



Epidemiologisches Bulletin

1. August 2019 / Nr. 31

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger, 2018

Im Berichtszeitraum vom 1. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018 wurde im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger erneut eine deutliche Zunahme der Einsendungen verzeichnet. So erhielt das NRZ im Jahr 2018 insgesamt 8.598 Einsendungen (2017: 8.014) aus 315 mikrobiologischen Laboren in Deutschland, was einer Anzahl von 717 (2017: 668) Einsendungen pro Monat und einer Zunahme um 7% im Vergleich zum Vorjahr entspricht.

Der größte Teil der Einsendungen ($n = 7.010$) bestand wie in den Vorjahren aus Isolaten, die zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt wurden (s. Abb. 1). Es wurden 1.611 Isolate mit der Frage nach einer Stammtypisierung eingeschickt. Für eine Abklärung der Colistin-Resistenz bzw. den Test auf die plasmidkodierte Resistenzmechanismen vom Typ MCR (*mcr*-Gene kodieren für Phosphatidylethanolamin-Transferasen, z. B. MCR-1) wurden 124 Isolate eingesandt.

Nachdem 2017 eine Steigerung dieser Anforderungen von fast 400% im Vergleich zu 2016 stattgefunden hatte, konnte das kostenfreie Angebot der Colistin-Testung im Jahr 2018 nicht mehr aufrechterhalten werden. In der Folge sank die Zahl der Anforderungen im Vergleich zu 2017 ($n = 288$) deutlich, was jedoch auch auf eine verbesserte Methodik zur Colistin-Testung bei den mikrobiologischen Laboren zurückzuführen ist. Es gingen elf Isolate mit der Frage nach den Ursachen einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ein. Bei den restlichen Einsendungen wurden sonstige Fragestellungen wie z. B. eine Speziesidentifizierung oder die Resistenztestung für Ceftazidim-Avibactam bearbeitet.

Es wurden aus allen deutschen Bundesländern Proben zur Carbapenemase-Detektion eingeschickt, am häufigsten aus Nordrhein-Westfalen, Bayern,

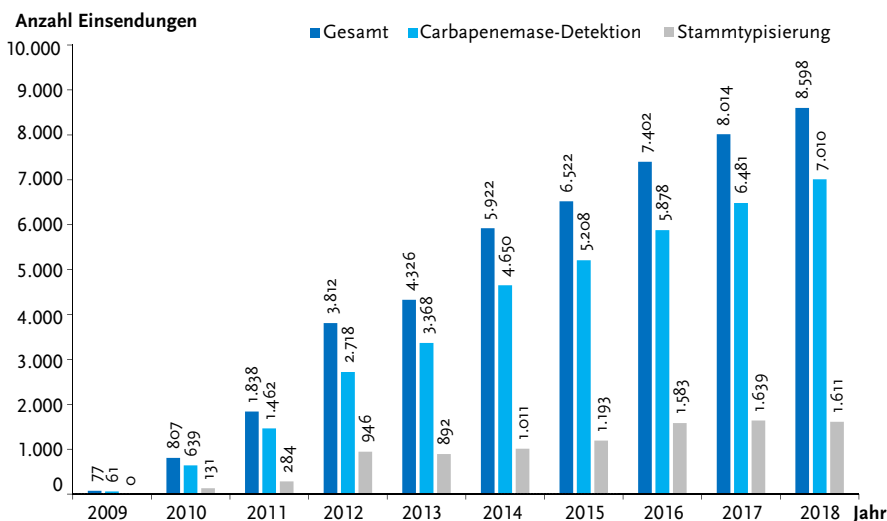


Abb. 1: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger

Diese Woche 31/2019

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger, 2018

Einweihung des WHO Collaborating Centre for Global Outbreak Alert and Response (GOARN) am Robert Koch-Institut

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen (Mai 2019)

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 28. Woche 2019



Bundesland	Einsendungen
Baden-Württemberg	683
Bayern	747
Berlin	679
Brandenburg	143
Bremen	24
Hamburg	406
Hessen	433
Mecklenburg-Vorpommern	96
Niedersachsen	301
Nordrhein-Westfalen	1.576
Rheinland-Pfalz	372
Saarland	52
Sachsen	490
Sachsen-Anhalt	53
Schleswig-Holstein	159
Thüringen	207

Tab. 1: Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2018 nach Bundesland des einsendenden Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

Baden-Württemberg, Berlin, Sachsen und Hessen (s. Tab. 1). Auf 75,5% der Einsendescheine wurden die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Krankenhauses angegeben, in dem der Erreger isoliert wurde. Somit lagen bei etwa einem Viertel der Einsendungen keine Informationen zum Herkunftsort vor, was epidemiologische Auswertungen erschwert. Es wurden alle Einsendungen aus-

Postleitzahl-Bereich	Einsendungen
0	605
1	890
2	664
3	657
4	996
5	615
6	591
7	537
8	465
9	401

Tab. 2: Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2018 nach Postleitzahl-Bereich des Krankenhauses (sofern angegeben) oder des Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
<i>Enterobacterales</i>	4.034	1.754 (43,5%)
<i>E. coli</i>	794	442 (55,7%)
<i>K. pneumoniae</i>	1.531	787 (51,4%)
<i>E. cloacae</i>	673	210 (31,2%)
<i>K. aerogenes</i>	393	11 (2,8%)
andere <i>Enterobacterales</i>	643	304 (47,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	1.713	427 (24,9%)
<i>A. baumannii</i>	502	486 (96,8%)

Tab. 3: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf Spezies in 2018

gehend von diesen Angaben einem der zehn Postleitzahl-Bereiche in Deutschland zugeordnet, um trotz Laboren mit oft bundeslandübergreifendem Einzugsgebiet ein realistisches Bild der regionalen Zuordnung zu gewinnen. Falls die entsprechenden Angaben fehlten, wurde die Postleitzahl des einsendenden Labors berücksichtigt. Die meisten Einsendungen stammten 2018 aus den Postleitzahl-Bereichen 4, 1, 2 und 3 (s. Tab. 2).

Es konnten bei den Einsendungen auf Carbapenemase-Detektion aus dem Jahr 2018 insgesamt 400 Duplikatisolate identifiziert werden, die für die weitere Auswertung ausgeschlossen wurden. Als Duplikatisolat wurde ein Isolat klassifiziert, wenn im Auswertungszeitraum zuvor schon ein Isolat der gleichen Spezies mit der gleichen Carbapenemase bei einem wahrscheinlich identischen Patienten identifiziert wurde.

Bei den eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Detektion handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1.713), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1.531), *Escherichia coli* (n = 794), *Enterobacter cloacae* (n = 673), *Acinetobacter baumannii* (n = 502), *Klebsiella aerogenes* (n = 393), *Citrobacter freundii* (n = 188), *Klebsiella oxytoca* (n = 119) sowie 51 weitere Spezies. Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein stammten 27,5% der Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 17,4% aus Urinen, 10,4% aus respiratorischen Materialien, 9,7% aus Wundabstrichen, 8,5% aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen (z. B. Nasenabstrichen) und 2,4% aus Blutkulturen. Die restlichen Isolate verteilten sich auf andere Materialien (z. B. Katheterabstriche). Bei nur 2,5% der Einsendescheine fehlten Angaben zur Art des Probenmaterials.

Bei 3.655 Isolaten konnte eine Carbapenemase als Ursache einer verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit ausgeschlossen werden. Eine Carbapenemase fand sich bei 2.766 Isolaten (2017: 2.533). 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 96,8%, *E. coli* mit 55,7% und *K. pneumoniae* mit 51,4%, war bei anderen Spezies eine Carbapenemase weniger häufig Ursache erhöhter Carbapenem-MHKs (MHK: Minimale Hemmkonzentration). So fanden sich bei *P. aeruginosa* nur in 24,9% und bei *K. aerogenes* nur in 2,8% der im NRZ untersuchten Isolate Carbapenemasen.

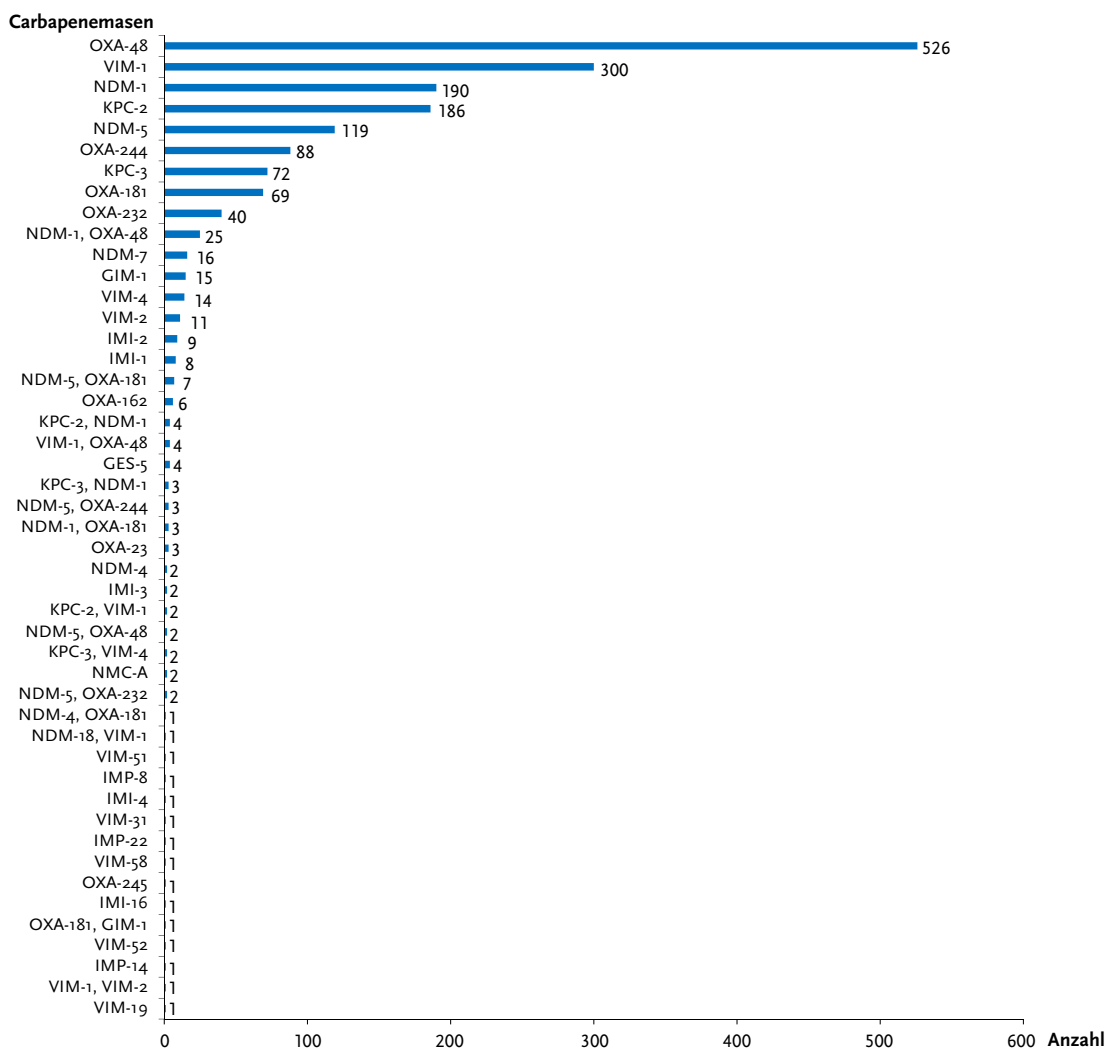


Abb. 2: Carbapenemasen bei *Enterobacteriales* im Jahr 2018 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung herausgenommen)

Wie in den Vorjahren war **OXA-48** auch im Jahr 2018 die am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase bei *Enterobacteriales* in Deutschland. Das Enzym wurde – teilweise auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen – in 557 Isolaten gefunden (s. Abb. 2). Es handelte sich am häufigsten um *K.pneumoniae*-Isolate ($n = 312$), die Carbapenemase wurde aber auch in 126 *E. coli*, 33 *E. cloacae*, 31 *C. freundii*, 18 *K. oxytoca* und weiteren *Enterobacteriales*-Spezies gefunden. Erstmals war damit kein weiterer Anstieg der OXA-48-Nachweise im Vergleich zum Vorjahr zu beobachten (2017: 565) (s. Abb. 3, S. 292). Auch die OXA-48-Varianten OXA-181 ($n = 81$), OXA-232 ($n = 42$), OXA-162 ($n = 6$) und OXA-245 ($n = 1$) wurden im Jahr 2018 nachgewiesen, zeigten jedoch keine signifikanten Zunahmen im Vergleich zum Vorjahr. Anders verhielt sich dies bei der OXA-48-Variante OXA-244: Für diese war 2018 ein Anstieg auf 91 Nachweise zu verzeichnen, was nahezu einer Verdreifachung der Nachweise im Vergleich zu 2017 ($n = 32$) entspricht. OXA-244 wurde erstmals 2013 im NRZ nachgewiesen, erst seit 2016 wird diese Carbapenemase jedoch in größerem Maße detektiert und stellt eine der Carbapenemasen mit der aktuell am schnellsten steigenden Fallzahl in Deutschland dar. Die meisten Einsendungen von OXA-244-produzierenden Stämmen erfolgten aus den Postleitzahl-Bereichen 1 und 6. Auffällig ist hierbei, dass OXA-244

nahezu ausschließlich in *E. coli* nachgewiesen wird, während andere OXA-48-Varianten auch in *K. pneumoniae* und anderen *Enterobacteriales* gefunden werden.

Ähnliches gilt für die **NDM-Variante** NDM-5. Während die nach VIM-1 in Deutschland zweithäufigste Metallo-Betalaktamase NDM-1 2018 mit 225 Nachweisen im Vergleich zum Vorjahr (2017: 232) sogar leicht rückgängige Fallzahlen zeigte, konnte für NDM-5 eine deutliche Zunahme der Fälle beobachtet werden: Wurde NDM-5 im Jahr 2017 noch in 74 Isolaten nachgewiesen, waren es 2018 bereits 133 Isolate, was einer Zunahme um fast 80% entspricht und NDM-5 zur fünfthäufigsten Carbapenemase in Deutschland macht. Wie auch OXA-244 ist NDM-5 fast ausschließlich in der Spezies *E. coli* zu finden, während NDM-1 im Jahr 2018 erneut primär in *K. pneumoniae* ($n = 157$), gefolgt von *E. coli* ($n = 23$) und elf weiteren *Enterobacteriales*-Spezies nachgewiesen wurde. Interessant ist hierbei zudem, dass Isolate mit NDM-5 aus dem gesamten Bundesgebiet eingeschickt wurden und es keinen bestimmten lokalen oder regionalen Schwerpunkt für NDM-5-produzierende *E. coli* zu geben scheint.

Die Metallo-Betalaktamase **VIM-1** wurde 2018 in 308 Isolaten nachgewiesen (2017: 306) (s. Abb. 3, S. 292). Seit Jahren auffällig ist dabei die Speziesverteilung von VIM-1: Im

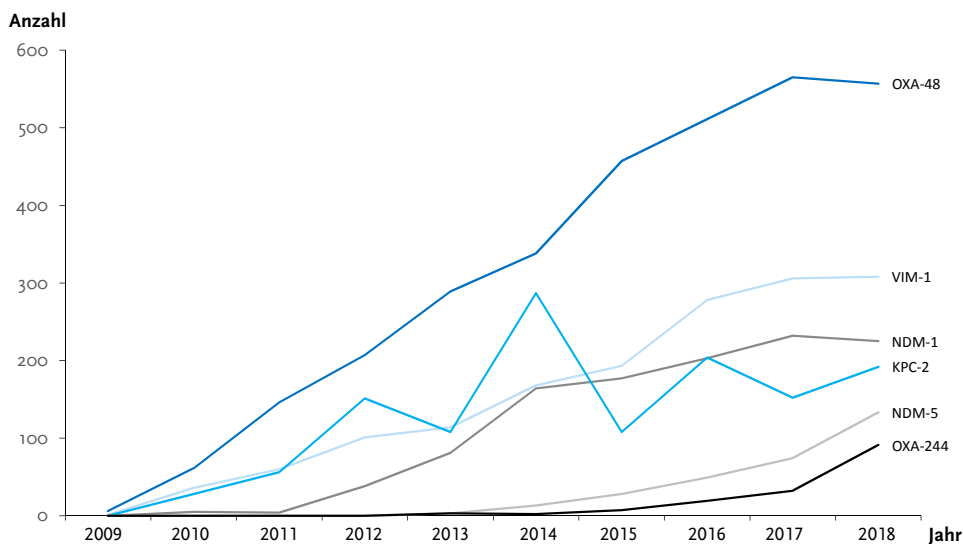


Abb. 3: Carbapenemasen bei Enterobacteriales im zeitlichen Verlauf 2009–2018

Gegensatz zu anderen Carbapenemasen findet sich VIM-1 nicht schwerpunktmäßig in *K. pneumoniae* (n = 55), sondern häufiger im *E. cloacae*-Komplex (n = 113) und im *C. freundii*-Komplex (n = 61). Wie auch 2017 lag die Zahl der VIM-1-Nachweise in *E. coli* (n = 26) unter der in *K. pneumoniae*.

Die Zahl der Nachweise von KPC-2 ist im Vergleich zum Vorjahr wieder deutlich gestiegen (s. Abb. 3). Wurde KPC-2 im Jahr 2017 bei 152 Isolaten nachgewiesen, waren es 2018 insgesamt 192 Nachweise. Die Zahl der Nachweise von KPC-2 hat somit wieder das Niveau von 2016 (n = 204) erreicht. Dies ist unter anderem auf eine wieder gestiegene Zahl entsprechender Einsendungen aus der Grenzregion von Sachsen und Thüringen im Postleitzahl-Bereich 0 zurückzuführen. Die von einigen dieser Isolate im NRZ durchgeführten Typisierungsanalysen konnten zeigen, dass diese im Zusammenhang mit dem in dieser Region in den Jahren 2016 und

2017 beobachteten KPC-2-Ausbruch stehen, was auf eine Persistenz dieser Bakterienstämme in dieser Region hindeutet.

Neben *K. pneumoniae* (n = 115) wurde KPC-2 2018 auch in den Spezies *E. coli* (n = 27), *C. freundii* (n = 17), *E. cloacae* (n = 11) und anderen Enterobacteriales-Spezies nachgewiesen, teilweise auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen.

Die Carbapenemase KPC-3 wurde 2018 in insgesamt 77 Isolaten nachgewiesen. Dies bewegt sich auf einem Niveau mit dem Vorjahr, in dem KPC-3 in 82 Isolaten gefunden wurde. Neben *K. pneumoniae* (n = 59) fand sich diese Carbapenemase auch in den Spezies *C. freundii* (n = 13), *E. coli* (n = 5) und anderen Enterobacteriales.

Insgesamt konnten durch die detaillierte Diagnostik im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger im Jahr 2018

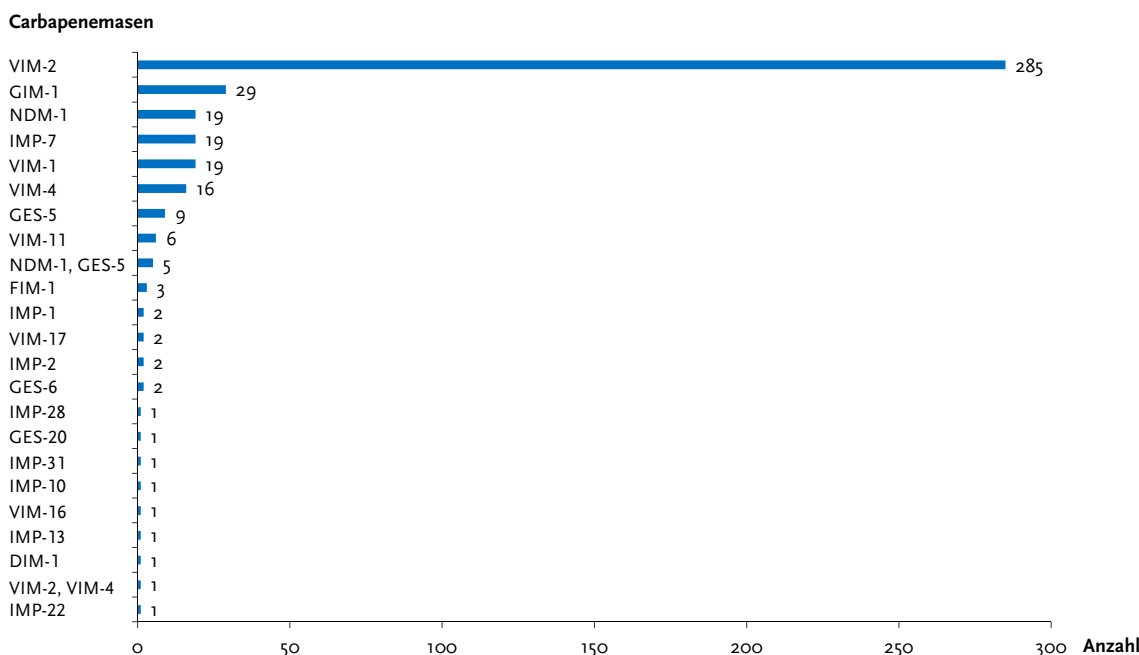


Abb. 4: Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* im Jahr 2018 (Duplikatisolat wurden aus der Auswertung herausgenommen)

Carbapenemasen

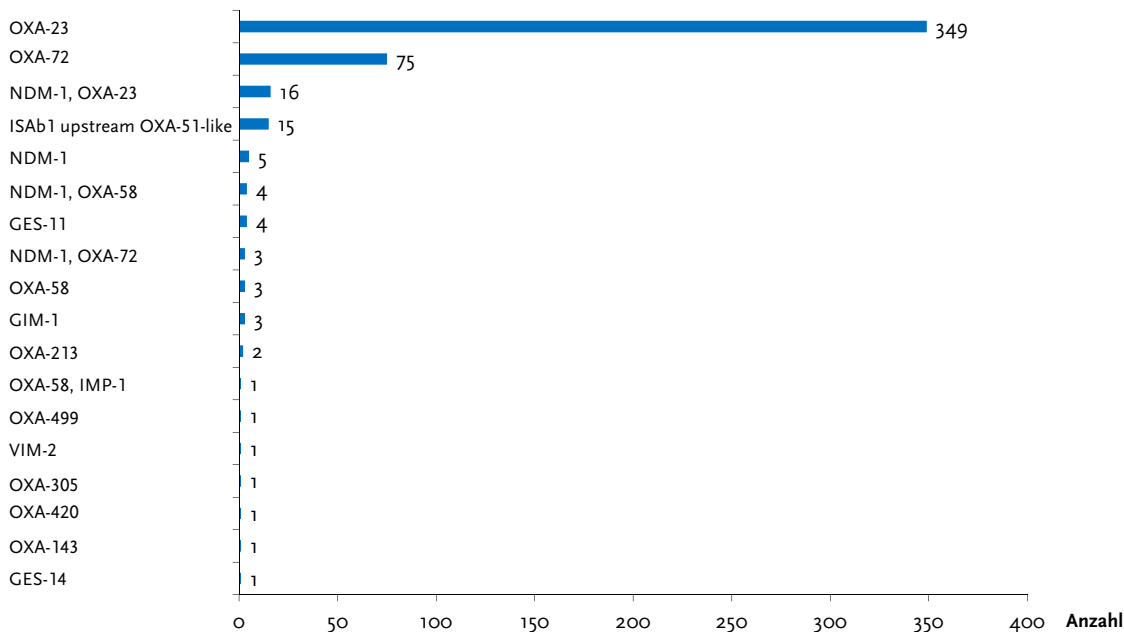


Abb. 5: Carbapenemasen bei *A. baumannii* im Jahr 2018 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung herausgenommen)

bei *Enterobacteriales* 32 unterschiedliche Carbapenemasen nachgewiesen werden, darunter sechs OXA-48-Varianten, elf VIM-Varianten, fünf IMI-Varianten, fünf NDM-Varianten, die üblicherweise in *Acinetobacter* spp. gefundene Klasse D-Carbapenemase OXA-23, GIM-1 und GES-5 (s. Abb. 2, S. 291).

Bei *P. aeruginosa* ist die Metallo-Betalaktamase VIM-2 seit Jahren die mit großem Abstand am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase; sie fand sich im Jahr 2018 in 285 Isolaten (s. Abb. 4, S. 292), was einem leichten Rückgang gegenüber 2017 ($n = 299$) entspricht. Abweichend dazu erhöhte sich die Zahl der Nachweise von GIM-1 jedoch von 17 auf 29 Nachweise. Andere Carbapenemasen treten in *P. aeruginosa* wesentlich seltener auf, auffällig ist jedoch die gestiegene Diversität der neben VIM-2 nachgewiesenen weiteren 20 Carbapenemasen, darunter NDM-1, acht IMP-Varianten, fünf weitere VIM-Varianten, drei GES-Varianten und FIM-1.

Bei den untersuchten *A.-baumannii*-Isolaten wurden im Jahr 2018 am häufigsten die Carbapenemasen OXA-23 ($n = 365$), OXA-72 ($n = 78$), NDM-1 ($n = 25$) und OXA-58 ($n = 4$) nachgewiesen, oft auch in Kombinationen (s. Abb. 5). Bei 15 Isolaten fand sich eine Insertion des Elementes ISAb1 5' stromaufwärts des intrinsischen OXA-51-Gens als wahrscheinlichste Ursache der Carbapenem-Resistenz. Im Vergleich zu den Vorjahren stieg die Diversität der in *A. baumannii* nachgewiesenen Carbapenemasen damit erneut an. Auch bei der Spezies *A. pittii* aus der *A.-baumannii*-Gruppe konnten im Jahr 2018 Carbapenemasen detektiert werden, dies waren OXA-72 ($n = 18$), GIM-1 ($n = 15$), OXA-500 ($n = 8$), OXA-213 ($n = 4$), OXA-564 ($n = 4$), VIM-4 ($n = 3$), OXA-255 ($n = 2$) und OXA-499 ($n = 2$). OXA-564

wurde dabei das erste Mal weltweit nachgewiesen, OXA-500 das erste Mal in Deutschland.

Im Jahr 2018 wurden erneut zahlreiche bislang unbekannte Carbapenemasen das weltweit erste Mal nachgewiesen; dies waren die neuen OXA-Carbapenemasen OXA-641, OXA-642, OXA-649, OXA-667 und OXA-733, die neue Metallo-Betalaktamase VIM-58 und die neue Klasse-A-Carbapenemase GPC-1. Auch sehr seltene Carbapenemasen wie FIM-1, IMP-31 oder NMC-A wurden detektiert.

Der seit einigen Jahren beobachtete Trend der steigenden Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzierten, setzte sich im Jahr 2018 fort, wenngleich sich die Dynamik dieser Entwicklung etwas verringert hat. Insgesamt 93 der untersuchten Isolate produzierten zwei Carbapenemasen. Bei *Enterobacteriales* war dies am häufigsten die Kombination von OXA-48 oder einer OXA-48-Variante mit Metallobetalaktamasen vom Typ VIM oder NDM (s. Abb. 2, S. 291), bei *A. baumannii* die Kombination OXA-23 und NDM-1 (s. Abb. 5). Bei *P. aeruginosa* wurde bei fünf Isolaten die Kombination aus NDM-1 und GES-5 nachgewiesen, bei einem weiteren Isolat die Kombination von VIM-2 und VIM-4. Somit sind Isolate mit mehr als einer Carbapenemase abweichend zu den Vorjahren nun in allen drei beobachteten Speziesgruppen zu finden.

Zusammenfassung

Im Vergleich zum Vorjahr konnte im Jahr 2018 im NRZ für gramnegative Krankenhausreger erneut ein deutlicher Anstieg der Einsendungen und der Carbapenemase-Nachweise verzeichnet werden. In *Enterobacteriales* ist OXA-48 weiterhin die Carbapenemase mit der höchsten Prävalenz, in *P. aeruginosa* ist VIM-2 und in *A. baumannii* OXA-23

nach wie vor die am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase. In allen beobachteten Speziesgruppen sind eine zunehmende Diversifizierung von Carbapenemasen und eine Zunahme von Fällen mit mehr als einer Carbapenemase zu beobachten. Auffällig ist der starke Anstieg von NDM-5- oder OXA-244-produzierenden *E. coli*, deren Nachweiszahlen sich im Vergleich zu 2017 nahezu verdoppelt bzw. verdreifacht haben.

Dies zeigt, dass die intensiviertere, molekulare Surveillance von Carbapenemasen in Deutschland unabdingbar ist, um derartige Entwicklungen rechtzeitig zu erfassen, ihre Hin-

tergründe zu verstehen und daraus geeignete Präventionsmaßnahmen ableiten zu können.

- Dr. Niels Pfennigwerth
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger |
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie | Ruhr-Universität Bochum
Korrespondenz: niels.pfennigwerth@rub.de
- Vorgeschlagene Zitierweise:
Pfennigwerth N: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für
gramnegative Krankenhauserreger, 2018.
Epid Bull 2019;31:289–294 | DOI 10.25646/6210

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger

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

Ansprechpartner: Prof. Dr. Sören Gatermann

Telefon: +49 (0)234 32 – 27467 (Prof. Sören G. Gatermann)
+49 (0)234 32 – 26938 (Dr. Niels Pfennigwerth)
+49 (0)234 32 – 27888 (Dr. Agnes Anders)
+49 (0)234 32 – 26938 (Dr. Lennart Marlinghaus)

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 *Enterobacterales*, *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 *Enterobacterales* ohne intrinsische Colistin-Resistenz;
- ▶ 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.