was den Bakterien weiteren Schutz verleiht.

1.2 Resistenzmechanismen – Die Techniken der Bakterien

Abwehr durch Enzyme (Inaktivierende Enzyme)

Der erste entdeckte Resistenzmechanismus war die Penicillinase. Dabei handelt es sich um ein von Bakterien hergestelltes Enzym, das die Antibiotikamoleküle zerstören kann, bevor sie die Zellen erreichen. Das Antibiotikum, das seine Wirkung nur in bzw. durch Bindung an den Zellen entfalten kann, bekam so keine Chance. Diesen Mechanismus setzen Bakterien vor allem gegen Betalaktam-Antibiotika ein.

So wie der Mensch neue Antibiotika wie Cephalosporine entwickelte, zogen die Bakterien mit Cephalosporinasen nach. Die vorläufige Spitze dieses Abwehrtyps stellen die „**Extended Spectrum Beta Lactamasen**“ (ESBL) dar, die vor allem von Darmbakterien wie *Escherichia coli*, Klebsiellen, *Enterobacter*, *Serratia* und seltener anderen, aber auch von *Pseudomonas aeruginosa* erzeugt werden können. Sie inaktivieren Penicilline, deren Derivate wie Acylureidopenicilline sowie Cephalosporine, nicht jedoch **Carbapeneme** ((1) s. auch **➔ Kapitel 4**), da diese sogenannte **atypische** Betalaktam-Antibiotika mit leicht veränderter Ringstruktur sind.

Carbapeneme sind die am breitesten wirksamen Antibiotika aus der Familie der Betalaktam-Antibiotika. Aber auch hier haben die Bakterien mit der Bildung von Carbapenemasen und Metallo-Betalactamasen bereits nachgezogen. Kommt die **Carbapenemresistenz** bei den oben erwähnten 3MRGN dazu, wird von 4MRGN gesprochen. Eine Ausnahme ist *Pseudomonas*, der auch als 3MRGN Carbapenemresistenz zeigen kann.

Veränderung von Oberflächenstrukturen

Einige Bakterien, wie z.B. MRSA und VRE, sind einen anderen Weg gegangen. Anstatt die Antibiotika vor Zellkontakt zu zerstören, haben sie die entsprechenden Bindungsstrukturen ihrer Zellwand verändert. Beispielsweise binden Betalaktame an sogenannte Penicillin-bindende Proteine, die für die Synthese des Mureins als obligater Zellwandbestandteil erforderlich sind. MRSA hat diese verändert und somit sind sämtliche Betalaktam-Antibiotika einschließlich der Carbapeneme auf