

Kurstag 8

Urogenitalinfektionen

KURSTAG 8: INFESTIONEN DES UROGENITALTRAKTES

Lernziele

In dieser Kursstunde erlernen Sie die Diagnostik von Harnwegsinfektionen mit den Schwerpunkten Materialgewinnung, biochemische Identifizierung und Therapie. Des Weiteren machen Sie sich mit der Klinik und Diagnostik wichtiger bakterieller venerischer Infektionen vertraut.

1 HARNWEGSINFESTIONEN

Harnwegsinfektionen (HWI) sind i. d. R. endogene Infektionen, hervorgerufen durch Keime der physiologischen Darmflora. In ca. 90 % aller Fälle sind Harnwegsinfektionen Monoinfektionen, d. h. durch eine Keimart verursacht. Mehrfachinfektionen durch zwei oder mehr Keime sind bei unkomplizierten Infekten äußerst selten.

1.1 Hinweise zur Materialgewinnung

1.1.1 Mittelstrahlurin (MS-Urin)

MS-Urin ist das Untersuchungsmaterial der 1. Wahl für die bakteriologische Untersuchung. Der Mittelstrahlurin kann mit Keimen der natürlichen Flora der vorderen Harnröhre kontaminiert sein. Der Nachweis eines HWI-Erregers muss von der Kontaminationsflora abgegrenzt werden. Die Urinuntersuchung erfolgt quantitativ; die Interpretation des Befundes orientiert sich an den **Keimzahlen** und dem mikroskopischen Befund.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, müssen folgende Regeln bei der Uringewinnung und dem Transport eingehalten werden: Uringewinnung nach einer Miktionspause von 3 h; Reinigung der Harnröhrenöffnung; die erste Urinportion (10 - 20 ml) wird verworfen; Urin kühlen, um eine sekundäre Keimvermehrung zu verhindern, Transport ins Labor innerhalb von 4 h. Bei längeren Transportzeiten kann die ursprüngliche Keimzahl durch Kühlung erhalten werden.

1.1.2 Katheterurin (K-Urin)

Da die Katheterisierung immer die Gefahr einer sekundären Keimeinschleppung aus der Urethra birgt, wird sie in der Regel nicht zur Gewinnung einer Urinprobe zu diagnostischen Zwecken empfohlen. Bei bereits liegendem Dauerkatheter kann Katheterurin mikrobiologisch untersucht werden.

1.1.3 Blasenpunktionsurin

Hierbei ist jeder aus der Blase isolierte Keim als pathogenetisch relevant anzusehen. Deshalb ist dieses Material zwar aus bakteriologischer Sicht am besten geeignet, wegen der Belastung des Patienten und der Aufwendigkeit wird die Blasenpunktion jedoch nur bei Problemfällen eingesetzt.

1.2 Fallbeispiel 1 zur bakteriologischen Urinuntersuchung (Nativurin)

Eine 20-jährige Patientin stellt sich mit Harndrang, Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen in Ihrer hausärztlichen Praxis vor. Eine Woche zuvor hat sie sich mit einer ähnlichen Symptomatik bereits bei ihrer Gynäkologin vorgestellt. Nach einer dreitägigen Therapie mit Cotrimoxazol klagt sie bei Ihnen über anhaltende Beschwerden. Die körperliche Untersuchung ergibt einen leichten Druckschmerz über dem Schambein (suprapubisch). Ein Klopfeschmerz im Nierenlager liegt nicht vor. Die Körpertemperatur ist normal.

Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

- **Blasenentzündung (Zystitis) bzw. therapierefraktäre Zystitis**

Welche Gründe gibt es für die anhaltenden Beschwerden trotz Antibiotikatherapie?

- **Antibiotikaresistenz des auslösenden Keims**
- **Tabletten nicht eingenommen**

Welches Erregerspektrum erwarten Sie? Welches ist der häufigste Erreger?

- **Keime der physiologischen Darmflora**
- **Escherichia coli ist der häufigste Erreger**

Die Patientin gibt einen Mittelstrahlurin ab, der zunächst in der Praxis mit einem Urin-Teststreifen untersucht wird und anschließend ins mikrobiologische Labor geschickt wird. Der Streifentest zeigt ein positives Ergebnis für Leukozyten (++) und Nitrit (+++).

In der Praxis finden kommerzielle Urin-Teststreifen Verwendung, mit denen folgende Parameter überprüft werden können: pH-Wert (häufig erhöht beim HWI), Vorhandensein von Leukozyten, Erythrozyten und Nitrit: Enterobacteriaceae reduzieren Nitrat zu Nitrit. Der Nachweis von Nitrit im Urin spricht für das Vorliegen eines HWI.

Praktische Übung „Harnwegsinfektionen“

Mikroskopisches Präparat

Aus der Urinprobe wird ein Grampräparat hergestellt. Dieses wird auf Bakterien und Entzündungszellen (Leukozyten) untersucht. Betrachten Sie das bereits **gramgefärbte Präparat "Urin"** unserer Patientin mit dem 100er-Ölimmersionsobjektiv. Protokollieren Sie den mikroskopischen Befund in Tab. 1. Die Zahl der Zellen und Bakterien pro Gesichtsfeld (GF) wird gezählt und auf dem Befund wie folgt angegeben:

Zellen pro GF (10er-Objektiv)	Keime pro GF (100er-Objektiv)	Angabe
1 - 24	1 - 9	+ (vereinzelt)
25 - 99	10 - 99	++ (zahlreich)
≥ 100	≥ 100	+++ (massenhaft)

Urinkultur aus Nativurin

Der **unzentrifugierte** Urin wird im bakteriologischen Labor mit einer sterilen kalibrierten Öse (10 µl) auf eine Blutagarplatte und eine McConkey-Agarplatte ausgestrichen. Die Beurteilung der Koloniezahl nach 24 Stunden Bebrütung erlaubt dann eine ausreichend genaue Keimzahlbestimmung.

1. Falls Sie Ihren eigenen Urin mitgebracht haben, legen Sie diesen bitte auf der Blutagarplatte „Mittelstrahlurin/MSU“ an. Tauchen Sie dazu mit der blauen 10-µl-Plastikeinmalöse in den Urin ein und streichen Sie die Öse auf 1/3 der Blutplatte aus („Depot“). Danach entsorgen Sie die Einmalöse im blauen Eimer. Fraktionieren Sie das Material mit einer frisch ausgeglühten Metallöse (siehe Kursstunde 1). Beschriften Sie die Platte mit Ihrem Namen und der Platznummer. Sie wird bebrütet und in der nächsten Kursstunde von Ihnen ausgewertet.
2. Sie erhalten einen **Blut- und einen McConkey-Agar („Urinkultur“)**, auf denen der Mittelstrahlurin unserer Patientin angelegt wurde. Beschreiben Sie die Kolonien und bestimmen Sie die Keimzahl. Vergleichen Sie zur Keimzahlbestimmung die Platte mit dem ausgelegten Schema. Protokollieren Sie Ihre Ergebnisse in Tabelle 1. Auf dem Befund wird die Keimzahl pro ml Urin angegeben:

Mittelstrahlurin - Keimzahl	Interpretation
< 1.000/ml (< 10 ³ /ml)	unverdächtig
1.000 - 10.000/ml (10 ³ -10 ⁴ /ml)	verdächtig (klinisches Bild? Leukozyten im Urin?)
> 10.000/ml (> 10 ⁴ /ml)	signifikant (therapiebedürftiger HWI)

Tab. 1: Mikroskopisches Präparat und Urinkultur

Urin (Gramfärbung) Gramverhalten, Zellen, Anzahl pro GF	Wachstum auf Blutagar Hämolyse +/-, Koloniefarbe, Keimzahl	Wachstum auf McConkey-Agar Koloniefarbe, -oberfläche, Keim- zahl
++ - +++ gramnegative Stäb- chen ++ - +++ Granulozyten	Graue Kolonien ohne Hämolyse Keimzahl 10 ⁵ - 10 ⁶ /ml	Rote Kolonien Oberfläche glatt, feucht Keimzahl 10 ⁵ - 10 ⁶ /ml

Biochemische Keimdifferenzierung

Die Speziesidentifizierung von Enterobakterien erfolgt biochemisch mit der sog. „Bunten Reihe“ (positive Reaktionen werden durch den Farbumschlag eines Indikators angezeigt). Dabei werden bestimmte Stoffwechselleistungen der Bakterien geprüft. Aus dem Untersuchungsmaterial - in unserem Fall Urin - wird zunächst eine Kultur angelegt. Wachsen Bakterien in relevanter Keimzahl, wird geprüft, ob es sich um eine Reinkultur (nur eine Bakterienart) handelt. Das Isolat wird dann in der „Bunten Reihe“ identifiziert. Sie erhalten eine mit einem Enterobakterium beimpfte **kommerzielle „Bunte Reihe“** (Enterotube) nach 24 h Bebrütung zur Ablesung (Tischende). Beurteilen Sie die biochemischen Leistungen nach den unten stehenden Angaben und tragen Sie Ihre Ablesung unten in **Tab. 2** ein. Identifizieren Sie das Isolat anhand des Reaktionsprofils.

Die biochemische Identifizierung ergab: **Escherichia coli**

Geprüft werden die folgenden Stoffwechselleistungen:

Säurebildung: Bei der Fermentation von **Kohlenhydraten** durch Bakterien entstehen saure Stoffwechselprodukte, die durch Farbumschlag des zugesetzten Indikators nach **gelb** (sauer) angezeigt werden.

GLU: Glucose **SOR:** Sorbit
LAC: Lactose **DUL:** Dulcitol
ARA: Arabinose

Decarboxylierung von Lysin (LYS), Ornithin (ORN) (Aminosäureabbau): Prinzip: Verschiedene Bakterien können die Aminosäuren L-Lysin und L-Ornithin decarboxylieren, wobei die entsprechenden Amine unter Freisetzung von CO₂ entstehen. Die Folge ist jeweils ein pH-Anstieg, der durch Purpurfärbung der Indikatorsubstanz Bromkresolpurpur erkennbar wird.

Nachweis der Indolbildung (IND) aus Tryptophan: Prinzip: Indol entsteht beim Abbau von Tryptophan. Nachweis mittels Filterpapierstreifen, die mit p-Dimethyl-aminobenzaldehyd (= Kovacsreagenz, Ehrlichreagenz) getränkt sind.

Positive Reaktion: Rosafärbung
 Negative Reaktion: keine Verfärbung

Nachweis der Schwefelwasserstoff-(H₂S)-Bildung: Prinzip: H₂S entsteht beim Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren (z. B. Cystin) oder aus anorganischen oder organischen Verbindungen wie (Thio-)Sulfaten, Sulfiten. Nachweis mittels Filterpapierstreifen, der mit Bleiacetat getränkt ist. Bei H₂S-Bildung entsteht Bleisulfid (Schwärzung des Streifens).

Acetoinbildung aus Pyruvat (Voges-Proskauer-Reaktion VP): Prinzip: Nachweis des Kohlenhydratstoffwechselproduktes Acetylmethylcarbinol (Acetoin) mittels VP-Agar (Hefeextrakt, Trypton, Sojamehlpepton, Glucose, NaCl, Agar, H₂O). Nach 16 - 24 h Bebrütung: Zugabe von α-Naphthol in absolutem Alkohol und 0,3 % Kreatin in 40%iger KOH-Lösung.

Positive Reaktion: Rotfärbung
 Negative Reaktion: keine Verfärbung

Phenylalanindeaminase (PA): Prinzip: Das Enzym Phenylalanindeaminase spaltet Phenylalanin unter Bildung von Phenylbrenztraubensäure. Diese reagiert mit Eisen(III)-Salzen, wobei eine dunkelgrüne Färbung entsteht.

Harnstoffspaltung (URE): Eine große Anzahl von Bakterien kann Harnstoff als Stickstoffquelle nutzen. Bei der Spaltung von Harnstoff durch das Enzym Urease entsteht Ammoniak. Die hierbei resultierende Alkalisierung wird mittels des Indikators Phenolrot anhand eines Farbumschlages nachgewiesen.

Indikator Phenolrot: pH > 8,2 = rot Positive Reaktion: Wachstum und Rotfärbung
 pH < 6,4 = gelb Negative Reaktion: kein Wachstum / kein Farbumschlag

Citratverwertung (CIT): Prinzip: Citratagar = Minimalmedium mit Natrium-Citrat als Kohlenstoff-Quelle. Einige Bakterien können Citrat über den Zitronensäurezyklus verwerten.

Indikator: Bromthymolblau: pH > 7,2 = blau Positive Reaktion: Wachstum und Blaufärbung
 pH 6,6 - 7,2 = grün Negative Reaktion: kein Wachstum / kein Farbumschlag

Tab. 2: Identifikation von Enterobacteriaceae (aus Enterobacteriaceae, MCM, 8th Ed.)

d: Reaktionsausfall differiert in Abhängigkeit von der Spezies

Unbeimpft															
Keim	GLU	GAS	LYS	ORN	IND	H2S	ADO	LAC	ARA	SOR	VP	DUL	PA	URE	CIT
<i>E. coli</i>	+	+	90	65	+	-	-	+	+	94	-	60	-	-	-
<i>C. freundii</i>	+	89	-	-	33	78	-	78	+	+	-	11	-	44	78
<i>C. koseri</i>	+	+	-	+	+	-	+	50	+	+	-	40	-	75	+
<i>K. pneumoniae</i>	+	+	+	-	-	-	90	+	+	+	+	30	-	+	+
<i>K. oxytoca</i>	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	55	-	90	+
<i>E. aerogenes</i>	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>E. cloacae</i>	+	+	-	+	-	-	25	93	+	+	+	15	-	65	+
<i>P. vulgaris</i>	+	85	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	15
<i>P. mirabilis</i>	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	50	-	+	+	65
<i>M. morganii</i>	+	90	-	+	+	20	-	-	-	-	-	-	+	+	-
<i>P. rettgeri</i>	+	10	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+
<i>Salmonella sp.</i>	+	d	d	d	-	d	-	-	+	+	-	d	-	-	d
<i>Shigella sp.</i>	+	-	-	d	d	-	-	-	d	d	-	-	-	-	-
<i>Test-isolat</i>															

Empfindlichkeitstestung mittels Agardiffusionstest

Parallel zur biochemischen Identifizierung wird eine Empfindlichkeitstestung mittels Agardiffusionstest durchgeführt. Welche therapeutischen Optionen haben Sie, um Ihre Patientin zu behandeln? Lesen Sie dazu den ausgelegten **Agardiffusionstest Nr. 1** ab.

HHD* (mm)		Antibiotikum		Testisolat		Zur Therapie geeignet Ja / Nein
R <	S ≥			mm	S / I / R	
14	14	Amoxicillin	AM		R	nein
19	22	Ciprofloxacin	CIP		S	ja
13	16	Cotrimoxazol**	SXT		R	nein
11	11	Nitrofurantoin	FM		S	ja
12	16	Fosfomycin	FOS		S	ja

* HHD: Hemmhofdurchmesser ** Sulfamethoxazol + Trimethoprim

1.3 Fallbeispiel 2 zur bakteriologischen Urinuntersuchung

Bei einem 40-jährigen Patienten tritt postoperativ Fieber auf. Die Infektparameter sind deutlich erhöht. Klinisch besteht der Verdacht auf eine Harnwegsinfektion. Blutkulturen und Nativurin werden ins Labor gesandt. Die Urinuntersuchung erbringt den Nachweis von *Escherichia coli*, Keimzahl 10^6 /ml Nativurin. Werten Sie den **Agardiffusionstest Nr. 2** aus und ordnen Sie den Antibiotika die entsprechende Gruppe zu. Wie fällt das Antibiotogramm aus, wenn das E.-coli-Isolat dem Wildtyp entspricht, bzw. eine TEM-1-Betalaktamase exprimiert?

HHD (mm)		Antibiotikum	Abk. Blätt- chen	Testisolat		Antibiotikagruppe	Wildtyp	TEM-1*
R <	S ≥			mm	S / I / R			
14	14	Ampicillin	AM		R	Penicillin	S	R
14	14	Ampicillin / Sulbactam	SAM		R	Penicillin / BLI*	S	S
17	20	Piperacillin	PIP		R	Penicillin	S	I / R
17	20	Piperacillin / Tazobactam	TZP		R	Penicillin / BLI*	S	S
18	18	Cefuroxim	CXM		R	Cephalosporin II	S	S
20	23	Ceftriaxon	CRO		R	Cephalosporin III a	S	S
19	22	Ceftazidim	CAZ		R	Cephalosporin III b	S	S

16	22	Imipenem	IPM		S	Carbapenem	S	S
14	17	Gentamicin	GM		R	Aminoglykosid	S	S
19	22	Ciprofloxacin	CIP		R	Fluorchinolon	S	S
13	16	Cotrimoxazol	SXT		R	THF-Synthesehemmer	S	S
11	11	Nitrofurantoin	FM		S	Nitrofurantoin	S	S

***TEM-1: TEM-1-Beta-Laktamase**

****BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor**

Das E.-coli-Isolat wird nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) als 3MRGN eingestuft. Was bedeutet das?

Bisher erfolgte die Klassifizierung Multiresistenter Erreger nach einem Resistenzmechanismus (z. B: MRSA, VRE). Bei Multiresistenten Gramnegativen (MRGN) geschah dies zunächst analog (z. B: ESBL, KPC, NDM). Dies war jedoch problematisch bei Kombination verschiedener Resistenzmechanismen in einem Isolat. Außerdem wurden viele weitere Resistenzmechanismen gar nicht erst berücksichtigt. Darüber hinaus waren weder Definitionen für Resistenztypen noch Hygiene-Maßnahmen einheitlich festgelegt.

Als einfacher und leicht erkennbarer Algorithmus zur Klassifizierung bietet sich die Einteilung nach phänotypischer Resistenz an. **Hierzu werden nur die vier Antibiotikagruppen berücksichtigt, aus denen primär bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden. Als klinisch relevant betrachtet wird der Verlust von mehr als zwei dieser Antibiotikagruppen für die Therapie (bunt unterlegt). Ob eine Antibiotikagruppe resistent zu werten ist, wird anhand weniger Leitsubstanzen aus dieser Gruppe bestimmt.**

In diesem Fall kann eine schwere Infektion nur mit einem Carbapenem behandelt werden, d. h. 3 der 4 möglichen Antibiotikagruppen sind resistent.

Wann werden Enterobakterien als 4MRGN klassifiziert?

Carbapenem-Resistenz bei Enterobakterien bedingt Klassifizierung als 4MRGN, unabhängig von der Empfindlichkeit gegen andere Beta-Laktam-Klassen.

Welche Resistenzmechanismen liegen einer Carbapenemresistenz zugrunde?

Porinverlust oder Bildung einer Carbapenemase (Plasmid)

Praktische Übung „Eintauchnährböden“

Alternativ zur Einsendung eines Nativurins kann auch ein Eintauchnährboden (z. B. Uricult®, Urifekt®, Urotube® usw.) verwendet werden. Dies ist ein mit Agar beschichteter Träger, der in den Urin eingetaucht wird. Die Ablesung erfolgt nach 24 h Bebrütung. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die Anfertigung eines Grampräparats zur direkten Beurteilung der Zellen und Bakterien nicht möglich ist. Machen Sie sich mit der **Handhabung und Auswertung** eines Eintauchnährbodens vertraut. Am Tischende stehen ein Becherglas mit MS-Urin und ein Eintauchnährboden. Führen Sie in Kleingruppen selbst das Eintauchverfahren durch (siehe Abb. 1). Wir verwenden hier im Kurs aus Kostengründen immer wieder denselben Träger.

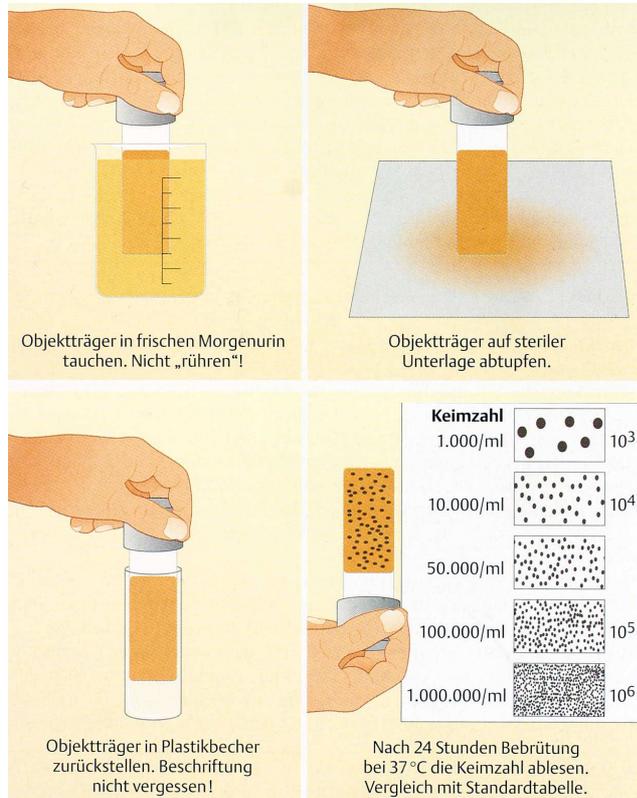


Abb. 1: Eintauchnährböden (Beimpfung und Ablesung)
Abb. aus H. Hof, R. Dörries: Medizinische Mikrobiologie (Duale Reihe). Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage 2005

Sie sich mit der **Handhabung und Auswertung** eines Eintauchnährbodens vertraut. Am Tischende stehen ein Becherglas mit MS-Urin und ein Eintauchnährboden. Führen Sie in Kleingruppen selbst das Eintauchverfahren durch (siehe Abb. 1). Wir verwenden hier im Kurs aus Kostengründen immer wieder denselben Träger.

An den Tischenden stehen verschiedene bewachsene Eintauchnährböden. Schauen Sie sich die Uricults an und beurteilen Sie die Keimzahl (siehe **Abb. 1**). Öffnen Sie dazu die Uricults. Ein unbeimpfter Eintauchnährboden steht zum Vergleich bereit.

Agarmedien auf der Eintauchkultur:

CLED-Agar (hellgrün): zur Bestimmung der **Gesamtkeimzahl**. Wachstum von grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie Hefen

MacConkey-Agar (hellbraun): selektives Wachstum von gramnegativen Bakterien

Cetrimid-Agar (hell): Wachstum von Pseudomonaden

Die Verwendung von Eintauchnährböden für die Diagnostik von Harnwegsinfektionen hat Vor- und Nachteile. Benennen Sie diese und die typischen Fehler bei der Handhabung von Eintauchnährböden, die das Ergebnis beeinflussen.

Vorteile:

- Keimzahl kann zum Zeitpkt. der Uringewinnung festgehalten werden
- Kein Transportzeitproblem

Nachteile:

- Keine makroskopische und mikroskopische Beurteilung im Labor möglich
- Antibakterielle Substanzen können nicht nachgewiesen werden
- Keimzahlbestimmung bei konfluierenden Kulturen unzuverlässig
- anspruchsvollere Erreger wachsen evtl. nicht
- Mischkulturen erfordern zeitaufwändige Isolierungstechniken

Fehler bei der Handhabung von Eintauchnährböden:

- Die Durchführung sollte durch das Pflegepersonal erfolgen; nicht den Eintauchnährboden dem Patienten in die Hand drücken und „drüber pinkeln lassen“!
- Nährböden werden unvollständig beimpft. Keimzahlbestimmung hierdurch erschwert bzw. nicht möglich.

-
- Resturin verbleibt im Gefäß!

Bitte vor Verschrauben des Uricults Plastikspitze des Eintauchnährbodens auf Zellstoff abtropfen lassen.
Resturin im Transportgefäß führt zur Keimzahlverfälschung !

-
- Verfallsdatum der Nährböden beachten!
-

2 Venerische Infektionen

Zu den in Deutschland relevanten sexuell übertragbaren Erkrankungen zählen die klassischen Geschlechtskrankheiten wie die *Chlamydia-trachomatis*-Infektion, die Gonorrhoe oder die Syphilis, wobei die *Chlamydia-trachomatis*-Infektion die häufigste bakterielle venerische Infektion darstellt.

2.1 Fallbeispiel I zu venerischen Infektionen

Ein 26-jähriger Student stellt sich in Ihrer hausärztlichen Praxis vor. Er klagt über ein nicht schmerzhaftes kleines Ulcus an seinem Penis sowie Schwellungen der Lymphknoten im Inguinalbereich beidseits. Bei der Untersuchung fällt an der Spitze des Penis ein kleines, gelblich-rötliches, nicht eitriges Geschwür mit nur geringer Umgebungsschwellung auf. Die inguinalen Lymphknoten sind mittelgradig vergrößert und nicht konfluierend; die Haut darüber ist unauffällig. Die rektale Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund, die Körpertemperatur ist nicht erhöht, kardiopulmonal zeigen sich keine Auffälligkeiten.

Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?

- *Primäre Syphilis / Lues I*

Wie können Sie die Diagnose sichern? Welche diagnostischen Methoden stehen Ihnen zur Verfügung?

- *Genaue Anamnese*
- *Serologie*
- *Info: T. pallidum in vitro nicht kultivierbar, Erregernachweis im Dunkelfeld während hochkontagiöser Phasen möglich, hat jedoch kaum Bedeutung in der Routinediagnostik der Lues*

Nach 4 Tagen trifft der serologische Laborbefund mit den folgenden Werten ein:

TPPA-Titer: 80.000 (positiv: > 80)
 IgM-FTA-Abs: 1.500 (positiv: > 12)
 IgG-FTA-Abs: 120 (positiv: ≥ 1:5)
 RPR-Test: 64 (Norm: negativ)

Wie wird das Labor diese Befunde bewerten? Machen Sie sich dazu mit der serologischen Stufendiagnostik der Lues vertraut.

- *Aktive Lues*

Serologische Stufendiagnostik der Syphilis (Lues)

Der Erreger der Syphilis (Lues) *Treponema pallidum* ist auf unbelebten Nährböden nicht anzüchtbar. Deshalb erfolgt die Diagnostik durch Antikörpernachweis.

1. Suchtest/Screening:

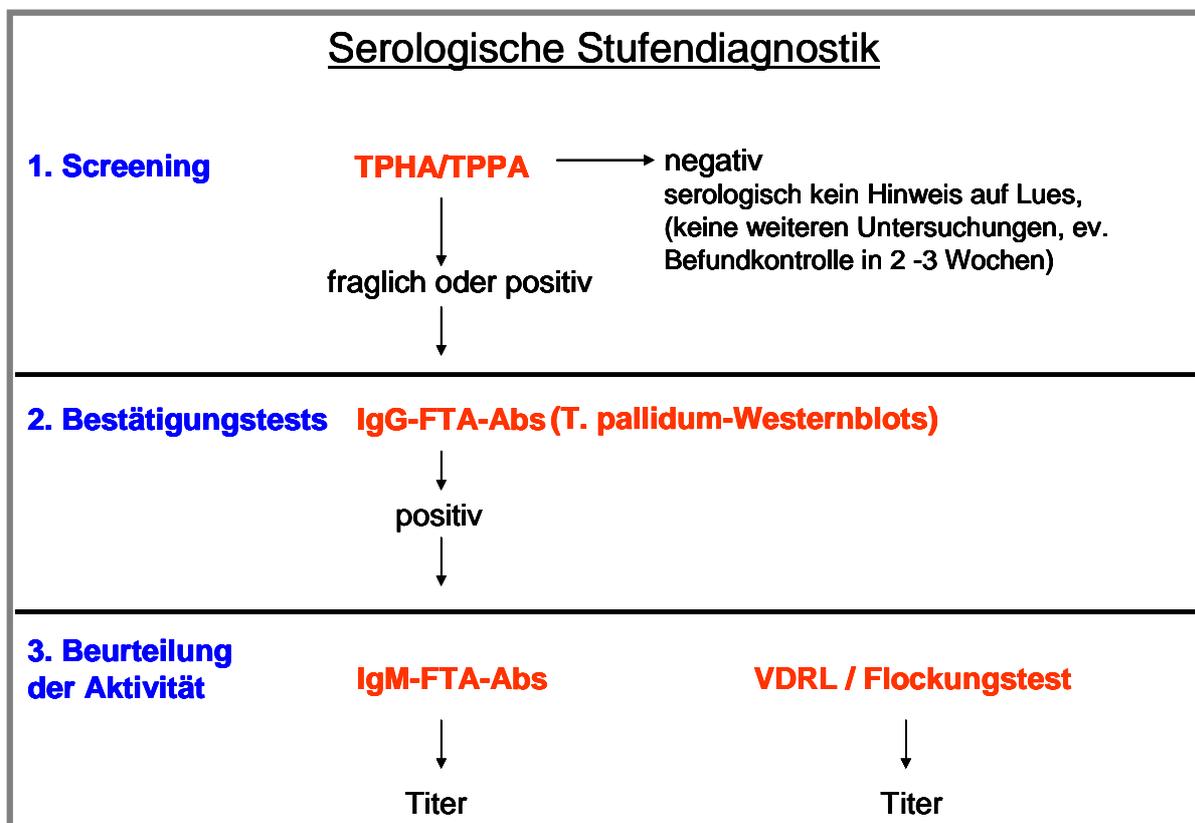
Indirekte Agglutinationstests, bei denen Lysatantigene von *T. pallidum ssp. pallidum* an Gelatine-Partikel (Treponema-pallidum-Partikel-Agglutinationstest **TPPA**) bzw. an Schafserythrozyten (Treponema-pallidum-Häm-Agglutinationstest **TPHA**) gekoppelt sind.

2. Bestätigungstests:

Indirekte Immunfluoreszenz: Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (**FTA-Abs**). Vor der Testdurchführung werden kreuzreagierende Antikörper gegen apathogene Treponemen entfernt. Als Bestätigungstests haben sich auch Westernblots bewährt.

3. Beurteilung der Krankheitsaktivität:

Bestimmung der **nicht Treponemen-spezifischen Lipoidantikörper** mittels **Cardiolipin-Mikroflockungstest** bzw. quantitativ mit dem **VDRL-Test** (Venereal Disease Research Laboratory) bzw. dem **RPR-Test** (**Rapid Plasma Reagin**). Als Antigen verwenden diese Tests Cardiolipin, ein Phospholipid aus der inneren Mitochondrienmembran. Weiterhin kommt der Nachweis von Lues-spezifischen IgM-Antikörpern im IgM-FTA-Abs-Test zum Einsatz.



Praktische Übung „Serologische Stufendiagnostik“

Lesen Sie bitte die ausgestellten Tests zur Lues-Diagnostik ab (TPPA & FTA-Abs) und beurteilen Sie den im Skript abgebildeten VDRL-Test.

1. TPPA-Test (am Arbeitstischende)

Sind *Treponema pallidum*-Antikörper im Serum vorhanden, werden die mit *Treponema pallidum* sensibilisierten Partikel agglutiniert. Die Agglutination wird als homogener Niederschlag (Teppichbildung) im Nöpfchen der Mikrotiterplatte sichtbar. Bei negativen Seren kommt es nicht zu einer Agglutination, sondern zur Knopfbildung in der Mikrotiterplatte. Die nicht sensibilisierten Kontrollpartikel (spezifische Kontrolle) werden nicht agglutiniert, sie sedimentieren ebenfalls knopfförmig. Die Verdünnungsstufe des Serums, die noch eine positive Reaktion (Agglutination) ergibt, wird als Titerstufe auf dem Befund angegeben. Lesen Sie die Titer der drei Patientenserum ab und beurteilen Sie die klinische Bedeutung (verdächtig: Titer $\geq 1:80$).

TPPA-Test	Titer	Klinische Bedeutung ja / nein / kontrollbedürftig
pos. Kontrollserum		
Patientenserum 1		
Patientenserum 2		
Patientenserum 3		

2. FTA-Abs-Test (Demonstration im Fluoreszenzmikroskop)

Mit dem Treponemenfluoreszenztest werden wie beim TPPA-Test spezifische Antikörper nachgewiesen. Zunächst wird das Patientenserum mit einem Ultraschallsonikat von *T. phagedenis* inkubiert, um kreuzreagierende Antikörper gegen apathogene Treponemen zu entfernen.

Das vorabsorbierte Serum wird dann in der indirekten Immunfluoreszenz auf *T. pallidum*-spezifische Antikörper geprüft. Prinzip: Serumverdünnungsreihe herstellen; Objektträger mit fixierten Treponemen (Kaninchenhodent, Stamm Nichols) mit den Serumverdünnungsstufen beschicken und inkubieren; Nachweis der gebundenen Antikörper mit FITC-markierten anti-Human-IgG- bzw. anti-Human-IgM-Antikörpern von der Ziege. Sind Antikörper im Patientenserum vorhanden, sind die Treponemen bei der Betrachtung unter dem Fluoreszenzmikroskop als leuchtende, grüne Spirochäten zu erkennen. Im negativen Fall zeigen die Treponemen keine leuchtende Grünfärbung.

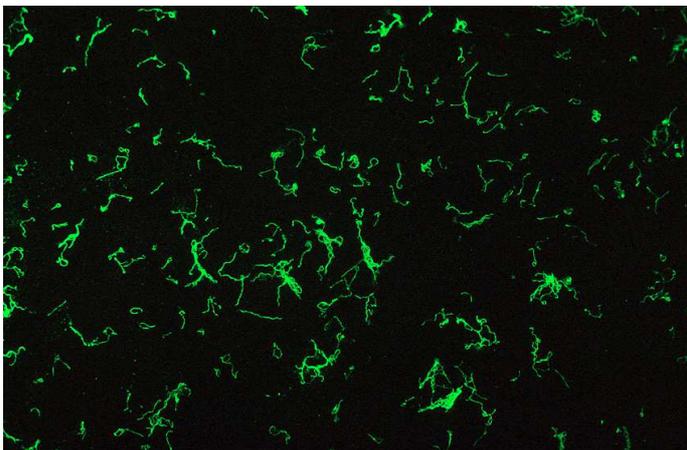


Abb. 2: Positiver Ausfall des FTA-Abs-Tests

3. Objektträgerflockungstest mit Cardiolipin (RPR-Test)

Der Cardiolipinflockungstest (RPR-Test) beruht auf dem Nachweis von Antikörpern gegen Cardiolipin, das im Rahmen gewebedestruierender Prozesse aus der inneren Mitochondrienmembran freigesetzt wird. Dieser Test ist also nicht Lues-spezifisch, sondern kann bei einer Reihe anderer mit einer Gewebedestruktion einhergehenden Erkrankungen (z. B. Malignomen, Autoimmunerkrankungen, verschiedenen bakteriellen und viralen Infektionen) sowie in der Schwangerschaft positiv ausfallen. Aus diesem Grund sollte der RPR-Test nur in Kombination mit den oben genannten Lues-spezifischen Tests durchgeführt werden.

Im Rahmen der Luesdiagnostik wird der RPR-Test zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiekontrolle eingesetzt. Anti-Cardiolipin-Antikörper sind ca. 4 - 6 Wochen post infectionem im Serum nachweisbar, erreichen bei unbehandelten Patienten den höchsten Titer im Sekundärstadium und sinken im Latenzstadium wieder ab. Nach erfolgreicher Therapie einer Lues zeigt der Test einen deutlichen Titerabfall bzw. wird negativ.

Durchführung: Auf einer Agglutinationsplatte wird Patientenserum mit einer Cardiolipin-Cholesterin-Lecithin-Antigenlösung gemischt. Nach ca. 5-minütigem Hin- und Herschwenken der Agglutinationsplatte kann der Reaktionsausfall beurteilt werden. Im positiven Fall sieht man Konglomerate der Antigen-Antikörper-Komplexe, im negativen Fall eine homogene Suspension. Stellen Sie anhand von **Abb. 3** fest, welches der Seren mit Cardiolipin eine positive Reaktion ergibt.

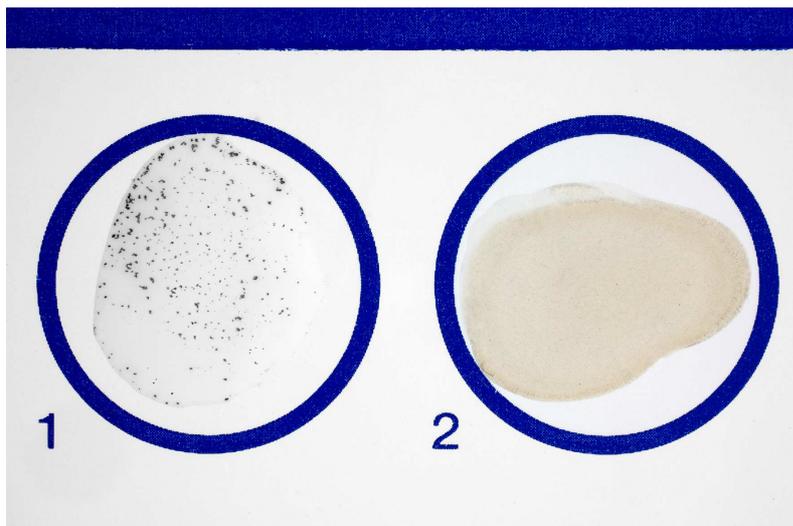


Abb. 3 Cardiolipin-Flockungstest

	RPR-Test +/-
Serum I	
Serum II	

2.2 Fortsetzung des Fallbeispiels I zu venerischen Infektionen

Welche antibiotische Therapie verordnen Sie dem Patienten? Welche Alternativen haben Sie bei bekannten Medikamentenallergien? Was ist bezüglich der Resistenzlage zu beachten?

- Benzathin-Benzylpenicillin (Depotpenicillin), gluteal links und rechts, einmalig je 1,2 Mio I.E.
Cave: Jarisch-Herxheimer-Reaktion
- bei Penicillin-Allergie: Doxycyclin (Tetracyclin) oder Azithromycin (Makrolid)
- bisher keine Resistenzen bekannt

Woran müssen Sie hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Beratung noch denken?

- Abklärung weiterer sexuell übertragbarer Krankheiten
- Untersuchung bzw. Therapie des/der Sexualpartner
- Aufklärung und Empfehlungen zur Prophylaxe (Kondome)

Der Patient ist nicht begeistert von Ihren Therapievorschlügen. Welche Argumente können Sie vorbringen, um den Patienten von der Notwendigkeit einer Therapie zu überzeugen?

- Folgekrankheiten: Lues-Stadien II und III
- Ansteckung weiterer Sexualpartner

2.3 Fallbeispiel II zu venerischen Infektionen

Eine 19 Jahre alte Studentin sucht Ihre gynäkologische Praxis auf, um sich die Pille verschreiben zu lassen. Sie berichtet, seit ca. einem Jahr sexuell aktiv zu sein, seit drei Monaten habe sie einen neuen Freund, mit dem sie ungeschützt Geschlechtsverkehr habe. Sie gibt an, sich gesund zu fühlen. Die körperliche Untersuchung ist unauffällig. Die Patientin erzählt Ihnen, dass Sie auf der Website ihrer Krankenkasse gelesen habe, dass sich Frauen bis zum 25. Lebensjahr kostenlos auf Chlamydien untersuchen lassen können.

Was raten Sie Ihrer Patientin? Ist die Untersuchung auf *Chlamydia trachomatis* in Abwesenheit von klinischen Symptomen medizinisch und gesundheitspolitisch gerechtfertigt?

- Ja, da 80 - 90 % der Chlamydieninfektionen bei Frauen asymptomatisch verlaufen (nur bei ca. 30 % lässt sich auf Nachfrage eine diskrete Symptomatik eruieren, z. B. leichter Ausfluss, unklare Blutungsstörungen, Zwischenblutungen, geringe Dysurie, leichtes Ziehen im Unterbauch, "Reizblase", "Urethralesyndrom"). Bei Männern sind symptomatische Verläufe deutlich häufiger (ca. 75 % Dysurie, spärlich muköser bis mukopurulenter Ausfluss).
- *Chlamydia trachomatis* (CT) = häufigste sexuell übertragene bakterielle Infektion in den USA und Europa. Altersgipfel der Prävalenz von Chlamydieninfektionen bei Frauen liegt bei 20 (+/- 3) Jahren. Die Prävalenz beträgt hier ca. 10 %, Abnahme auf ca. 2,5 % bei den 35- bis 39-jährigen.
- Jahrelange Persistenz des Erregers mit gravierenden Folgen möglich (jede 4. bis 5. Frau mit einer genitalen C.-trachomatis-Infektion ist von einer nachfolgenden Sterilität infolge einer Salpingitis mit Verklebung und Zerstörung des Tuboovarialepipithels betroffen); in Deutschland sind ca. 6 % aller Paare ungewollt kinderlos, in 20 % der Fälle aufgrund eines infektionsbedingten Tubenverschlusses
- Seit April 1995 ist der direkte Nachweis von C. trachomatis bei Schwangeren Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinie. Seit Januar 2008 gibt es in Deutschland ein Screeningprogramm: ein C.-trachomatis-Test jährlich für unter 25-Jährige und Risikogruppen

Welche Risikofaktoren existieren für eine Chlamydieninfektion?

- *Alter < 25 Jahre; > 1 Sexualpartner in den letzten 6 Monaten*
- *andere STD; ungeschützter Geschlechtsverkehr*

Welche Verfahren können zum Nachweis einer Chlamydieninfektion angewandt werden und welche Untersuchungsmaterialien eignen sich dafür? Was ist der Goldstandard?

- *Chlamydien vermehren sich intrazellulär nur in Zylinder- und Übergangsepithel, deshalb Gewinnung möglichst zellreicher Materialien (♂: Urethralabstrich; ♀: Cervixabstrich [Endozervikalabstrich])*
- *Erregernachweis durch Nukleinsäureamplifikation-Tests (NAT; Goldstandard: Sensitivität: 70 - 95 %, Spezifität 97 - 99 %) aus Erststrahlurin, Cervixabstrich oder Urethralabstrich*
- *Erregernachweis durch direkte Immunfluoreszenz (DIF) aus Urogenitalproben (Urethral-/Cervix-Abstrich), Rektalabstrichen, Nasen- und Rachenproben (Abstriche, Sekrete, z. B. bei NG-Pneumonie) und Konjunktivalabstrichen*
- *Erregernachweis durch kulturelle Anzucht (heute kaum noch praktiziert)*
- *Antikörpernachweis im Serum (ELISA): sinnlos bei frischen Infektionen (werden meist nicht erfasst), hilfreich bei der Fragestellung nach Folge- oder chronischen Zuständen (z. B. Sterilität)*

Welches Testverfahren und welches Material würden Sie im vorliegenden Fall zur Abklärung einer möglichen Chlamydieninfektion wählen?

- *NAT (da sehr sensitiv und spezifisch) aus Erststrahlurin (da nicht invasiv)*

Der von Ihnen veranlasste Test ergibt den Nachweis einer asymptomatischen Chlamydieninfektion bei der Studentin. Wie sieht das weitere (therapeutische) Vorgehen aus (Art des Antibiotikums, Dauer der Therapie)?

- *Therapie z. B. mit Doxycyclin (Tetracyclin) für 7 Tage (ausreichend lange Behandlungsdauer ist nötig, weil Chlamydien nur im Retikularkörperchen-Stadium [Initialkörperchen] metabolisch aktiv sind) oder Azithromycin (Makrolid) 1x Dosis*
- *Untersuchung bzw. Therapie des/der Sexualpartner, Cave Ping-Pong-Effekt*
- *Abklärung weiterer sexuell übertragbarer Erkrankungen*
- *Aufklärung und Empfehlungen zur Prophylaxe (Kondome)*

Grundlagen „Harnwegsinfektionen“

Obere Harnwegsinfektion: Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis), Symptome: Klopfschmerz im Nierenlager, Fieber, Leukozytose

Untere Harnwegsinfektion: Blasenentzündung (Zystitis), Symptome: Dysurie, Pollakisurie, evtl. leichtes Fieber, suprapubischer Schmerz.

Harnröhrentzündung (Urethritis), Symptome: Dysurie

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen:

- bei Frauen ohne Grunderkrankungen

Komplizierte Harnwegsinfektionen:

- bei Männern, Kindern, Schwangeren
- bei Grundkrankheiten (z. B. nach Nierentransplantation) und anatomischen oder funktionellen Ableitungsstörungen

Erregerspektrum:

Keime der physiologischen Darmflora (endogene Infektion), in 90 % der Fälle Monoinfektion

Häufigste Erreger unkomplizierter Harnwegsinfektionen:

1. *Escherichia coli* (76,7 %)
2. *Staphylococcus saprophyticus* (3,5 %)
3. *Klebsiella pneumoniae* (3,5 %)
4. *Proteus mirabilis* (3,4 %)

Häufigste Erreger nosokomial erworbener Harnwegsinfektionen (85 % aller nosokomialen Harnwegsinfektionen stehen in Zusammenhang mit einem Blasenkatheter):

1. *Escherichia coli* (50 %)
2. *Klebsiella pneumoniae* (14 %)
3. *Proteus spp.* (8 %)
4. *Pseudomonas aeruginosa* (7 %)

Virulenzfaktoren uropathogener *E.-coli*-Stämme (UPEC):

z. B. Fimbrien/Adhäsine (Typ-I-Pili, P-Pili u.a.), Toxine (α -Hämolyysin u.a.)

Diagnostik: Urinkultur auf pathogene Keime

Merke: Bei ansonsten gesunden Frauen in der Prämenopause mit typischer Anamnese und Beschwerden einer unkomplizierten Zystitis ist eine Urinkultur vor Therapiebeginn nicht routinemäßig erforderlich.

Grundsätze der Therapie:

1. Trinkmenge steigern
2. Empfohlene empirische Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei ansonsten gesunden prämenopausalen Frauen (gemäß S3-Leitlinie Harnwegsinfektionen, AWMF-Register-Nr. 043/044)

Mittel der ersten Wahl Dauer

Fosfomycintrometamol	1 Tag
Nitrofurantoin	7 Tage

Mittel der zweiten Wahl

Fluorochinolon	3 Tage
Cefpodoximproxetil	3 Tage

Bei Kenntnis der lokalen Resistenzsituation (*Escherichia coli*-Resistenz < 20 %)

Cotrimoxazol	3 Tage
Trimethoprim	5 Tage

3. Vorgehen bei nosokomialen HWI:

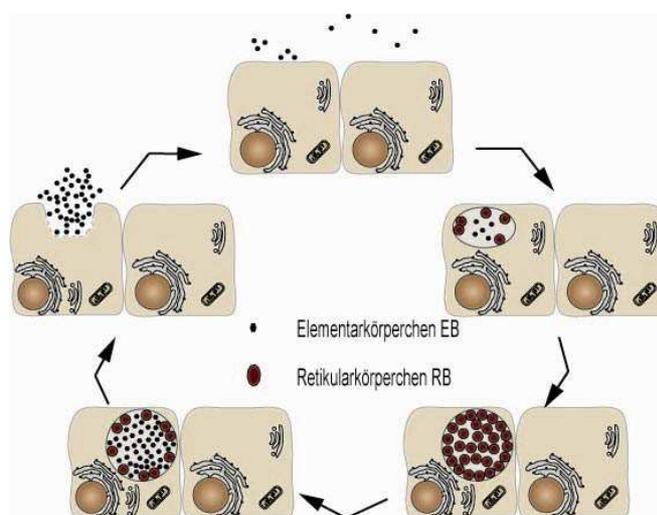
- Urinkultur
- empirische Therapie angepasst an die lokale Resistenzlage, dann antibiogramm gerechte Umstellung
- Wechsel des Blasenkatheters diskutieren

Grundlagen „Venerische Infektionen und Urethritis“

Chlamydia trachomatis

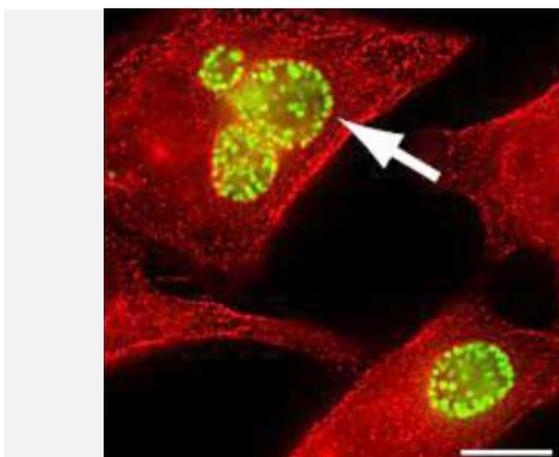
C. trachomatis Biovar Trachom (Serovare A - K von *C. trachomatis*) befällt die Zylinderepithelien der Augen und die Genitalschleimhäute des Menschen.

Entwicklungszyklus:



Chlamydien kommen in zwei morphologisch unterscheidbaren Formen vor, den Elementarkörperchen (EB, elementary body) und den Retikularkörperchen (RB, reticulate body). EB sind infektiös, infizieren die Zelle und entwickeln sich in einer membranumschlossenen Vakuole (dem sog. Einschluss) zum RB, das sich teilt. Wenn die Vakuole voll ist, differenzieren die RB zurück zum EB und werden freigesetzt zur Infektion der nächsten Zelle. In vitro dauert der Zyklus je nach Chlamydienart etwa 40 - 70 Stunden.

Chlamydien in einer menschlichen Wirtszelle:



Bakterien der Spezies *Chlamydia trachomatis* (durch spezifische Antikörper in der Immunfluoreszenz grün gefärbt) in einer rot gefärbten menschlichen Epithelzelle. Die Bakterien wachsen innerhalb einer membranumschlossenen Vakuole (dem sog. Einschluss) und werden nach etwa 48 h wieder freigesetzt, worauf sie neue Zellen infizieren können. Das Bild zeigt Chlamydien (einzelne Bakterien sind erkennbar) 24 h nach experimenteller Infektion.

- **Serovare A - C: Trachom** (schwere vernarbende und oft zur Erblindung führende Augeninfektion). Nicht in Deutschland vorkommend.
- **Serovare D - K:** verursachen sexuell übertragbare **urogenitale Infektionen** und **Augeninfektionen** (Einschlusskonjunktivitis) sowie durch peripartale Übertragung **Neugeboreneninfektionen** (Pneumonie, Konjunktivitis). 1 - 3 % aller Infizierten entwickeln als Komplikation eine Chlamydien-

induzierte **reaktive Arthritis**. Erkrankungen bei der Frau sind: Urethritis, Cervicitis, Endometritis. Bei etwa 10 - 15 % der infizierten Frauen entwickelt sich ausgehend von einer Cervicitis aufsteigend eine sog. Pelvic Inflammatory Disease (Entzündung im kleinen Becken), mit Salpingitis, Verklebungen und Zerstörung des Epithels (in selteneren Fällen auch Perihepatitis, Peritonitis). Jede Episode einer PID wiederum führt bei etwa 15 % der Patientinnen zur Infertilität. (Seltene) Erkrankungen beim Mann sind: Urethritis, Epididymitis und Prostatitis.

Merke: Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass ca. 5 % aller sexuell aktiven Frauen im Alter von 17 - 25 Jahren zum Zeitpunkt der (zufälligen) Testung infiziert sind. Damit ist die Chlamydieninfektion die bei weitem häufigste bakterielle venerische Infektion. Wegen der u. U. gravierenden Folgeerkrankungen sind Aufklärung und Diagnose/Therapie sehr ernst zu nehmen.

- **Serovare L1 - L3: Lymphogranuloma venereum (inguinale)** in tropischen Ländern; in jüngster Zeit auch bei homosexuell aktiven Männern in Europa

Diagnostik: Erregernachweis mittels PCR (Urethral-/Cervixabstrich, Erststrahlurin); möglich ist auch der Antigennachweis (direkte Immunfluoreszenz (DIF) aus Abstrichen von Urethra, Cervix, Konjunktiven). Der Antikörpernachweis spielt nur bei der ursächlichen Abklärung einer Infertilität eine Rolle.

Therapie: Tetracycline oder Makrolide, Partnertherapie!

***Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken)**

Gramnegative semmelförmige Diplokokken

Erkrankungen beim **Mann:** eitrige Urethritis, Prostatitis, Epididymitis

Erkrankungen bei der **Frau:** eitrige Cervicitis, Urethritis, evtl. Bartholinitis

Diagnostik: kulturelle Anzucht (Spezialnährböden) aus Urethral- bzw. Cervikalabstrichen oder je nach Lokalisation der Infektion

Therapie: Drittgenerations-Cephalosporine (Ceftriaxon); Resistenzlage gegenüber Ciprofloxacin v.a. bei importierten Gonokokken beachten; Partnertherapie; Azithromycin oder Doxycyclin zur Mitbehandlung einer möglichen Chlamydieninfektion dazu geben

Inzidenz: 20.000 - 30.000 Neuinfektionen in Deutschland pro Jahr (geschätzt)

Treponema pallidum

Treponema pallidum (subspecies pallidum), der Erreger der venerischen Syphilis, gehört zur Gattung *Treponema* in der Familie der Spirochaetaceae und ist für den Menschen obligat pathogen.

Erkrankungen:

Primäre Syphilis (Lues I): hochinfektiös

- derbe Induration an der Eintrittspforte des Erregers, aus der im Verlauf ein schmerzloses Ulcus entsteht (Synonyme: Primäraffekt, Ulcus durum, harter Schanker)
- regionale Lymphadenopathie

Das Ulcus durum bildet mit den geschwollenen Lymphknoten den sog. Primärkomplex. Der Primäraffekt heilt nach 3 - 6 Wochen spontan ab.

Sekundäre Syphilis (Lues II): hochinfektiös

- hauptsächlich hämatogene Aussaat (4 - 10 Wochen nach der Infektion)

- vielfältige klinische Symptomatik, wie z. B. generalisierte Lymphknotenschwellungen, Exantheme und Enantheme, Plaques muqueuses in der Mundhöhle, intertriginöse Condylomata lata

Tertiäre Syphilis (Lues III): ca. 1/3 der unbehandelten Fälle, nicht infektiös

Nach einer bis zu mehrere Jahre dauernden Phase ohne klinische Symptomatik können folgende Erscheinungen auftreten:

- tuberöse Hautveränderungen (Syphilide), ulzerierende granulomatöse Veränderungen, sog. Gummern (dabei kann jedes Organ beteiligt sein), kardiovaskuläre Veränderungen (Mesaortitis luetica, Aneurysmen)
- Neurosyphilis: Tabes dorsalis, progressive Paralyse, Argyll-Robertson-Phänomen (reflektorische Pupillenstarre)

Angeborene Syphilis (Lues connata):

- Diaplazentare Übertragung (ab dem 4. Schwangerschaftsmonat)
- Symptome:
 1. Fehl- oder Frühgeburt
 2. Kind mit florider Syphilis (ähnlich Sekundärstadium)
 3. Lues connata tarda (ähnlich Tertiärstadium):
 - Hutchinson-Trias: Innenohrschwerhörigkeit, Keratitis parenchymatosa, Tonnenzähne
 - Osteochondritis „Säbelscheidentibia“, Sattelnase, Arthropathien)

Diagnostik:

Kultur nicht möglich

1. Erregernachweis in der Dunkelfeldmikroskopie (wenig sensitiv)
 - aus dem Primäraffekt
 - aus nässenden Läsionen bei Lues II
2. Serologie: Stufenschema s. oben

Therapie: Penicillin i.m. (Cave: Jarisch-Herxheimer-Reaktion)

Urogenitale Mykoplasmen und Ureaplasmen

Mycoplasma hominis und *Ureaplasma urealyticum* gehören zur Normalflora des Urogenitaltraktes (Vagina, Urethra). *M. hominis* ist mit Pyelonephritis, Pelvic inflammatory disease (PID), Fieber nach Abort und postpartalem Fieber assoziiert. *U. urealyticum* ist ursächlich beschrieben bei Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, postpartalem Fieber und Chorioamnionitis.

Diagnostik: Erregernachweis mit speziellen Kulturverfahren und DNA-Nachweis (PCR). Der Nachweis von *M. hominis* und *U. urealyticum* aus primär sterilen Materialien gilt unabhängig von der Keimzahl als signifikant. Die klinische Signifikanz des Nachweises von *M. hominis* und *U. urealyticum* aus nicht primär sterilen Kompartimenten ist abhängig von der Keimzahl.

Therapie: Tetracycline, Makrolide (nur *U. urealyticum*), Clindamycin (nur *M. hominis*)

Meldepflicht von sexuell übertragbaren Erkrankungen nach Infektionsschutzgesetz (direkter bzw. indirekter Erregernachweis)

Namentlich: Hepatitis B, C, D

Nichtnamentlich: *Treponema pallidum*, HIV

Es besteht keine Meldepflicht für Chlamydien und *N. gonorrhoeae*.

Beta-Laktam-Resistenz von Enterobacteriaceae und Nonfermentern

Gramnegative Bakterien können über Mechanismen verfügen, die Resistenzen gegen verschiedene Antibiotikaklassen vermitteln. Als in den vergangenen 60 Jahren die verschiedenen Beta-Laktam-Antibiotikaklassen für die Therapie von Enterobakterien eingeführt wurden, zeigte sich, dass Enterobakterien durch die Produktion verschiedener Beta-Laktamasen gegen Penicilline, Cephalosporine und auch gegen Carbapeneme resistent sein können.

Tabelle: Modifizierte Einteilung der Beta-Laktamasen nach Ambler (1980).

	β -lactamase-class	β -lactamases	Important examples	Preferential occurrence	Important phenotypical resistance traits ^a
Serine- β -lactamases	A	Broad-spectrum β -lactamases	TEM-1, TEM-2 SHV-1, SHV-11	Enterobacteriaceae and nonfermenters ^b	ampicillin, cephalotin
		ESBL TEM-type	TEM-3, TEM-52		penicillins, 3rd gen. cephalosporins
		ESBL SHV-type	SHV-5, SHV-12		
		ESBL CTX-M-type	CTX-M-1, CTX-M-15		
		Carbapenemases	KPC, GES, SME		all β -Lactams ^c
C	AmpC cephamycinases (chromosomal-encoded)	AmpC	Enterobacter spp. Citrobacter spp.	cephamycins (cefoxitin), 3rd gen. cephalosporins	
		AmpC cephamycinases (plasmid-encoded)	CMY, DHA, MOX FOX, ACC,	Enterobacteriaceae	cephamycins (cefoxitin), 3rd gen. cephalosporins
D	Broad-spectrum β -lactamases	OXA-1, OXA-9	Enterobacteriaceae; A. baumannii	oxacillin, ampicillin cephalotin	
		ESBL OXA-type		OXA-2, OXA-10	penicillins, 3rd gen. cephalosporins
	Carbapenemases; Carbapenemases	OXA-48; OXA-23,-24,-58		ampicillin, imipenem; all β -lactams ^c	
Metallo- β -lactamases	B	Metallo- β -lactamases (Carbapenemases)	VIM IMP	Enterobacteriaceae and nonfermenters	all β -lactams ^c

^a Characteristical resistances that are partially used for diagnostic purposes;

^b Broad-spectrum β -lactamase TEM-1 frequently occurs in nonfermenters (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*);

^c Broad hydrolytic spectrum including carbapenems.

Klasse A:

Klasse-A-Enzyme sind typischerweise durch Clavulansäure hemmbar. Beispiele für Klasse-A-Enzyme sind die Penicillinase von *S. aureus*, SHV-1, die chromosomal-kodierte Beta-Laktamase von *K. pneumoniae* und plasmid-kodierte TEM-Enzyme, die weit verbreitet sind in Enterobakterien. SHV-1 vermittelt Resistenz gegen Penicilline, TEM-1 gegen Penicilline und Erstgenerationscephalosporine.

ESBL (Extended Spectrum Beta-Laktamasen) sind plasmid-kodierte Enzyme, die z. T. durch Punktmutationen aus den ursprünglichen TEM- und SHV-Enzymen entstanden sind. Zwar unterscheiden sich ESBL in ihrer Substrataffinität und ihrer Enzymkinetik, aber sie sind in der Lage alle Penicilline und Cephalosporine zu inaktivieren. ESBL werden im Allgemeinen durch Beta-Laktamase-Inhibitoren (BLI) wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam gehemmt.

Klasse C:

Die AmpC-Beta-Laktamasen sind chromosomal-kodierte Enzyme, die in Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Proteus und anderen Enterobakterien vorkommen. Diese Beta-Laktamasen werden nicht durch die derzeit verfügbaren BLI gehemmt. AmpC-Beta-Laktamasen inaktivieren Penicilline und Cephalosporine I – III. Die Produktion dieser Beta-Laktamasen ist normalerweise induzierbar durch Penicilline, Carbapeneme, Cefoxitin und Clavulansäure. Stabil dereprimierte Mutanten kommen vor und produzieren große Mengen des Enzyms.