



Epidemiologisches Bulletin

18. Januar 2016 / Nr. 2

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhausreger

Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-002

Im Berichtszeitraum gingen im NRZ für gramnegative Krankenhausreger 5.777 (Vorjahr: 4.326) Einsendungen aus 277 mikrobiologischen Laboren ein. Die Anzahl der Einsendungen lag somit bei durchschnittlich 481 (Vorjahr: 360) Einsendungen pro Monat. Von allen Einsendungen wurden 4.791 Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt (s. Abb. 1), 34 Isolate gingen mit der Frage nach den Ursachen einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ein, 952 Isolate wurden ausschließlich mit der Frage nach einer Stammtypisierung eingesandt, eine Stammtypisierung erfolgte insgesamt jedoch bei 1.326 Isolaten, bei den restlichen Einsendungen wurden sonstige Fragestellungen wie z. B. eine Speziesidentifizierung bearbeitet.

Es wurden aus allen deutschen Bundesländern Proben zur Carbapenemase-Abklärung geschickt, am häufigsten aus Nordrhein-Westfalen, Berlin, Bayern, Sachsen, Hessen und Baden-Württemberg (s. Tab. 1, S. 12). Auf 75 % der Einsendescheine wurden die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Krankenhauses angegeben, in dem der Erreger isoliert wurde. Um angesichts von Laboren mit großem Einzugsgebiet ein realistisches Bild der regionalen Zuordnung zu gewinnen, wurden alle Einsendungen ausgehend von diesen Angaben einem der zehn Postleitzahlbereiche in Deutschland zugeordnet; falls Angaben fehlten, wurde die Postleitzahl des einsendenden Labors berücksichtigt. Die meisten Einsendungen stammten aus den PLZ-Bereichen 1, 0, 6 und 5.

Bei den eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Abklärung handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1.288), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1.247), *Acinetobacter baumannii* (n = 564), *Escherichia coli* (n = 399), *Enterobacter cloacae* (n = 358), *Enterobacter aerogenes* (n = 199) sowie weitere Spezies.

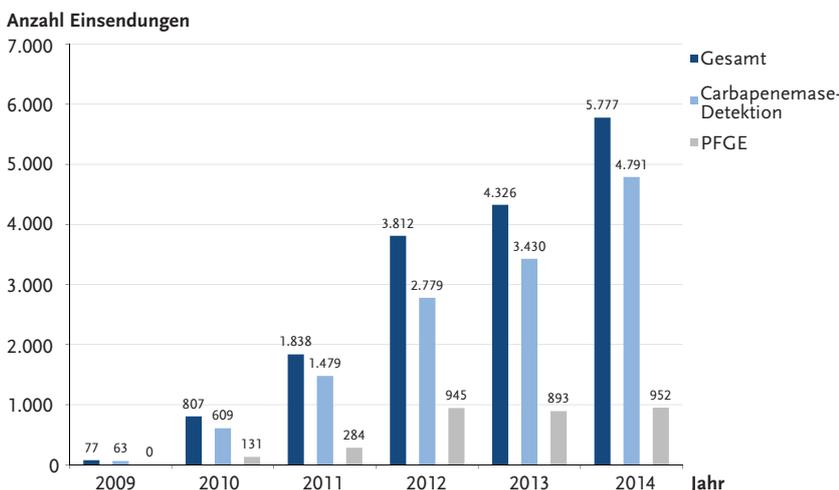


Abb. 1: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger

Diese Woche 2/2016

NRZ für gramnegative Krankenhausreger – Zahlen für das Jahr 2014

Übertragbare Colistin-Resistenz in *E. coli*

Zikavirus – Zur Verbreitung und fraglichem Zusammenhang mit Hirn-Fehlbildungen ungeborener Kinder

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 52. Woche 2015

Zur Situation von Influenza-Erkrankungen für die 1. Kalenderwoche 2016



| Bundesland | Einsendungen |
|------------------------|--------------|
| Baden-Württemberg | 506 |
| Bayern | 613 |
| Berlin | 638 |
| Brandenburg | 93 |
| Bremen | 1 |
| Hamburg | 198 |
| Hessen | 565 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 64 |
| Niedersachsen | 146 |
| Nordrhein-Westfalen | 806 |
| Rheinland-Pfalz | 276 |
| Saarland | 26 |
| Sachsen | 584 |
| Sachsen-Anhalt | 74 |
| Schleswig-Holstein | 75 |
| Thüringen | 123 |

Tab. 1: Einsendungen an das NRZ mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2014 nach Bundesland des einsendenden Labors

Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein an das NRZ stammten 22,1% der Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 20,8% aus Urinen, 19,3% aus respiratorischen Materialien, 12,6% aus Wunden, 9,0% aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen, 3,0% aus Blutkulturen; der Rest verteilte sich auf andere Materialien. Bei 3,5% der Einsendescheine fehlten Angaben zum Herkunftsort.

Bei 2.522 Isolaten konnte eine Carbapenemase als Ursache einer verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit ausgeschlossen werden. Eine Carbapenemase fand sich bei 2.120 Isolaten. Es zeigte sich wie in den Vorjahren deutliche Unterschiede der Häufigkeit einer Carbapenemase

| | Anzahl der getesteten Isolate | Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate |
|----------------------------------|-------------------------------|---|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 2.677 | 1.240 (46,3%) |
| <i>E. coli</i> | 399 | 177 (44,4%) |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1.247 | 672 (53,9%) |
| <i>E. cloacae</i> | 358 | 98 (27,4%) |
| <i>E. aerogenes</i> | 199 | 15 (7,5%) |
| andere <i>Enterobacteriaceae</i> | 474 | 278 (58,7%) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1.288 | 312 (24,2%) |
| <i>A. baumannii</i> | 564 | 525 (93,1%) |

Tab. 2: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf die Spezies in 2014

in den einzelnen Spezies (s. Tab. 2). Während bei einigen Spezies der Anteil der Carbapenemase-Produzenten hoch war wie bei *A. baumannii* mit 93,1%, *K. pneumoniae* mit 53,9% und *E. coli* mit 44,4%, war bei anderen Spezies eine Carbapenemase weniger häufig Ursache erhöhter Carbapenem-MHKs. So fanden sich bei *E. cloacae* nur in 27,4%, bei *P. aeruginosa* nur in 24,2% der im NRZ untersuchten Isolate Carbapenemasen.

Es konnten bei den Einsendungen auf Carbapenemase-Detektion aus dem Jahr 2014 insgesamt 247 Copy-Strains identifiziert werden, die für die weitere Auswertung ausgeschlossen wurden. Als Copy-Strain wurde ein Isolat klassifiziert, wenn im Auswertzeitraum zuvor schon ein Isolat der gleichen Spezies mit dem gleichen Carbapenemase-Gen bei einem wahrscheinlich identischen Patienten identifiziert wurde.

OXA 48 ist nach wie vor die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland. Das Enzym wurde in 331 Isolaten gefunden (s. Abb. 2). Es handelte sich am häu-

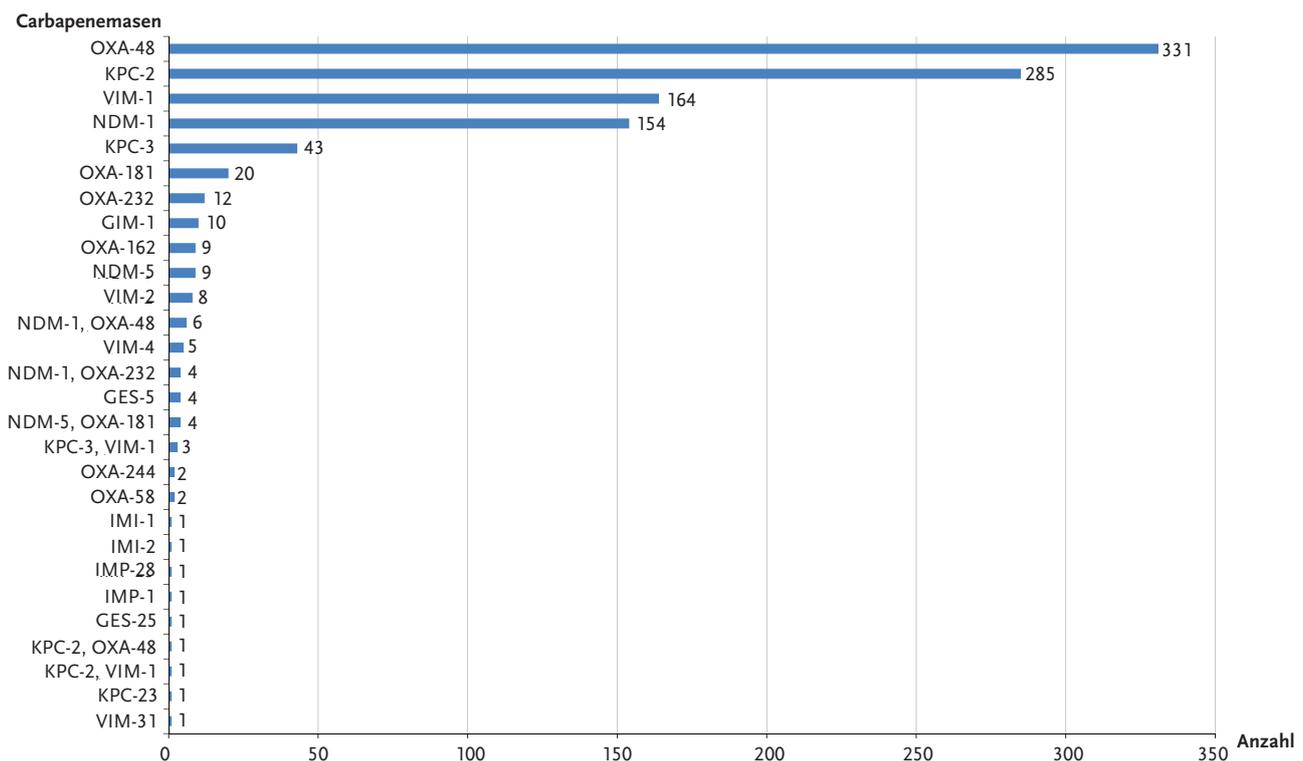


Abb. 2: Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* im Jahr 2014 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

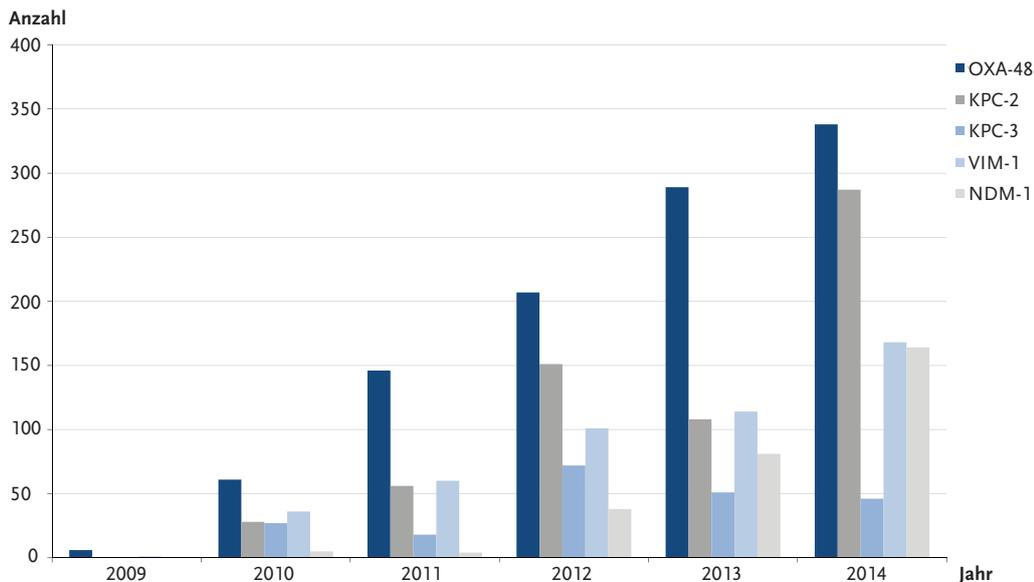


Abb. 3: Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* im zeitlichen Verlauf 2009 bis 2014

figsten um *K. pneumoniae*-Isolate ($n = 235$), die Carbapenemase wurde aber auch in 56 *E. coli*, 13 *E. cloacae*, 11 *Serratia marcescens* und weiteren *Enterobacteriaceae*-Spezies gefunden. Seit Beginn der Tätigkeit unseres NRZ beobachten wir einen kontinuierlichen Anstieg der Nachweise von OXA-48-produzierenden *Enterobacteriaceae* (s. Abb. 3). Auch weitere Varianten aus der OXA-48-Gruppe wurden im Jahr 2014 in unseren Einsendungen gefunden: OXA-162 ($n = 9$), OXA-181 ($n = 20$), OXA-232 ($n = 12$) sowie OXA-244 ($n = 2$).

Nachdem im Jahr 2013 zunächst ein Rückgang der Nachweise von KPC-2 zu verzeichnen war, ist die Zahl der Nachweise in diesem Jahr ($n = 285$) deutlich angestiegen (s. Abb. 3). Zusätzlich fällt in 2014 im Gegensatz zu allen vorherigen Jahren eine breite Speziesverteilung bei KPC-2 auf: War diese Carbapenemase bisher nahezu ausschließlich in der Spezies *K. pneumoniae* zu finden, gelang in 2014 ein Nachweis neben *K. pneumoniae* ($n = 108$) auch in zehn weiteren Spezies, u. a. in *Citrobacter freundii* ($n = 87$), *E. coli* ($n = 39$) und *Klebsiella oxytoca* ($n = 27$).

Zurückzuführen ist dies einzig auf einen multiklonalen Ausbruch mit KPC-2-Plasmiden in einem einzelnen Krankenhaus in Südhessen. Unter Rückgriff auf die in den vergangenen Jahren im NRZ erhobenen Daten konnte bei diesem Geschehen bereits ganz zu Anfang gezeigt werden, dass es sich um eine überzufällige Häufung von KPC-2 handelt, dass die breite Speziesverteilung völlig ungewöhnlich war und somit eine bestimmende Rolle von horizontalem Gentransfer angenommen werden musste. Untersuchungen im NRZ belegten, dass in der Tat verwandte KPC-2-Plasmide vom Typ IncN in unterschiedlichen Bakterienspezies gefunden wurden.

Die Ergebnisse der Pulsfeldgelelektrophorese erbrachten, dass die Heterogenität für die Spezies *K. pneumoniae* und *E. coli* sehr hoch, für die Spezies *K. oxytoca* und *C. freundii* jedoch niedrig war, was die Hypothese begründete, dass – völlig untypisch für KPC – insbesondere eine Transmission KPC-2-produzierender *K. oxytoca* und *C. freundii* anzunehmen ist.

Untersuchungen im NRZ zeigten, dass die genetische Umgebung des Gens bla_{KPC-2} mit dem upstream davon lokalisierten Gen bla_{TEM} eine seltene Besonderheit aufwies. Eine molekulare Diagnostik auf diesen sehr spezifischen Marker für KPC-2-Isolate aus diesem Ausbruchsgeschehen stellt die einzige praktikable Möglichkeit dar, bei diesem multiklonalen Geschehen eine Zugehörigkeit zu dem Ausbruch zu erkennen und wird seitdem bei allen KPC-2-Isolaten im NRZ durchgeführt. Positive Nachweise treten jedoch nur sporadisch auf.

Kein Anstieg im Vergleich zu den beiden Vorjahren war für KPC-3 mit 43 Fällen zu verzeichnen. Diese Carbapenemase manifestiert sich ganz überwiegend in der Spezies *K. pneumoniae*.

Eine Metallo-Betalaktamase zeigte sich in 693 Isolaten. Dabei wurden die Typen DIM-1 ($n = 1$), FIM-1 ($n = 2$), GIM-1 ($n = 31$), IMP-1 ($n = 7$), IMP-7 ($n = 7$), IMP-13 ($n = 3$), IMP-22 ($n = 2$), IMP-28 ($n = 2$), IMP-31 ($n = 2$), NDM-1 ($n = 178$), NDM-5 ($n = 13$), NDM-9 ($n = 1$), VIM-1 ($n = 183$), VIM-2 ($n = 239$), VIM-4 ($n = 17$), VIM-17 ($n = 1$), VIM-28 ($n = 1$), VIM-31 ($n = 1$), VIM-41 ($n = 1$) und VIM-46 ($n = 1$) gefunden.

Die Metallo-Betalaktamase VIM-1 zeigte eine breite Speziesverteilung und fand sich hauptsächlich bei *Enterobacteriaceae*. Sie wurde in 13 verschiedenen *Enterobacteriaceae*-Spezies detektiert, aber auch in *P. aeruginosa* und *Pseudomonas putida*.

Die Metallo-Betalaktamasen DIM-1, FIM-1, IMP-7, IMP-13, IMP-22, IMP-31, VIM-17, VIM-28, VIM-41 und VIM-46 wurden nur in *P. aeruginosa* detektiert. Der Typ VIM-2 zeigte sich vor allem in *P. aeruginosa*-Isolaten (s. Abb. 4, S. 14); es wurden aber auch Isolate von *Acinetobacter pittii*, drei verschiedene *Enterobacteriaceae*-Spezies sowie weitere *Pseudomonas*-spp. mit dieser Variante gefunden.

Im Jahr 2014 wurden 162 Isolate mit NDM-1 detektiert (Vorjahr: 110), wobei es sich um neun *Enterobacteriaceae*-Spezies sowie *A. baumannii*, *A. pittii*, *Acinetobacter johnsonii* und *P. aeruginosa* handelte. Am häufigsten wurde NDM-1 bei *K. pneumoniae* beobachtet ($n = 132$). Damit

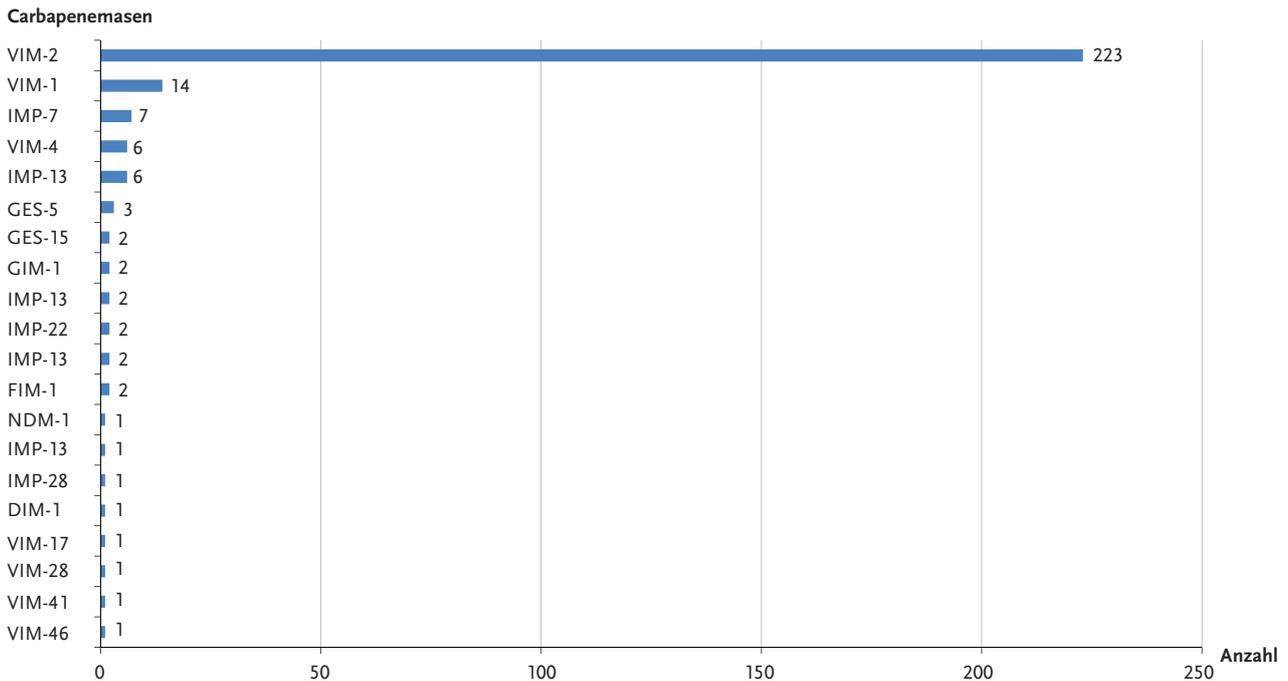


Abb. 4: Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* im Jahr 2014 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

zeigte sich im Jahr 2014 ein deutlicher Anstieg des Nachweises von NDM gegenüber dem Vorjahr (s. Abb. 3, S. 13). NDM-1 trat teilweise in Kombination mit OXA-23 ($n = 4$) und OXA-48 ($n = 6$) auf. Zusätzlich wurde die Variante NDM-5 ($n = 13$) gefunden, in vier dieser Fälle in Kombination mit OXA-181. Erstmals außerhalb von China wurde die Variante NDM-9 detektiert.

Die Metallo-Betalaktamase GIM-1 wurde in 31 Isolaten (Vorjahr: 8) gefunden. Die Diversität der Spezies, in denen diese Carbapenemase vorkommt, nahm ebenfalls zu und umfasste in 2014 fünf *Acinetobacter*-spp., fünf *Enterobacteriaceae*-spp. sowie *P. aeruginosa*.

Bei den untersuchten *A. baumannii*-Isolaten ließen sich die Carbapenemasen OXA-23 ($n = 346$), OXA-72 ($n = 63$), OXA-58 ($n = 37$), GES-11 ($n = 1$), GIM-1 ($n = 3$), NDM-1 ($n = 7$), NDM-1 mit OXA-23 ($n = 4$) sowie NDM-9 ($n = 1$) nachweisen (s. Abb. 5). Bei fünf Isolaten fand sich eine Insertion des Elementes ISAbal upstream des intrinsischen Gens für bla_{OXA-51} like. Auch bei der Spezies *Acinetobacter pittii* aus der *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe konnten Carbapenemasen detektiert werden, nämlich GIM-1 ($n = 12$), NDM-1 ($n = 1$),

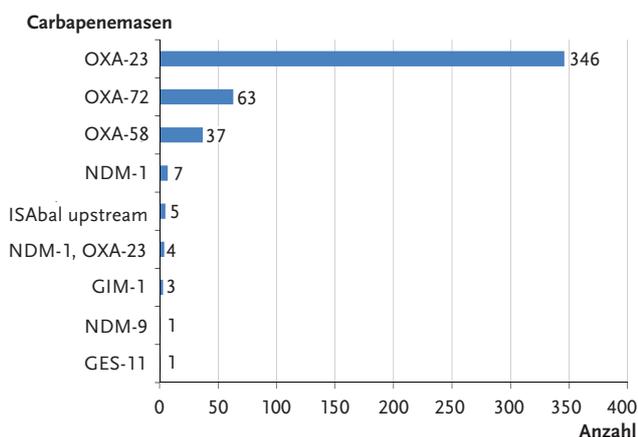


Abb. 5: Carbapenemasen bei *A. baumannii* im Jahr 2014 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

VIM-2 ($n = 5$), VIM-4 ($n = 6$), OXA-72 ($n = 4$), OXA-58 ($n = 1$) und OXA-468 ($n = 1$). Die Carbapenemase OXA-58, die üblicherweise nur bei *Acinetobacter*-spp. vorkommt, fand sich in 2014 auch in zwei *Proteus-mirabilis*-Isolaten.

Im Jahr 2014 konnten im NRZ zusätzlich fünf weitere Carbapenemasen das erste Mal nachgewiesen werden, nämlich eine neue OXA-Carbapenemase OXA-468, die zwei neuen Metallo-Betalaktamasen VIM-41 und VIM-46 sowie die beiden neuen Klasse-A-Carbapenemasen GES-25 und KPC-23. Mit OXA-445 wurde eine neue OXA-10 Variante gefunden, die vermutlich an der Carbapenem-Resistenz des betreffenden *Citrobacter-koseri*-Isolates beteiligt ist. Im Jahr 2014 wurden im NRZ zwei weitere Isolate mit der erst kürzlich beschriebenen Metallo-Betalaktamase FIM-1 gefunden. Von den derzeit weltweit bekannten Isolaten mit dieser erst im Jahr 2012 beschriebenen Carbapenemase wurden alle bis auf eines im NRZ für gramnegative Krankenhaus-erreger detektiert. Ebenfalls 2014 gelang im NRZ weltweit erstmalig die Identifizierung der sehr seltenen Metallo-Betalaktamase DIM-1 in der Spezies *P. aeruginosa*.

Die Anzahl der Nachweise Carbapenemase-produzierender gramnegativer Bakterien im NRZ steigt weiterhin an. Bei *Enterobacteriaceae* zeigt sich eine große Vielfalt an Carbapenemase-Genen, wobei OXA-48 derzeit den größten Anteil stellt. Weniger heterogen ist die Situation bei *P. aeruginosa* mit VIM-2 und bei *A. baumannii* mit OXA-23 als deutlich dominierenden Carbapenemasen. Im Rahmen der Prävention einer weiteren Ausbreitung von Carbapenemasen in Deutschland ist eine Fortführung der Surveillance der molekularen Epidemiologie unabdingbar.

Das NRZ für gramnegative Krankenhaus-erreger bedankt sich bei den einsendenden Laboren in Deutschland für die Zusendung von Bakterienisolaten.

Für diesen Bericht danken wir Dr. Martin Kaase, NRZ für gramnegative Krankenhaus-erreger, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie Ruhr-Universität Bochum, der auch als **Ansprechpartner** zur Verfügung steht (E-Mail: martin.kaase@rub.de).