



Epidemiologisches Bulletin

7. Dezember 2017 / Nr. 49

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Epidemiologie der Verona-Integron-Metallo- β -Laktamasen (VIM) in Hessen, 2012–2016

Einleitung

Carbapeneme sind wichtige Antibiotika für die Behandlung multiresistenter gramnegativer Erreger. Die weltweite Ausbreitung Carbapenemase-produzierender Erreger wird als Bedrohung für die Gesundheitsversorgung angesehen.^{1,2} Carbapenemasen werden auf Basis ihrer Aminosäuresequenz in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Verona-Integron-Metallo- β -Laktamasen (VIM) gehören, wie die New-Delhi-Metallo- β -Laktamasen (NDM), zur Familie der Metallo- β -Laktamasen. Bisher wurden über 46 VIM-Varianten beschrieben.^{3,4} VIM-1 wurde erstmals 1999 in Italien beschrieben,⁵ VIM-2 kurze Zeit später in Frankreich.⁶ VIM-4 unterscheidet sich nur durch die Substitution einer Aminosäure von VIM-1 und wurde erstmals 2002 in Griechenland beschrieben.⁷ Diese VIM-Nachweise erfolgten in klinischen *Pseudomonas (P.)-aeruginosa*-Isolaten. Wenig später erfolgten erste Beschreibungen VIM-produzierender *Enterobacteriaceae* in Griechenland und Italien.^{8,9}

Wir berichten hier über in Hessen gemeldete Carbapenem-resistente gramnegative Erreger mit molekularbiologischem Nachweis einer VIM.

Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger in Hessen

In Hessen bestand seit Ende 2011 eine Meldepflicht für den Nachweis Carbapenem-resistenter gramnegativer Erreger.¹⁰ Meldepflichtig waren jeder molekularbiologische Nachweis einer Carbapenemase und definierte phänotypische Resistenznachweise (Kultur mit Antibiotogramm). Da zunächst ca. zwei Drittel aller Meldungen multiresistente *P. aeruginosa*-Isolate betrafen,¹¹ wurde im April 2013 die Meldepflicht für phänotypische Nachweise multiresistenter *P. aeruginosa* auf 4MRGN-Nachweise aus Blut und Liquor eingeschränkt. Bei molekularbiologischem Nachweis einer Carbapenemase war *P. aeruginosa* weiterhin aus allen Patientenmaterialien meldepflichtig. Aufgrund der bundesweiten Einführung einer Meldepflicht für Carbapenem-nichtempfindliche Erreger zum 1. Mai 2016¹² wurde die auf einen Fünfjahreszeitraum befristete hessische Verordnung nicht verlängert. Damit endete die Meldepflicht für Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* zum 31. Dezember 2016.

Methoden

Auswertung der Meldedaten

Wir werteten Erregernachweise aus, die vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2016 gemeldet wurden. Die Meldungen Carbapenem-nichtsensibler *Enterobacteriaceae* und *Acinetobacter-baumannii*-Komplex erfüllen die aktuellen Falldefinitionen des Robert Koch-Institutes (RKI).¹³ Die 4MRGN *P. aeruginosa*-Meldungen erfüllen entsprechende – im April 2013 veröffentlichte – Kriterien für die hessische Meldepflicht.¹¹ Für die Darstellung der geografischen Verteilung erfolgte die Zuordnung der Meldungen zu einem der vier hessischen MRE-Netzwerke (Nord- und Osthessen, Mittelhessen,

Diese Woche 49/2017

Epidemiologie der Verona-Integron-Metallo- β -Laktamasen (VIM) in Hessen 2012–2016

Neuberufungen der Konsiliarlabore

► Mykoplasmen

► Leptospirose

Denguefieber bei Ägyptenreisenden

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen September 2017

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 46. Woche 2017



Rhein-Main und Südhessen) basierend auf dem Wohnort des Patienten. Patienten ohne Wohnsitz in Hessen wurden dem MRE-Netzwerk des behandelnden Krankenhauses zugeordnet. Der Datenexport VIM-produzierender gramnegativer Erreger aus der Meldedatenbank erfolgte am 14. Juli 2017.

Labormethoden

Im Rahmen der Meldepflicht erfolgt die Übermittlung der Information, ob ein Carbapenemase-Gen (z. B. eine VIM) nachgewiesen wurde. Weitere Informationen zu den in den primärdiagnostizierenden Laboren verwendeten Methoden wurden nicht übermittelt. Die Bestimmung der VIM-Varianten erfolgte, soweit nachvollziehbar, überwiegend im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger. Dort werden die eingesandten Carbapenem-resistenten Isolate routinemäßig mittels spezifischer PCR auf die kodierenden Gene der in Deutschland häufigsten Carbapenemasen untersucht. Die Allelbestimmung erfolgte in jedem Fall durch die Sanger-Sequenzierung der entsprechenden PCR-Produkte.

VIM-4-produzierende Isolate wurden anhand einer Ganzgenomsequenzierung untersucht. Hierzu wurde nach Anzucht die Ganzgenom-DNA der Isolate mittels Purelink® Genome DNA Mini-Kit (Thermo Fischer Scientific, Dreieich, Deutschland) extrahiert. Für die Sequenzierung wurden NDA-Libraries für 2x300 Basen unter Verwendung des Nextera XT-Kit (Illumina, San Diego, CA, USA) vorbereitet. Die Sequenzierung erfolgte per *paired-end* auf einem Illumina MiSeq® System (Illumina, San Diego, CA, USA).

Die *Read*-Rohdaten wurden mittels CLC Genomics Workbench 10.0.0 (CLC QIAGEN Bioinformatics, Denmark) zu Contig-Sequenzen *de-novo* assembliert, nach *Multi-genome Alignments* gereiht und phylogenetisch verglichen. Die Bestimmung der *Multi-Locus-Sequenz-Type* (MLST) und der Antibiotika-Resistenz-Gene erfolgte unter Anwendung der online Analyse-Programme des CGE (<http://cge.cbs.dtu.dk/services/>).

Ergebnisse

Für den Auswertungszeitraum wurden 127 Meldungen VIM-produzierender gramnegativer Erreger übermittelt. Hiervon betrafen 61% (78) *P. aeruginosa*, 11% (14) *Klebsiella pneumoniae*, 7% (9) *Citrobacter* spp., 6% (8) *Enterobacter* spp., 5% (6) *Escherichia coli*, 5% (6) *Klebsiella oxytoca*, 3% (4) *Serratia marcescens* und 2% (2) *A.-baumannii*-Komplex. Die Anzahl der Meldungen stieg von je 17 Meldungen in den Jahren 2012 und 2013 auf 26, 22 und 44 Meldungen in den Jahren 2014, 2015 und 2016.

Immerhin 17 (13%) der 127 Meldungen erfolgten aufgrund von Probenahmen bei ambulant behandelten Patienten. Nur für zwei dieser ambulanten Patienten war ein VIM-Nachweis bereits im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gemeldet worden. Es betrafen 15 der 17 ambulanten Nachweise *P. aeruginosa*.

Die 127 Meldungen stammten von 109 Patienten. Für drei Patienten wurde eine VIM in zwei unterschiedlichen Spezies nachgewiesen (1 Patient mit *K. oxytoca* und *C. freundii*; 1 Patient mit *Citrobacter koseri* und *E. coli*; 1 Patient mit *Enterobacter cloacae* und *K. oxytoca*). Für 14 Patienten wurde eine VIM-produzierende Spezies mehrfach gemeldet: Für 13 Patienten erfolgten zwei und für einen Patient drei Meldungen im Rahmen erneuter Krankenhausaufnahmen oder ambulanter Behandlungen. Neun (64%) dieser 14 erneuten Meldungen einer Spezies betrafen *P. aeruginosa*.

Für 14 Patienten (13%) wurde ein Wohnsitz im Ausland ermittelt. Genannte Wohnorte waren Kuwait und Libyen (je 4-mal), Zypern (2-mal) sowie Indien, USA und Ägypten (je 1-mal). Nur für acht (7%) von 95 Patienten mit Wohnsitz in Deutschland konnte eine Auslandsreise in den 12 Monaten vor Erstnachweis ermittelt werden (s. Tab. 1, S. 557). Genannte Reiseländer waren Spanien (3-mal), Griechenland (2-mal), Italien und Tunesien (je 1-mal). Für 86 (77%) der gemeldeten Patienten mit Nachweis eines VIM-produzierenden Erregers lagen Informationen zum Wohnort (Art der Unterkunft) vor: Hier von lebten 72 Patienten (84%) im eigenen Haushalt, 12 (14%) in einem Alten- oder Pflegeheim und zwei in einer Flüchtlingsunterkunft. Für 76 (70%) Patienten konnten Informationen zu stationären Voraufenthalten ermittelt werden: Hiervon hatten 14 (18%) Patienten keinen stationären Voraufenthalt in den sechs bis zwölf Monaten vor Erregernachweis.

	Summe n = 109		Acinetobacter baumannii n = 2		Citrobacter spp. n = 8		Enterobacter spp. n = 6		Escherichia coli n = 6		Klebsiella oxytoca n = 5		Klebsiella pneumoniae n = 13		Pseudomonas aeruginosa n = 68		Serratia marcescens n = 4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weibliches Geschlecht	38	(35)	0	(0)	5	(63)	5	(83)	3	(50)	2	(40)	6	(46)	18	(26)	1	(25)
Alter (in Jahren)																		
• < 18	14	(13)	1	(50)	0	(0)	2	(33)	0	(0)	0	(0)	3	(23)	8	(12)	0	(0)
• 18–64	8	(7)	0	(0)	1	(13)	0	(0)	2	(33)	0	(0)	1	(8)	5	(7)	0	(0)
• ≥ 64	40	(37)	0	(0)	4	(50)	3	(50)	2	(33)	3	(60)	4	(31)	24	(35)	0	(0)
Wohnsitz																		
• Wohnsitz im Ausland	14	(13)	1	(50)	0	(0)	2	(33)	0	(0)	0	(0)	3	(23)	8	(12)	0	(0)
• WS in D ^{**} , Auslandsreise	8	(7)	0	(0)	1	(13)	0	(0)	2	(33)	0	(0)	1	(8)	5	(7)	0	(0)
• WS in D, keine Reiseinformation	40	(37)	0	(0)	4	(50)	3	(50)	2	(33)	3	(60)	4	(31)	24	(35)	0	(0)
• WS in D, keine Auslandsreisen	47	(43)	1	(50)	3	(38)	1	(17)	2	(33)	2	(40)	5	(38)	31	(46)	4	(100)
VIM-Typ																		
• VIM-1	43	(40)	0	(0)	6	(75)	4	(67)	5	(83)	3	(60)	11	(85)	16	(24)	1	(25)
• VIM-2	38	(35)	1	(50)	1	(13)	0	(0)	1	(17)	0	(0)	0	(0)	35	(51)	0	(0)
• VIM-4	10	(9)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	7	(10)	3	(75)
• VIM-28	1	(1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)	0	(0)
• VIM	17	(16)	1	(50)	1	(13)	2	(33)	0	(0)	2	(40)	2	(15)	9	(13)	0	(0)
Probenmaterial ⁺																		
• Blut	5	(4)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(7)	4	(5)	0	(0)
• Andere klinische Proben ⁺⁺	19	(14)	0	(0)	1	(22)	3	(38)	2	(33)	1	(17)	2	(13)	9	(11)	0	(0)
• Respirationstrakt	25	(25)	1	(50)	0	(0)	1	(13)	1	(17)	0	(0)	4	(27)	17	(21)	1	(25)
• Urin	46	(35)	0	(0)	0	(0)	3	(38)	2	(33)	1	(17)	4	(27)	35	(43)	1	(25)
• Anal-/Rektalabstrich	25	(19)	0	(0)	7	(78)	1	(13)	1	(17)	4	(67)	3	(20)	9	(11)	0	(0)
• Hautabstrich	4	(3)	1	(50)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(7)	1	(1)	1	(25)
• Abstrich ohne weitere Angaben	5	(4)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	4	(5)	1	(20)
• keine Angaben	3	(2)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(4)	0	(0)

Tab. 1: Patienten- und Probencharakteristika, nach Spezies*, Hessen, 2012–2016

*Die Summe der Spezies (n = 112) ist höher als die Summe der Patienten, da drei Patienten mit zwei unterschiedlichen Spezies gemeldet wurden.

**WS in D: Wohnsitz in Deutschland.

+Die Summe der Materialien (n = 132) ist höher als die Summe der Spezies, da einige Meldungen den Nachweis in mehreren Materialien aufführten.

++Klinische Proben: Katheterspitzen, Wunden, Dekubitus, Perkutane endoskopische Gastrotomie, Abszesse.

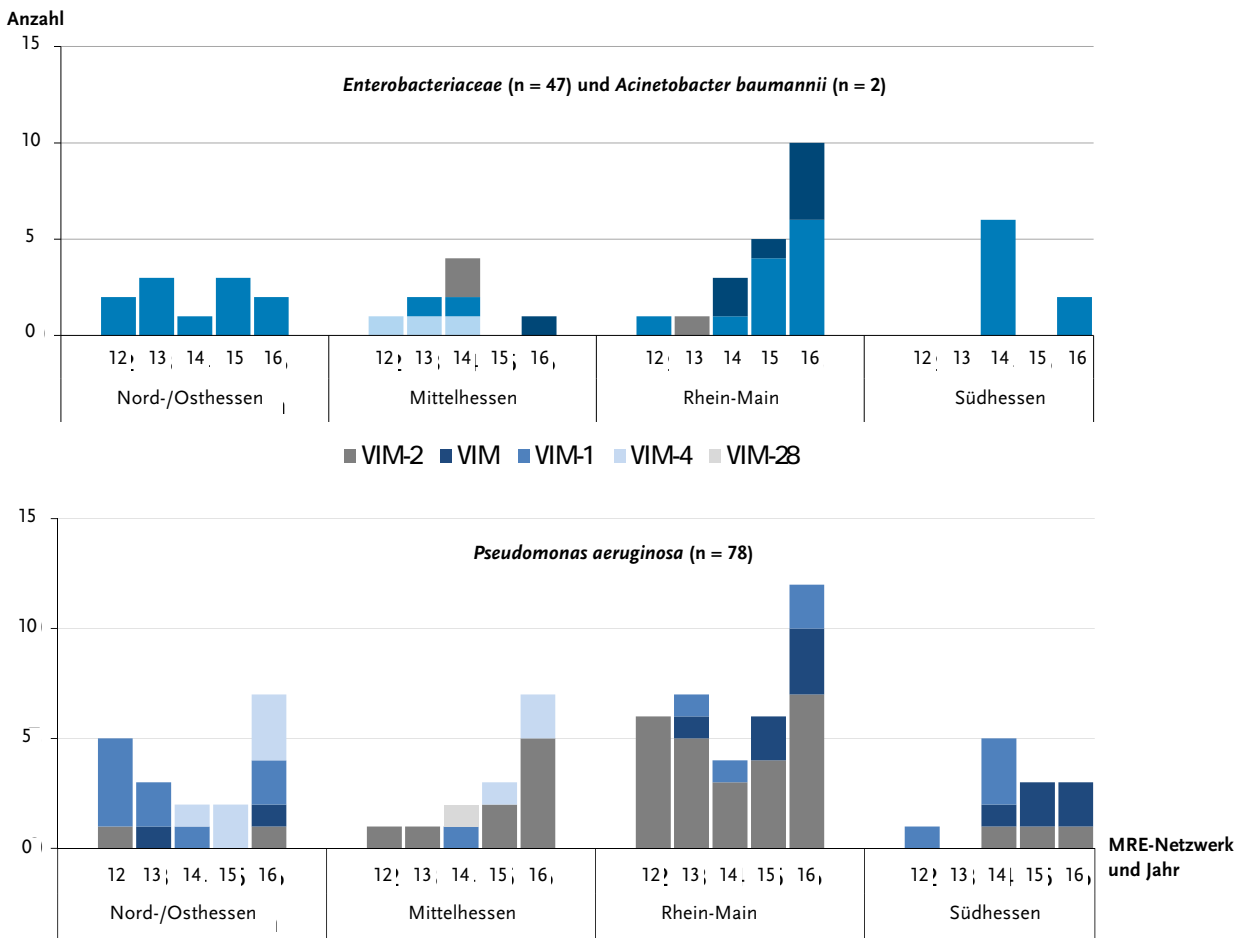


Abb. 1: Anzahl der VIM-Meldungen, nach VIM-Variante, MRE-Netzwerk und Jahr, Hessen 2012–2016

Die am häufigsten gemeldete VIM-Variante war mit 51 (40 %) Meldungen VIM-1, gefolgt von VIM-2 (33 %) und VIM-4 (9 %) mit 12 Meldungen. Im MRE-Netzwerk **Nord- und Osthessen** war bei *P. aeruginosa* der VIM-2-Anteil kleiner als in den weiteren hessischen Netzwerken (s. Abb. 1). VIM-4-Meldungen erfolgten ausschließlich aus zwei aneinander angrenzenden Landkreisen der MRE-Netzwerke **Nord- und Osthessen** bzw. **Mittelhessen**. Die Inzidenz aller VIM-Meldungen unterschied sich nicht zwischen den MRE-Netzwerken (s. Tab. 2). VIM-1-Meldungen erfolgten statistisch signifikant häufiger im MRE-Netzwerk **Nord- und Osthessen** als in den MRE-Netzwerken **Mittelhessen** und **Rhein-Main**.

Die 12 gemeldeten VIM-4-Nachweise erfolgten im Rahmen von stationären Aufenthalten in sechs unterschiedlichen Kliniken in zwei aneinander angrenzenden Landkreisen und einer ambulanten Behandlung. Sie betrafen zehn Patienten. Bei drei Patienten wurden VIM-4-produzierende *Serratia marcescens* und bei sieben Patienten VIM-4-produzierende *P. aeruginosa* nachgewiesen.

Aufgrund der Herkunft aller in Hessen gemeldeten VIM-4-produzierenden Isolate aus zwei aneinander angrenzenden Landkreisen wurden diese anhand einer Ganzgenomsequenzierung untersucht. Hierdurch sollte der Verdacht auf eine gemeinsame Quelle oder direkte Übertragung zwischen den Patienten entkräftet oder erhärtet werden. In Abbildung 2 ist

MRE-Netzwerk	Einwohner (in Mio.)	VIM*			VIM 1			VIM 2		
		Anzahl	Inzidenz**	95 % KI	Anzahl	Inzidenz**	95 % KI	Anzahl	Inzidenz**	95 % KI
Nordosthessen	1,22	30	2,5	1,7–3,5	20	1,6	1,0–2,5	2	0,2	0,0–0,6
Mittelhessen	1,04	22	2,1	1,3–3,2	3	0,3	0,0–0,8	11	1,1	0,5–1,9
Rhein-Main	2,75	55	2,0	1,5–2,6	16	0,6	0,3–0,9	26	0,9	0,6–1,4
Südhessen	1,05	20	1,9	1,7–3,0	12	1,2	0,6–2,0	3	0,3	0,1–0,8
Hessen	6,06	127	2,1	1,8–2,5	51	0,8	0,6–1,1	42	0,7	0,5–0,9

Tab. 2: Anzahl und Inzidenz der VIM-Meldungen, nach VIM-Variante und MRE-Netzwerk, Hessen 2012–2016

*VIM: Ohne Information zur VIM-Variante. **Meldungen pro 100.000 Einwohner

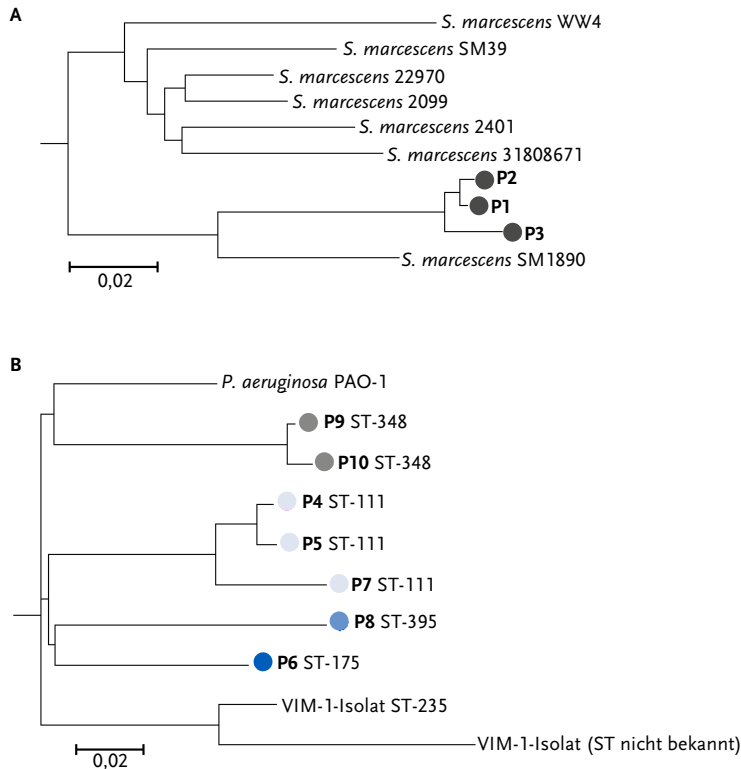


Abb. 2: Phylogenetische Vergleiche der *Serratia-marcescens*- (A) und *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolate (B). VIM-4-positive Isolate der Patienten 1–10

Patient	Bakterium	β-Laktamase-Gen	Aminoglykoside	Fluorchinolone	Fosfomycin	Phenicol	MLS-Gruppe	Sulfonamide	Tetracycline
P1	<i>S. marcescens</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-2'} <i>bla</i> _{OXA-129}	<i>aacA4</i> , <i>aac(6')-Ic</i> , <i>aph(3')-Ia</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i> , <i>qnrS2</i>			<i>mph(A)</i>	<i>sul12</i>	<i>tet(A)</i>
P2	<i>S. marcescens</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-2} , <i>bla</i> _{OXA-129}	<i>aacA4</i> , <i>aac(6')-Ic</i> , <i>aph(3')-Ia</i> , <i>aac(3)-Ib</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i> , <i>qnrS2</i>			<i>mph(A)</i>	<i>sul12</i>	<i>tet(A)</i>
P3	<i>S. marcescens</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-2} , <i>bla</i> _{OXA-129}	<i>aacA4</i> , <i>aac(6')-Ic</i> , <i>aph(3')-Ia</i> , <i>aac(3)-Ib</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i> , <i>qnrS2</i>			<i>mph(A)</i>	<i>sul12</i>	<i>tet(A)</i>
P4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO} , <i>bla</i> _{CARB2}	<i>aacA4</i> , <i>aadA2</i> , <i>aph(3')-Iib</i>		<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P5	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO}	<i>aacA4</i> , <i>aph(3')-Iib</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i>	<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P6	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO}	<i>aph(3')-Iib</i>		<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P7	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO} , <i>bla</i> _{OXA35}	<i>aacA4</i> , <i>aadA2</i> , <i>aph(3')-Iib</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i>	<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P8	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO}	<i>aacA4</i> , <i>aph(3')-Iib</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i>		<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P9	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO} , <i>bla</i> _{OXA17}	<i>aadA6</i> , <i>aph(3')-Iib</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i>	<i>aac(6')Ib-cr</i>	<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	
P10	<i>P. aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{VIM-4} , <i>bla</i> _{OXA-50} , <i>bla</i> _{PAO} , <i>bla</i> _{OXA17}	<i>aadA6</i> , <i>aph(3')-Iib</i> , <i>strA</i> , <i>strB</i>		<i>fosA</i>	<i>catB7</i>		<i>sul1</i>	

Tab. 3: Ermittelte Antibiotika-Resistenz-Gene in den VIM-4-positiven *Serratia-marcescens*- und *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten

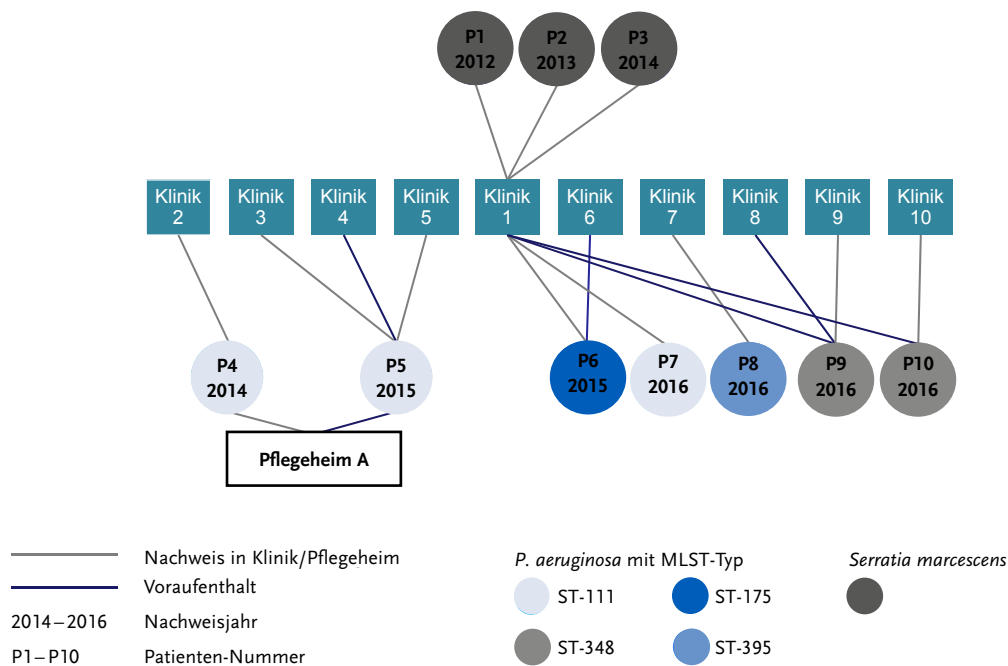


Abb. 3: Einrichtungsaufenthalte und MLST-Sequenztypen von Patienten mit Nachweis VIM-4-produzierender Erreger, Hessen 2012–2016

die Phylogenie für *S. marcescens*, *P. aeruginosa* und Referenz-Genome dargestellt. Für die Serratien-Isolate der Patienten P1, P2 und P3 betrug die Übereinstimmung der Genomsequenzen 99,99%. Die Nachweise dieser Isolate erfolgten über einen Zeitraum von fast zwei Jahren in einer Klinik (Klinik 1) (s. Abb. 3). Weitere Gemeinsamkeiten dieser drei Patienten konnten nicht ermittelt werden.

Die sieben *P. aeruginosa*-Isolate (P1-P7) gehörten den MLST (Multi Locus Sequence Typing)-Typen ST-111, ST-175, ST-348 und ST-395 an. Die ST-111-Isolate der Patienten P4 und P5 wiesen in der Ganzgenomsequenzierung eine ANI-Identität (Average Nucleotide Identity) von 99,99% ihrer Sequenzen auf. Diese Patienten lebten in einem Pflegeheim (Pflegeheim A). Das VIM-4-Isolat des Patienten P7 gehörte zwar auch zu Sequenztyp ST-111, die Übereinstimmung der Sequenzen lag jedoch bei lediglich 99,85%. Dieses Isolat ist nicht klonal. Auch für die ST-348-Isolate der Patienten P9 und P10 betrug die Übereinstimmung der Genomsequenzen 99,99%. Die Nachweise dieser Patienten erfolgten in Klinik 9 und 10. Die Patienten hatten jedoch fast überlappende Aufenthalte auf einer bestimmten Station in Klinik 1. Die anhand der Ganzgenomsequenzierung untersuchten Isolate trugen neben dem *bla*_{VIM-4} Carbapenemase-Gen noch weitere Resistenz-Gene (s. Tab. 3, S. 559).

Im Zeitraum 2012 bis 2016 wurden, neben oben beschriebenen Übertragungen VIM-4-produzierender Isolate, hessenweit über 11 weitere Übertragungen im Rahmen von vier *P. aeruginosa*-Ausbrüchen berichtet. Diese betrafen vier VIM-1-Nachweise in einer neurologischen Klinik, je zwei VIM-2-Übertragungen in zwei Allgemeinkrankenhäusern und drei VIM-Nachweise (ohne Angabe der VIM-Variante) in einer neurologischen Fachklinik. In den drei erstgenann-

ten Ausbrüchen wurden die Isolate aufgrund einer Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) als verwandt bewertet.

Diskussion

Die hier vorgestellten Daten zeigen eine weite Verbreitung VIM-produzierender gramnegativer Erreger in Hessen mit regionalen Schwerpunkten. VIM-1-Meldungen erfolgten am häufigsten aus dem MRE-Netzwerk Nord- und Osthessen, VIM-2-Meldungen erfolgten überwiegend aus den MRE-Netzwerken Mittelhessen und Rhein-Main. Eine Auslandsanamnese, d. h. ein Wohnsitz im Ausland oder eine Auslandsreise, konnte nur für ein Fünftel der Patienten ermittelt werden. Dies legt nahe, dass es sich überwiegend um multiresistente Erreger handelt, die in Deutschland erworben wurden und belegt ein endemisches Vorkommen verschiedener VIM-Varianten in Hessen.

Dreizehn Prozent aller Meldungen erfolgten aufgrund von Probenahmen bei ambulanten Patienten. Ambulante Probenahmen führten zu 15 VIM-Meldungen von Patienten, für die zuvor kein Carbapenemase-Nachweis übermittelt worden war. Dies verdeutlicht, dass auch im ambulanten Sektor eine Diagnostik auf die i. v. zu verabreichenden Carbapeneme erforderlich ist. Allerdings sind uns keine Daten zur relativen Häufigkeit ambulanter versus stationärer Untersuchungen auf Carbapenem-resistente gramnegative Erreger bekannt.

Aufgrund der räumlichen Clusterung der VIM-4-produzierenden Isolate wurden diese mittels einer Ganzgenomsequenzierung untersucht. In der Ganzgenomanalyse zeigten sich die VIM-4-Isolate der Patienten P1–P3, P4–P5 sowie P9–P10 jeweils klonal identisch. Hier kann von einer Übertragung oder einem gemeinsamen Erwerb ausgegangen

werden. Gleichzeitig konnte durch den Einsatz der Ganzgenomsequenzierung das Vorliegen eines gemeinsamen Erwerbs oder einer zusammenhängenden Infektionskette bei allen sieben Patienten mit VIM-4-produzierenden *P. aeruginosa* ausgeschlossen werden. Die gute Übereinstimmung zwischen der Ganzgenomsequenzierung und den epidemiologischen Ermittlungsergebnissen der Gesundheitsämter legt nahe, dass es an unterschiedlichen Orten einzelne Übertragungen gab.

P. aeruginosa sind häufige Erreger nosokomialer Infektionen. Auf Grund der natürlichen Resistenz von *P. aeruginosa* steht dem behandelnden Arzt nur ein eingeschränktes Arsenal an Antibiotika für die Therapie zur Verfügung. Zu diesem zählen die Carbapeneme Imipenem und Meropenem, das Ureidopenicillin Piperacillin, das Cephalosporin Ceftazidim, Chinolone und Aminoglykoside. Erworbene Resistenzmechanismen können bei *P. aeruginosa*-Resistenz bzw. eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber allen oben genannten zur Therapie geeigneten Substanzen vermitteln. Carbapenemase-produzierende Erreger sind typischerweise multiresistent. Auch die anhand der Ganzgenomsequenzierung untersuchten VIM-4-Isolate besaßen erworbene Resistenzgene gegen weitere Antibiotikagruppen. Die Populationsstruktur von *P. aeruginosa* besteht aus einer begrenzten Anzahl weit verbreiteter klonaler Gruppen vor einem Hintergrund einer großen Anzahl seltener Genotypen. Der weltweit nachgewiesene multiresistente Klon ST-111 wurde bei drei der sieben Patienten mit VIM-4-produzierenden *P. aeruginosa*-Isolaten nachgewiesen.¹⁴

In den Einsendungen des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger ist seit Jahren bei *Enterobacteriaceae* VIM-1 die häufigste Metallo- β -Laktamase, bei *P. aeruginosa* mit großem Abstand VIM-2.³ Während auch in Hessen bei *Enterobacteriaceae* VIM-1 die häufigste VIM ist, ist bei *P. aeruginosa* mit 27% der Anteil der VIM-1 sehr viel größer als in den Einsendungen des NRZ mit 2%. Hinweise auf einrichtungsbezogene größere Ausbrüche ergaben sich nicht aus den Ermittlungen der Gesundheitsämter. Es ist davon auszugehen, dass durch eine systematische Anwendung der Ganzgenomanalysen oder anderer geeigneter Typisierungsverfahren Hinweise auf weitere Übertragungen erhalten worden wären.

Aufgrund der bundesweiten Einführung einer Meldepflicht für Carbapenem-nichtempfindliche Erreger im Mai 2016 wurde die hessische Meldepflicht für Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* nicht verlängert. Ohne die Meldepflicht für Carbapenemase-produzierende *P. aeruginosa* wären ca. zwei Drittel aller VIM-Nachweise nicht gemeldet worden. Allerdings sollte auch bedacht werden, dass von einer deutlichen Untererfassung VIM-produzierender *P. aeruginosa* auszugehen ist.

Vergleichsweise selten – nur in ca. 20–25% der Isolate – ist in den Einsendungen des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger eine Carbapenem-Resistenz bei 4MRGN

P. aeruginosa auf das Vorliegen einer Carbapenemase zurückzuführen. Der Nachweis erworbener Carbapenemasen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität erfordert derzeit neben der Testung von Leitsubstanzen (für *P. aeruginosa* Imipenem und Meropenem) die Bestätigung mittels molekularbiologischer Methoden, die nur in einem Teil der Laboratorien vorgehalten werden. Auch bei durchgeführter molekularbiologischer Diagnostik werden eventuelle Carbapenemase-Nachweise nicht immer nachgemeldet bzw. an die hessische Meldestelle übermittelt. Während die Meldungen der Nachweise der VIM-Varianten VIM-1, VIM-2 und VIM-4 eine Sequenzierung erfordern und im Wesentlichen durch das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger erfolgte, entspricht der Anstieg der VIM-Meldungen ohne Präzisierung der VIM-Variante der sukzessiven Etablierung von Methoden zum Nukleinsäurenachweis (z. B. PCR) in primär diagnostizierenden Laboren. Der Anstieg der VIM-Meldungen von 2012–2016 ist sicherlich zumindest teilweise durch die zunehmende Etablierung einer molekularbiologischen Diagnostik in primär diagnostizierenden Laboratorien zu erklären.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass verschiedene VIM-Varianten in Hessen endemisch sind. Die Meldepflicht für Carbapenemase-produzierende *P. aeruginosa* und die Ergebnisse der Ganzgenomsequenzierung waren hilfreich für die Bestätigung bzw. den Ausschluss von Erregerübertragungen. Nur für wenige Patienten mit Nachweis VIM-produzierender Erreger konnte ein wahrscheinlicher Übertragungsweg ermittelt werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den meldenden Laboren und den Kollegen aus Klinik und ÖGD für die Erhebung und Übermittlung der Informationen.

Literatur

1. European Centre for Disease Prevention and Control: Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). Stockholm: ECDC2011
2. Cantón R, Akova M, Carmeli Y, et al.: Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413–31
3. Pfennigwerth N: Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger. *Epid Bull* 2017;25:229–33. DOI 10.17886/EpiBull-2017-33
4. Makena A, Duzgun AO, Brem J, et al.: Comparison of Verona Integron-Borne Metallo-beta-Lactamase (VIM) Variants Reveals Differences in Stability and Inhibition Profiles. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015;60:1377–84
5. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al.: Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1999;43:1584–90
6. Poirel L, Naas T, Nicolas D, et al.: Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate in France. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44:891–7
7. Pournaras S, Tsakris A, Maniati M, Tzouveleki LS, Maniatis AN: Novel variant (bla(VIM-4)) of the metallo-beta-lactamase gene bla(VIM-1) in a clinical strain of Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46:4026–8

8. Miriagou V, Tzelepi E, Gianneli D, Tzouveleki LS: Escherichia coli with a self-transferable, multiresistant plasmid coding for metallo-beta-lactamase VIM-1. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003;47:395–7
9. Luzzaro F, Docquier JD, Colinson C, et al.: Emergence in Klebsiella pneumoniae and Enterobacter cloacae clinical isolates of the VIM-4 metallo-beta-lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004;48:648–50
10. Hauri AM, Kaase M, Hunfeld KP, et al.: Results on the mandatory notification of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, Hesse, Germany, January 2012–April 2013. *GMS Infectious Diseases* 2014;2:1–8
11. Hauri AM, Kaase M, Hunfeld K-P, et al.: Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger: eine Public Health-Priorität? *Hygiene und Medizin* 2015;40:26–35
12. Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung – IfSGMeldAnpV). *BGBl* 2016;Teil I, Nr. 13:515
13. Robert Koch-Institut: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern – Ausgabe 2016 – gemäß §4 Abs. 2 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) *Loseblattsammlung*. Berlin: Robert Koch-Institut 2016
14. Oliver A, Mulet X, Lopez-Causape C, Juan C: The increasing threat of Pseudomonas aeruginosa high-risk clones. *Drug Resist Updat* 2015;21–22:41–59

■ *Dr. Anja Hauri | **Y. Yao | ***D. Möbus | ****Nils Pfennigwerth |
*P. Heinmüller | **C. Imirzalioglu

* Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Dillenburg

** Institut für Medizinische Mikrobiologie, Justus-Liebig Universität Gießen und Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Gießen-Marburg-Langen, Campus Gießen, Gießen
Gesundheitsamt Waldeck-Frankenberg

*** Nationales Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhaus-
erreger, Abt. für Medizinische Mikrobiologie der Ruhr-Universität,
Bochum

Korrespondenz: anja.hauri@hlpug.hessen.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Hauri AM, Yao Y, Möbus D, Pfennigwerth N, Heinmüller P, Imirzalioglu C: Epidemiologie der Verona-Integron-Metallo-β-Laktamasen (VIM) in Hessen, 2012–2016.

Epid Bull 2017;49:555–563 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-068.1

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankhauserreger

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/>

Leistungsangebot

- ▶ Beratung zur Diagnostik und Bedeutung von Resistenzmechanismen bei gramnegativen Bakterien, insbesondere bei *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*;
- ▶ Ausschluss von Carbapenemasen (z. B. KPC, Metallobetalaktamasen, OXA-23/-24/-58) durch phänotypische und molekularbiologische Methoden;
- ▶ Testung auf MCR-1 bei Colistin-resistenten *Enterobacteriaceae* ohne intrinsische Colistinresistenz;
- ▶ ESBL-Typisierung durch PCR und Sequenzierung;
- ▶ Tigecyclin-Resistenz: Bestätigung mit zusätzlichen Verfahren;
- ▶ Speziesdiagnose bei widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen;
- ▶ Typisierungsverfahren für epidemiologische Fragestellungen;
- ▶ Stammsammlung: Abgabe von Referenzstämmen für wissenschaftliche und diagnostische Zwecke auf Anfrage;
- ▶ Fortbildung: Laborkurse bzw. Vorträge zu routinetauglichen Methoden der Detektion von Resistenzmechanismen auf Anfrage.