



# Epidemiologisches Bulletin

29. Juni 2017 / Nr. 26

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gram-negative Krankenhauserreger

Zeitraum 1. Januar 2016 – 31. Dezember 2016

Im Berichtszeitraum gingen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gram-negative Krankenhauserreger 7.402 (Vorjahr: 6.522) Einsendungen aus 338 mikrobiologischen Laboren ein, was einer Zunahme der Einsendungen um fast 12 % entspricht. Die Anzahl der Einsendungen lag bei durchschnittlich 617 (Vorjahr: 544) Einsendungen pro Monat.

Von allen Einsendungen wurden 5.878 Isolate zur Klärung der Ursache einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt (s. Abb. 1), 14 Isolate gingen mit der Frage nach den Ursachen einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ein, 1.583 Isolate wurden mit der Frage nach einer Stammtypisierung eingesandt.

Für eine Abklärung der Colistin-Resistenz bzw. auf den Resistenzmechanismus MCR-1/MCR-2 wurden 76 Isolate eingesandt, bei den restlichen Einsendungen wurden sonstige Fragestellungen wie z. B. eine Speziesidentifizierung bearbeitet. Für viele Isolate wurden mehrere dieser Fragestellungen parallel gestellt.

Labore aus allen Bundesländern haben Proben zur Carbapenemase-Abklärung geschickt, am häufigsten Labore aus Nordrhein-Westfalen, Baden-Württemberg, Berlin, Bayern, Sachsen und Hessen (s. Tab. 1, S. 230). Auf 70,5 % der Einsendescheine wurden die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Krankenhauses angegeben, in dem der Erreger isoliert wurde. Um angesichts von Laboren mit oft bundeslandübergreifendem Einzugsgebiet ein realistisches Bild der regionalen Zuordnung zu gewinnen, wurden alle Einsendungen ausgehend von diesen Angaben einem der zehn Postleitzahl-Bereiche in Deutschland zugeordnet; falls Angaben fehlten, wurde die Postleitzahl des einsendenden Labors berücksichtigt. Die meisten Einsendungen stammten aus den PLZ-Bereichen 1, 4, 0 und 3 (s. Tab. 2, S. 230).

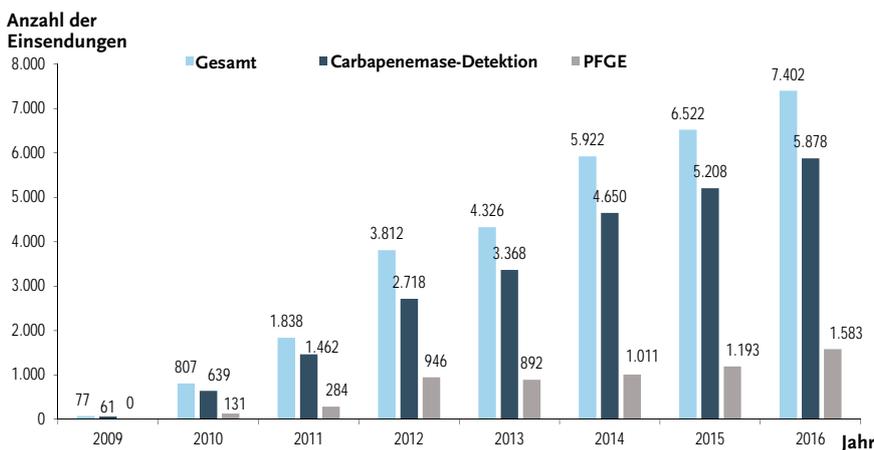


Abb. 1: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger; 2009–2016

Diese Woche 26/2017

Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger

Ausschreibung von Konsiliarlaboren

- ▶ Leptospirose
- ▶ Mykoplasmen

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

23. Woche 2017

Hinweis: schwer verlaufende *C. difficile*-Erkrankungen und invasive MRSA-Infektionen werden ab sofort wöchentlich veröffentlicht



Bundesland	Einsendungen
Baden-Württemberg	642
Bayern	640
Berlin	641
Brandenburg	108
Bremen	33
Hamburg	179
Hessen	394
Mecklenburg-Vorpommern	84
Niedersachsen	202
Nordrhein-Westfalen	1.296
Rheinland-Pfalz	180
Saarland	23
Sachsen	400
Sachsen-Anhalt	57
Schleswig-Holstein	120
Thüringen	234

**Tab. 1:** Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2016 nach Bundesland des einsendenden Labors

Bei den eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Abklärung handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1.460), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1.317), *Escherichia coli* (n = 572), *Enterobacter cloacae* (n = 531), *Acinetobacter baumannii* (n = 459), *Enterobacter aerogenes* (n = 256) sowie weitere Spezies; s. Tab. 3.

Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein an das NRZ stammten 27,1% der Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 20,5% aus Urin, 15,7% aus respiratorischen Materialien, 12,1% aus Wunden, 9,5% aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen (z. B. Nasenabstrichen) und 2,5% aus Blutkulturen. Die restlichen Isolate verteilten sich auf andere Materialien (z. B. Katheterspitzenabstriche). Bei 3,6% der Einsendescheine fehlten Angaben zum Probenmaterial. Im Vergleich zum Vorjahr zeigte sich ein Anstieg der Isolate aus Rektalabstrichen um 5,2%, während der Anteil der Isolate aus respiratorischen Materialien um 3,4% abnahm. Die relativen Ver-

Postleitzahl-Bereich	Einsendungen 2016
0	540
1	816
2	420
3	516
4	784
5	465
6	437
7	481
8	392
9	382

**Tab. 2:** Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2016 nach Postleitzahl-Bereich des Krankenhauses (sofern angegeben) oder des Labors

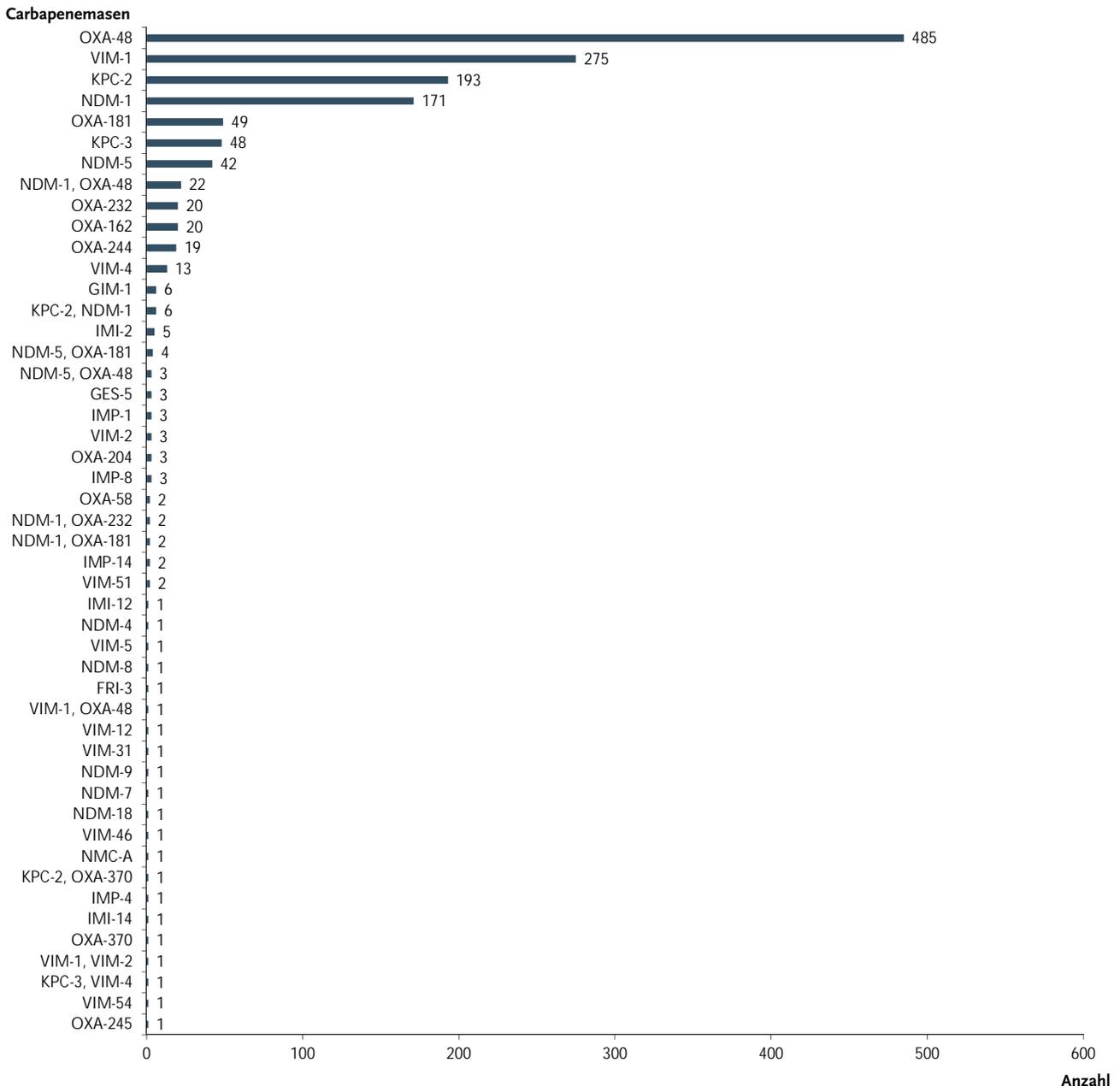
teilungen der weiteren Materialien veränderten sich nicht oder nur unwesentlich.

Es konnten bei den Einsendungen auf Carbapenemase-Detektion aus dem Jahr 2016 insgesamt 495 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. Auch Umweltisolate (z. B. Oberflächenabstriche) wurden für die weitere Auswertung ausgeschlossen.

Bei 2.972 Isolaten konnte eine Carbapenemase als Ursache einer verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit ausgeschlossen werden. Eine Carbapenemase fand sich bei 2.262 Isolaten. Es zeigten sich wie in den Vorjahren deutliche Unterschiede der Häufigkeit einer Carbapenemase in den einzelnen Spezies (s. Tab. 3). Während bei einigen Spezies der Anteil der Carbapenemase Produzenten relativ hoch war, wie bei *A. baumannii* mit 93,9%, *E. coli* mit 53,5% und *K. pneumoniae* mit 50,9%, war bei anderen Spezies eine Carbapenemase weniger häufig die Ursache erhöhter Carbapenem-MHKs (MHK; Minimale Hemmkonzentration). So fanden sich bei *P. aeruginosa* nur in 24,7%

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
<i>Enterobacteriaceae</i>	3.215	1.427 (44,4%)
<i>E. coli</i>	572	306 (53,5%)
<i>K. pneumoniae</i>	1.317	670 (50,9%)
<i>E. cloacae</i>	531	201 (37,9%)
<i>E. aerogenes</i>	256	6 (2,3%)
andere <i>Enterobacteriaceae</i>	539	244 (45,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	1.460	360 (24,7%)
<i>A. baumannii</i>	459	431 (93,9%)

**Tab. 3:** Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf die häufigsten Spezies in 2016



**Abb. 2:** Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* im Jahr 2016 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

und bei *E. aerogenes* nur in 2,3% der im NRZ untersuchten Isolate Carbapenemasen.

**OXA-48** war auch im Jahr 2016 die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland. Das Enzym wurde in 511 Isolaten gefunden, teilweise in Kombination mit anderen Carbapenemasen (s. Abb. 2). Es handelte sich am häufigsten um *K. pneumoniae*-Isolate ( $n = 280$ ), die Carbapenemase wurde aber auch in 135 *E. coli*, 22 *C. freundii*, 17 *K. oxytoca* und weiteren *Enterobacteriaceae*-Spezies gefunden. Seit Beginn der Tätigkeit des NRZ wird ein kontinuierlicher Anstieg der Nachweise von OXA-48-produzierenden *Enterobacteriaceae* beobachtet (s. Abb. 3, S. 232). Auch weitere Varianten aus der OXA-48 Gruppe wurden im Jahr 2016 in den Einsendungen gefunden: OXA-181 ( $n = 55$ ), OXA-232 ( $n = 22$ ), OXA-162 ( $n = 20$ ), sowie OXA-244 ( $n = 19$ ).

Nachdem im Jahr 2015 ( $n = 108$ ) ein Rückgang der Nachweise von **KPC-2** zu verzeichnen war, deren hohe Zahl im Jahr 2014 ( $n = 287$ ) auf einen Multispezies-Ausbruch eines KPC-2-tragenden Plasmids in Südhessen zurückzuführen war, sind die Nachweise dieser Carbapenemase, teilweise auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen, im Jahr 2016 ( $n = 200$ ) erneut deutlich gestiegen (s. Abb. 3, S. 232). Dies basiert primär auf einer Häufung von KPC-2-tragenden *K. pneumoniae*-Isolaten aus der Grenzregion von Sachsen und Thüringen. Neben *K. pneumoniae* wurde KPC-2 im Jahr 2016 auch in den Spezies *E. coli* ( $n = 26$ ), *C. freundii* ( $n = 14$ ), *K. oxytoca* ( $n = 8$ ) und anderen *Enterobacteriaceae*-Spezies nachgewiesen. Im Vergleich zum Jahr 2015 gab es für **KPC-3** im Jahr 2016 einen leichten Rückgang von 60 auf 49 Nachweise. Diese Carbapenemase manifestiert sich weiterhin ganz überwiegend in der Spezies *K. pneumoniae*.

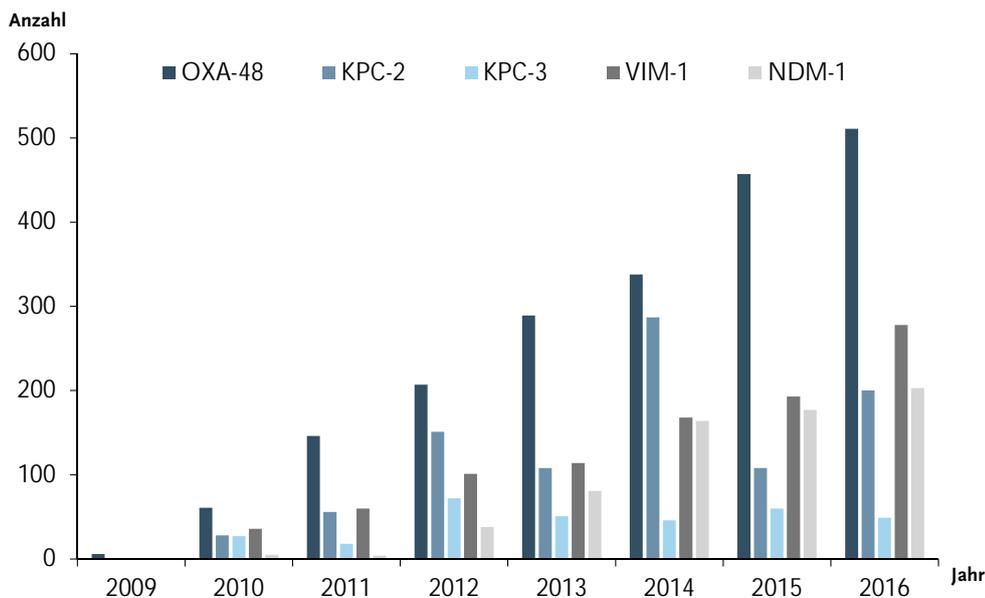


Abb. 3: Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* im zeitlichen Verlauf 2009–2016

Bei *Enterobacteriaceae* ist **VIM-1** seit Jahren die in Deutschland häufigste **Metallo-Betalaktamase** und zeigt eine kontinuierliche jährliche Zunahme (s. Abb. 3). Von 193 Nachweisen im Jahr 2015 stieg die Zahl der diagnostizierten Isolate auf 278 im Jahr 2016. Auffällig ist die Speziesverteilung von VIM-1. Im Gegensatz zu anderen Carbapenemasen findet sich VIM-1 nicht schwerpunktmäßig in *K. pneumoniae* (n = 28), sondern häufiger im *E. cloacae*-Komplex (n = 131), im *C. freundii*-Komplex (n = 52) und in *K. oxytoca* (n = 31). Abweichend zu den Vorjahren lag die Zahl der VIM-1-Nachweise in *E. coli* (n = 23) unter der in *K. pneumoniae*.

Die zweithäufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacteriaceae* stellt **NDM-1** dar, die vor allem seit 2012 in steigender Zahl nachgewiesen wird (s. Abb. 3). Im Vergleich zum Jahr 2015 mit 177 Nachweisen war 2016 ein Anstieg auf 204 Nachweise zu beobachten. NDM-1 zeigte sich im Jahr 2016 weiterhin hauptsächlich bei *K. pneumoniae* (n = 130), bei *E.*

*coli* (n = 32) sowie in geringerer Zahl bei 11 weiteren *Enterobacteriaceae*-Spezies.

Insgesamt konnten durch die detaillierte Diagnostik im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger 2016 bei *Enterobacteriaceae* 38 unterschiedliche Carbapenemasen nachgewiesen werden, darunter neun VIM-Varianten, acht OXA-48 Varianten, sieben NDM-Varianten, vier IMP-Varianten, drei IMI-Varianten, GIM-1, GES-5, FRI-3 und NMC-A. Dies entspricht einer deutlichen Zunahme der Diversität verglichen mit dem Vorjahr, in dem 24 unterschiedliche Carbapenemase-Varianten in *Enterobacteriaceae* detektiert wurden.

Bei *P. aeruginosa* ist die Metallo-Betalaktamase **VIM-2** seit Jahren die mit großem Abstand am häufigsten diagnostizierte Carbapenemase; sie fand sich im Jahr 2016 in 269 Isolaten (s. Abb. 4). Dies entspricht einem leichten Anstieg im Vergleich zu 2015 (n = 247). Andere Carbapenemasen treten

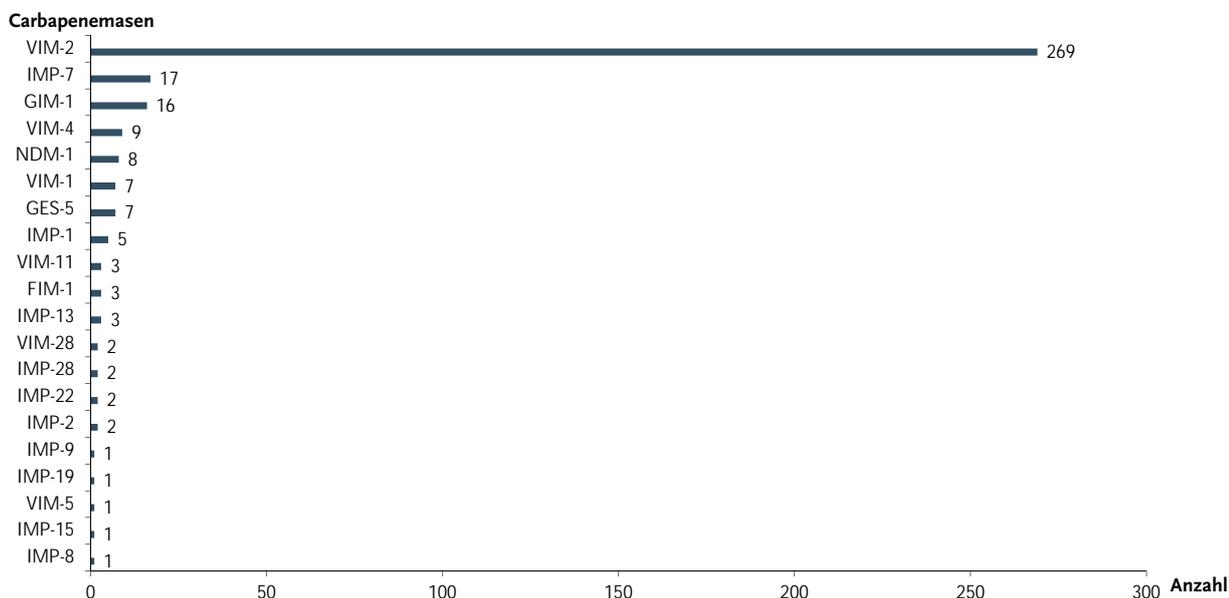


Abb. 4: Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* im Jahr 2016 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

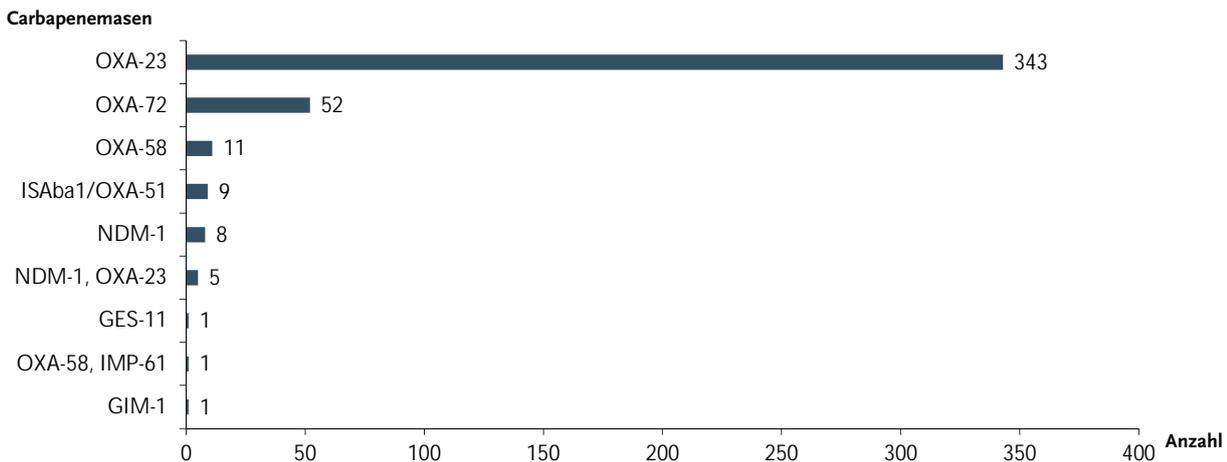


Abb. 5: Carbapenemasen bei *A. baumannii* im Jahr 2016 (Copy-Strains wurden aus der Auswertung herausgenommen)

in *P. aeruginosa* wesentlich seltener auf, auffällig ist jedoch die gestiegene Diversität der neben VIM-2 nachgewiesenen weiteren 19 Carbapenemasen, darunter zehn IMP-Varianten, fünf weitere VIM-Varianten, GIM-1, FIM-1 und GES-5.

Bei den untersuchten *A. baumannii*-Isolaten ließen sich im Jahr 2016 die Carbapenemasen OXA-23 ( $n = 348$ ), OXA-72 ( $n = 52$ ), NDM-1 ( $n = 13$ ), OXA-58 ( $n = 12$ ), GES-11 ( $n = 1$ ), IMP-61 ( $n = 1$ ) und GIM-1 ( $n = 1$ ) nachweisen, teilweise in Kombination mit anderen Carbapenemasen (s. Abb. 5). Bei neun Isolaten fand sich eine Insertion des Elementes ISAbal upstream des intrinsischen OXA-51-Gens als wahrscheinlichste Ursache der Carbapenem-Resistenz. Auch bei der Spezies *Acinetobacter pittii* aus der *Acinetobacter baumannii*-Gruppe konnten 2016 Carbapenemasen detektiert werden, nämlich GIM-1 ( $n = 18$ ), OXA-72 ( $n = 5$ ), VIM-2 ( $n = 4$ ), NDM-1 ( $n = 2$ ) und OXA-58 ( $n = 1$ ).

Bezogen auf die Einsender-PLZ waren die häufigsten Carbapenemasen im Bereich 0: KPC-2, VIM-2 und VIM-1; im Bereich 1: OXA-23, OXA-48 und VIM-1; im Bereich 2: OXA-48, OXA-23 und VIM-2; im Bereich 3: OXA-48, OXA-23 und VIM-1; im Bereich 4: OXA-48, OXA-23 und VIM-1; im Bereich 5: OXA-48, OXA-23 und KPC-2; im Bereich 6: OXA-23, OXA-48 und VIM-2, im Bereich 7: VIM-2, OXA-23 und OXA-48; im Bereich 8: NDM-1, VIM-1 und OXA-23 und im Bereich 9: VIM-2, VIM-1 und OXA-48.

Im Jahr 2016 wurden erneut zahlreiche bislang unbekanntes Carbapenemasen das weltweit erste Mal im NRZ nachgewiesen; dies waren die neuen OXA-Carbapenemasen OXA-509, OXA-512, OXA-516, OXA-521 und OXA-536, die neuen Klasse-A-Carbapenemasen IMI-12, IMI-14 und FRI-3 und die neuen Metallo-Betalaktamasen VIM-51, VIM-54, IMP-61 und NDM-18.

#### Zusammenfassung

Auch im Jahr 2016 ist somit die Anzahl der Carbapenemase-Nachweise im NRZ im Vergleich zum Vorjahr deutlich angestiegen, zusammen mit der ebenfalls deutlich gestiegenen Einsendungszahl. In *Enterobacteriaceae* ist OXA-48 weiterhin die Carbapenemase mit der höchsten Prävalenz, wobei die Diversität von Carbapenemasen in diesen Spezies weiter ansteigt. Wie in den Vorjahren ist VIM-2 die mit Abstand häufigste nachgewiesene Carbapenemase in *P. aeruginosa*, während dies bei *A. baumannii* weiterhin OXA-23 ist, wenngleich auch in diesen Spezies eine gestiegene Diversität von Carbapenemasen zu beobachten ist. Eine Fortführung der intensiven Surveillance der molekularen Epidemiologie von Carbapenemasen in Deutschland ist daher unabdingbar, um dieser Entwicklung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen entgegenzutreten zu können.

■ Dr. Niels Pfennigwerth  
Nationales Referenzzentrum für Gram-negative Krankenhausreger |  
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie  
Korrespondenz: niels.pfennigwerth@rub.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:  
Pfennigwerth N: Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhausreger  
Epid Bull 2017;25:229–233 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-034

#### Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhausreger

Institution: Ruhr-Universität Bochum Abteilung für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsstr. 150 | 44801 Bochum

Ansprechpartner: Prof. Dr. Sören Gatermann

Telefon: +49 (0)234 32 – 27467 (Prof. Gatermann)  
+49 (0)234 32 – 26938 (Dr. Niels Pfennigwerth)

Telefon: +49 (0)234 32 – 27888 (Dr. Anders)  
+49 (0)234 32 – 26938 (Dr. Korte-Berwanger)

Telefax: +49 (0)234 32 – 14197

E-Mail: nrz@rub.de

Homepage: <http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>