

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger

Zeitraum 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021

Im Jahr 2021 gingen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger 8.526 Einsendungen aus 283 mikrobiologischen Laboren in Deutschland ein (s. Abb. 1). Damit ist nach dem durch die Coronavirus Disease 2019- (COVID-19-)Pandemie bedingten erstmaligen Rückgang der Einsendungen im Jahr 2020 (7.718 Einsendungen) wieder ein Anstieg der bearbeiteten Bakterienisolate um 10,5% zu verzeichnen gewesen, wenngleich die Zahl der Einsendungen noch nicht das Vor-Pandemieniveau (2019: 9.368 Einsendungen) erreicht hat. Die Zahl der einsendenden Labore blieb im Vergleich zum Vorjahr (2020: n=285) konstant. Da allerdings kaum zu bemessen ist, wie groß der Einfluss der COVID-19-Pandemie auf verschiedene Faktoren (z. B. Anzahl Hospitalisierungen, verändertes Reiseverhalten der Bevölkerung, Überlastung der Einsenderlabore) ist, gilt auch für den Jahresbericht 2021 der Vorbehalt, dass eine Vergleichbarkeit mit den Vorjahren Limitationen unterliegt.

Von allen Einsendungen wurden 6.860 Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt, wobei bei dieser Zählung Isolate aus nicht menschlichen Proben bereits ausgeschlossen wurden. 946 Isolate humanen Ursprungs wurden mit der Frage nach einer Stammtypisierung mittels Pulsfeldgelelektrophorese oder Ganzgenomsequenzierung eingesandt, was dem Niveau des Vorjahres (2020: n=953) entspricht. Seit Oktober 2021 bietet das NRZ eine Stammtypisierung mittels Ganzgenomsequenzierung für alle Einsender an und bis Jahresende erreichten das NRZ insgesamt 51 Isolate mit dieser Anforderung, 44 Isolate wurden zur Analyse der Colistinresistenz bzw. Abklärung auf den Resistenzmechanismus MCR eingesandt. Damit war ein erneuter Rückgang dieser Anfragen zu beobachten (2020: n=68). Sieben Isolate gingen mit der Frage nach den Ursachen einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ein.

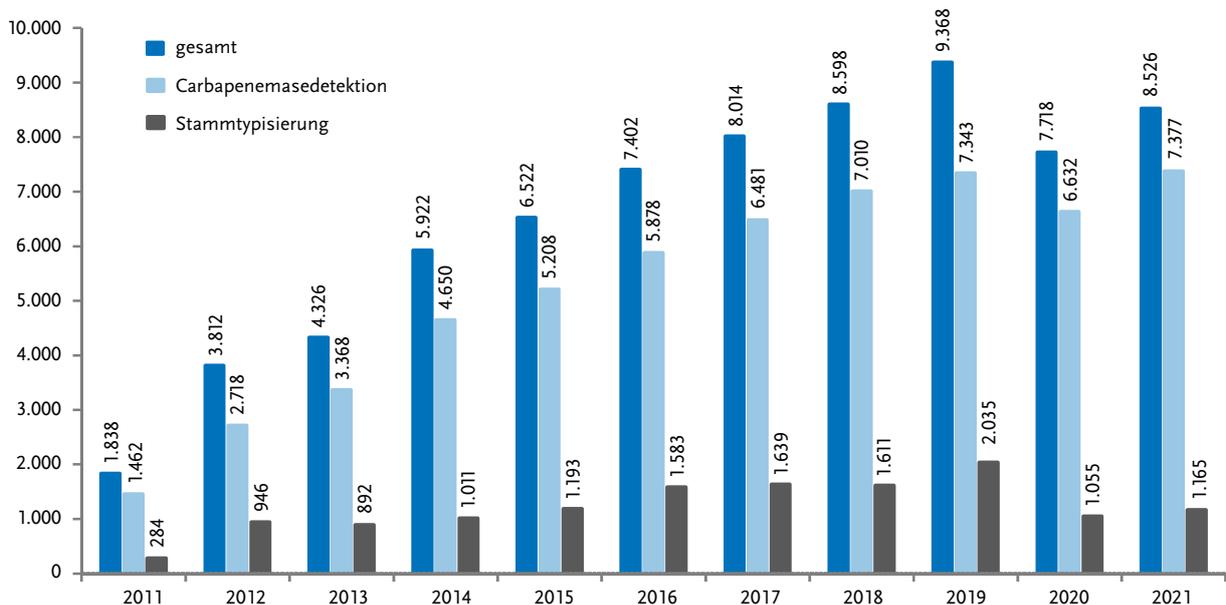


Abb. 1 | Anzahl der jährlichen Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, 2011–2021.

Bei den restlichen Einsendungen wurden sonstige Fragestellungen bearbeitet, wie z. B. eine Speziesidentifizierung oder die Frage nach Bestätigung oder Testung der Cefiderocol-, Ceftazidim-Avibactam- oder Ceftolozan-Tazobactam-Resistenz. Teilweise wurden Isolate auch für mehrere dieser Fragestellungen eingeschendet.

Für die weitere Auswertung wurden 630 Duplikatisolate eliminiert. Als Duplikatisolat wurde ein Isolat klassifiziert, wenn im Auswertzeitraum zuvor schon ein Isolat der gleichen Spezies mit dem gleichen Carbapenemase-Gen bei einer wahrscheinlich identischen Person identifiziert wurde.

Es wurden aus allen Bundesländern Proben zur Carbapenemase-Abklärung eingeschickt, am häufigsten aus Nordrhein-Westfalen, Bayern, Berlin, Baden-Württemberg, Sachsen, Hamburg und Hessen (s. Tab. 1). Auf 75,1% der Einsendescheine wurden die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Krankenhauses angegeben, in dem der Erreger isoliert wurde, was einer Zunahme um 2,3% im Vergleich zum Vorjahr entspricht. 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 Deutschlands zugeordnet; falls Angaben fehlten, wurde die Postleitzahl des einsendenden Labors berücksichtigt. Die meisten Einsendungen stammten 2021 in absteigender Reihenfolge aus den Postleitzahlbereichen 1, 4, 2 und 5 (s. Tab. 2).

Bei den nach Abzug der Duplikatisolate insgesamt 6.343 eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Abklärung handelte es sich im Jahr 2021 um *Pseudomonas aeruginosa* (n=1.824), *Klebsiella pneumoniae* (n=1.397), *Escherichia coli* (n=642), *Enterobacter cloacae*-Komplex (n=590), *Klebsiella aerogenes* (n=540), *Acinetobacter baumannii* (n=301), *Citrobacter freundii*-Komplex (n=295) und 58 weitere Spezies.

Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein stammten im Jahr 2021 32,9% der für die Carbapenemase-Diagnostik eingesandten Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 19,7% aus Urinen, 13,7% aus respiratorischen

Materialien, 11,4% aus Wunden und 9,0% aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen. Die restlichen Isolate verteilten sich auf andere Materialien wie z. B. Blutkulturen oder Hautabstriche. Bei 3,1% der Einsendescheine fehlten Angaben zum Herkunftsort des Isolats. Im Vergleich zum Vorjahr ergaben sich somit keine bedeutenden Änderungen bezüglich des Probenausgangsmaterials.

| Bundesland | Einsendungen 2021 |
|------------------------|-------------------|
| Baden-Württemberg | 541 |
| Bayern | 797 |
| Berlin | 639 |
| Brandenburg | 239 |
| Bremen | 33 |
| Hamburg | 445 |
| Hessen | 377 |
| Mecklenburg-Vorpommern | 144 |
| Niedersachsen | 291 |
| Nordrhein-Westfalen | 1.622 |
| Rheinland-Pfalz | 327 |
| Saarland | 40 |
| Sachsen | 517 |
| Sachsen-Anhalt | 96 |
| Schleswig-Holstein | 146 |
| Thüringen | 89 |

Tab. 1 | Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger zur Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2021 nach Bundesland des einsendenden Labors; Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

| Postleitzahlbereich | Einsendungen 2021 |
|---------------------|-------------------|
| 0 | 570 |
| 1 | 996 |
| 2 | 679 |
| 3 | 610 |
| 4 | 989 |
| 5 | 678 |
| 6 | 499 |
| 7 | 422 |
| 8 | 457 |
| 9 | 443 |

Tab. 2 | Einsendungen an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger zur Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2021 nach Postleitzahlbereich des Krankenhauses (sofern angegeben) oder des Labors; Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Eine Carbapenemase fand sich im Jahr 2021 bei 2.547 Isolaten. Dies entspricht einem Anstieg der Nachweise um 203 Fälle im Vergleich zu 2020 (n=2.344) und korreliert mit den wieder gestiegenen Einsendezahlen. Wie in den Vorjahren zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Carbapenemasen in den untersuchten Spezies (s. [Tab. 3](#)). Der Anteil der Carbapenemase-Produzenten bei *A. baumannii* war mit 97,3% erwartungsgemäß sehr hoch, was erneut die Relevanz von erworbenen Carbapenemasen für die Carbapenemresistenz in dieser Spezies belegt.

Bei *Enterobacterales* war **OXA-48** auch 2021 die mit Abstand häufigste nachgewiesene Carbapenemase in Deutschland (s. [Abb. 2](#)). Das Enzym wurde – in 69 Fällen auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen – in 495 Isolaten gefunden. Es handelte sich am häufigsten um *K. pneumoniae*-Isolate (n =224), die Carbapenemase wurde aber auch in 89 *E. coli*, 54 *C. freundii*-Komplex, 52 *E. cloacae*-Komplex, 21 *K. oxytoca* und 14 weiteren *Enterobacterales*-Spezies gefunden. Im Vergleich zu 2020 (n=417) war somit wieder eine deutliche Zunahme der Nachweise von OXA-48 zu beobachten, das Niveau des Vor-Pandemiejahres 2019 (n=588) wurde hingegen nicht erreicht.

Auch die OXA-48-Varianten OXA-181 (n=116), OXA-244 (n=110), OXA-162 (n=39), OXA-232 (n=75) sowie OXA-204 (n=3) wurden nachgewiesen, teils auch in Kombination mit weiteren Carbapenemasen (s. [Abb. 2](#)).

Bemerkenswert ist hierbei vor allem der Rückgang der Nachweise von **OXA-244**, welche im Vorjahr noch in 158 Isolaten nachgewiesen wurde. Damit war erstmals seit 2013 ein Rückgang der OXA-244-Nachweise zu verzeichnen, was auf eine Verlangsamung des bundesweiten Ausbruchs mit OXA-244-produzierenden *E. coli* des Sequenztyps 38 hindeuten könnte. Im Gegensatz dazu war eine deutliche Zunahme der Nachweise von **OXA-181** (2020: n=73) zu beobachten.

Die Zahl der Nachweise von **KPC-2** ist im Vergleich zu 2020 (n=173) deutlich auf 240 Fälle gestiegen und KPC-2 stellt damit wieder die dritthäufigste Carbapenemase in Deutschland dar (s. [Abb. 3](#)). Neben *K. pneumoniae* (n=101) wurde KPC-2 auch in den Spezies *C. freundii*-Komplex (n=51), *E. coli* (n=30), *E. cloacae*-Komplex (n=15) und elf anderen *Enterobacterales*-Spezies nachgewiesen.

Die Carbapenemase **KPC-3** wurde 2021 in 84 Isolaten nachgewiesen, in einem Fall dabei in Kombination mit der Metallo-Betalaktamase NDM-1. Neben *K. pneumoniae* (n=56) fand sich KPC-3 auch in den Spezies *E. coli* (n=10), *C. freundii*-Komplex (n=7) und vier weiteren *Enterobacterales*.

Die häufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacterales* ist nach wie vor **VIM-1**. Das Enzym konnte im Jahr 2021 in 288 Isolaten nachgewiesen werden, davon in 38 Fällen in Kombination mit anderen Carbapenemasen (s. [Abb. 3](#)). Auffällig ist nach wie vor die Speziesverteilung von VIM-1: Im Gegensatz zu an-

| | Anzahl der getesteten Isolate | davon Carbapenemase-positiv | prozentualer Anteil |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| <i>Enterobacterales</i> | 4.019 | 1.765 | 43,9 % |
| <i>E. coli</i> | 642 | 369 | 57,5 % |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1.397 | 685 | 49,0 % |
| <i>E. cloacae</i> -Komplex | 590 | 245 | 41,5 % |
| <i>K. aerogenes</i> | 540 | 18 | 3,3 % |
| <i>C. freundii</i> -Komplex | 295 | 247 | 83,7 % |
| andere <i>Enterobacterales</i> | 555 | 201 | 36,2 % |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1.824 | 358 | 19,6 % |
| <i>A. baumannii</i> | 301 | 293 | 97,3 % |

Tab. 3 | Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate nach häufigsten Spezies im Jahr 2021; Duplikatisolate und Umgebungsisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

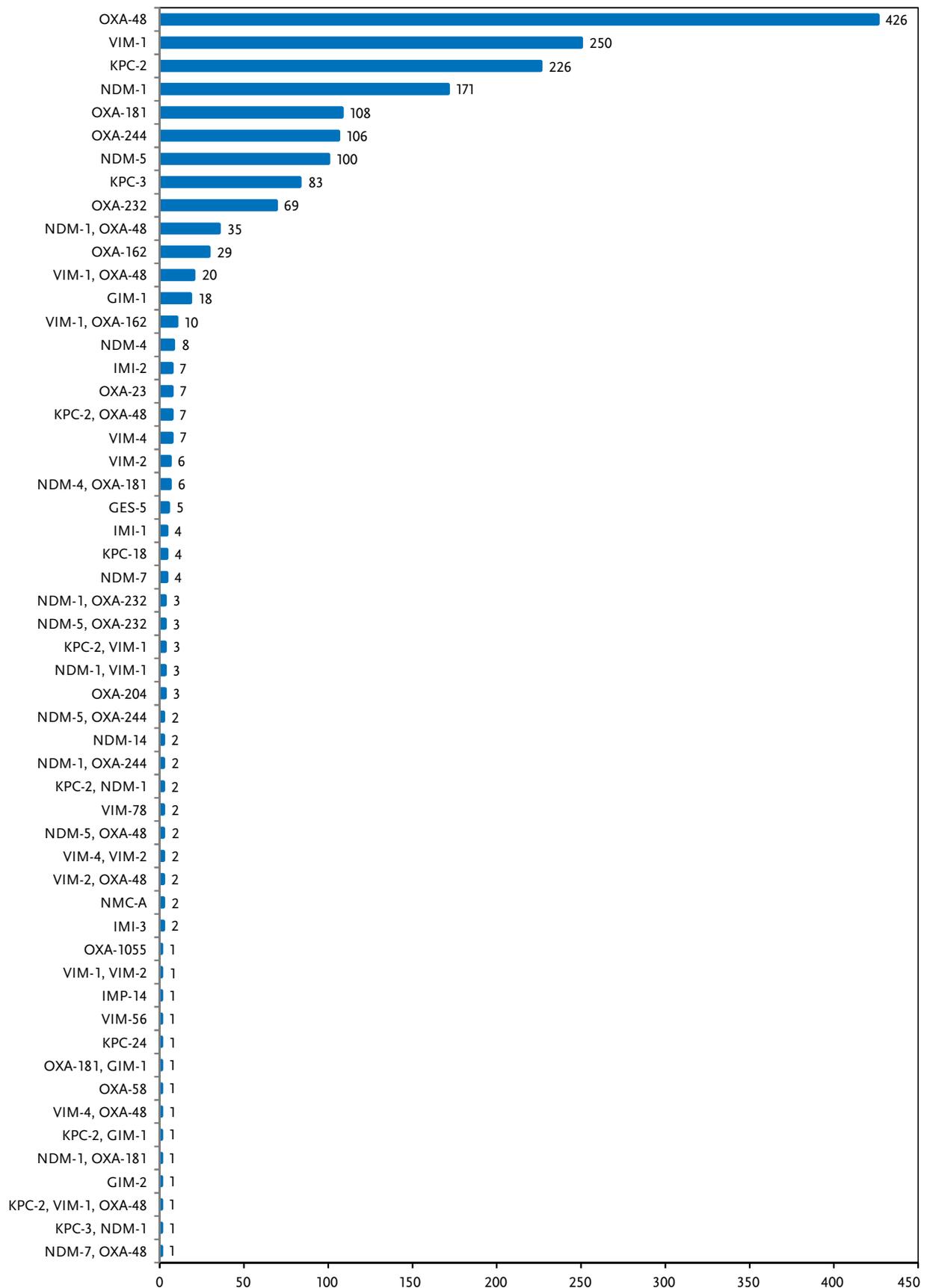


Abb. 2 | Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im Jahr 2021; Duplikatisolate und Umgebungsisolat wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Anzahl Nachweise

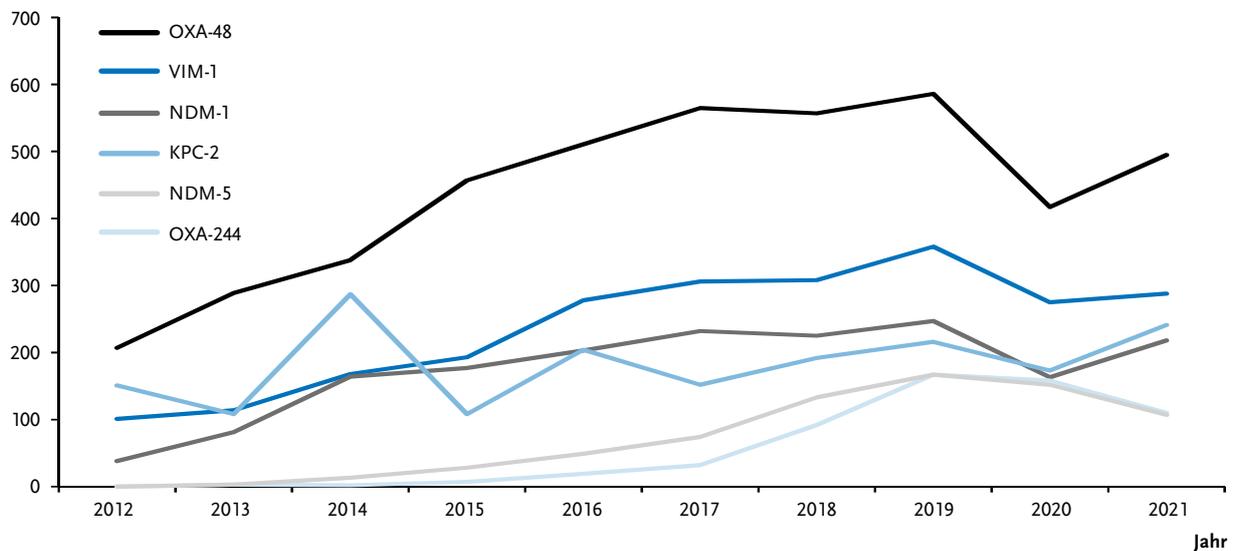


Abb. 3 | Die sechs häufigsten Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im zeitlichen Verlauf 2012–2021 (Abweichungen zu [Abb. 2](#) ergeben sich durch den Nachweis von mehr als einer Carbapenemase bei einzelnen Isolaten).

deren Carbapenemasen findet sich VIM-1 nicht schwerpunktmäßig in *K. pneumoniae* ($n=26$), sondern häufiger im *E. cloacae*-Komplex ($n=111$) und im *C. freundii*-Komplex ($n=76$).

Die zweithäufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacterales* stellt NDM-1 dar, die vor allem seit 2012 in steigender Zahl nachgewiesen wird (s. [Abb. 3](#)). Im Jahr 2021 wurde die Carbapenemase in 218 der untersuchten Isolate nachgewiesen. NDM-1 zeigte sich weiterhin hauptsächlich bei *K. pneumoniae* ($n=132$), *E. cloacae*-Komplex ($n=27$), *C. freundii*-Komplex ($n=19$), *E. coli* ($n=14$) und neun weiteren *Enterobacterales*-Spezies, häufig auch in der Kombination mit OXA-48 ($n=35$). Diese Vielfalt an Spezies spiegelt die enorme genetische Mobilität des bla_{NDM-1} -Gens wider.

Die seit 2013 mit kontinuierlich steigender Tendenz nachgewiesene Metallo-Betalaktamase NDM-5 wurde im Jahr 2021 in 107 *Enterobacterales*-Isolaten nachgewiesen, während es 2020 noch 152 waren (s. [Abb. 3](#)). Damit war erstmals seit 2013 ein deutlicher Rückgang der Nachweise zu beobachten. Analog zu OXA-244 ist daher davon auszugehen, dass sich die bundesweite Ausbreitung dieser Carbapenemase verlangsamt hat, möglicherweise sogar eine Trendumkehr vorliegt.

Insgesamt konnten durch die detaillierte Diagnostik im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger im Berichtszeitraum 31 unterschiedliche Carbapenemasen in *Enterobacterales* nachgewiesen werden, darunter sieben OXA-48-Varianten, fünf VIM-Varianten, fünf NDM-Varianten und die sonst normalerweise in *Acinetobacter* spp. gefundenen Klasse D-Carbapenemasen OXA-23 und OXA-58 (s. [Abb. 2](#)).

Besonders auffällig war im Jahr 2021 erneut die Zunahme von *Enterobacterales*-Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzierten. Lag die Zahl dieser Isolate im Jahr 2019 noch bei 96 und 2020 bei 69, waren es 2021 110 derartige Isolate. Eines der untersuchten Isolate produzierte sogar drei verschiedene Carbapenemasen (KPC-2/VIM-1/OXA-48). Die häufigsten nachgewiesenen Kombinationen waren NDM-1/OXA-48 ($n=35$), VIM-1/OXA-48 ($n=20$) und VIM-1/OXA-162 ($n=10$), es wurden aber noch 20 weitere Kombinationen gefunden (s. [Abb. 2](#)). Gemessen an der Gesamtzahl der Einsendungen zur Carbapenemase-Detektion hat sich der relative Anteil von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase seit 2012 in etwa verzehnfacht. Die Produktion mehrerer Carbapenemasen, i. d. R. mit sich ergänzenden Hydrolysespektren, geht gewöhnlich mit einer Resistenz gegen nahezu alle verfügbaren Betalaktam-

antibiotika einher und schränkt damit die Therapieoptionen bei Infektionen mit diesen Bakterienstämmen dramatisch ein.

Bei *P. aeruginosa* ist die Metallo-Betalaktamase **VIM-2** seit Jahren die mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase; sie fand sich im Jahr 2021 in 243 Isolaten (s. Abb. 4), darunter auch in der Kombination mit VIM-1 (n=4). Im Vergleich zum Vorjahr (n=245) ergab sich somit keine Veränderung, was angesichts der wieder gestiegenen Einsendezahlen bemerkenswert ist. Andere Carbapenemasen treten in *P. aeruginosa* wesentlich seltener auf, so war die zweithäufigste Carbapenemase im Jahr 2021 die Metallo-Betalaktamase GIM-1 mit 36 Nachweisen, gefolgt von NDM-1 mit 23 Nachweisen. Insgesamt konnten in der Spezies *P. aeruginosa* 16 verschiedene Carbapenemasen nachgewiesen werden, darunter sechs verschiedene VIM-Varianten und sieben verschiedene IMP-Varianten (s. Abb. 4).

Bei den untersuchten *A. baumannii*-Isolaten wurden 2021 am häufigsten die Carbapenemasen **OXA-23** (n=189), OXA-72 (n=94) und NDM-1 (n=32) nachgewiesen, häufig auch in Kombinationen (s. Abb. 5). Im Vergleich zum Vorjahr (n=204) war somit trotz der wieder gestiegenen Einsendezahlen ein erneu-

ter Rückgang der Nachweise von OXA-23 zu verzeichnen. Mit erheblich geringeren Fallzahlen (jeweils n=1) wurden GIM-1, VIM-4 und GES-11 nachgewiesen. Bei lediglich drei Isolaten fand sich eine Insertion des genetischen Elements IS Aba_1 stromaufwärts des intrinsischen bla_{OXA-51} -Gens als wahrscheinlichste Ursache der Carbapenemresistenz. Im Vergleich zu den Vorjahren war damit eine geringere Carbapenemasediversität in *A. baumannii* zu beobachten.

Auch bei der Spezies *Acinetobacter pittii* aus der *A. baumannii*-Gruppe konnten im Jahr 2021 Carbapenemasen detektiert werden, nämlich OXA-72 (n=10), GIM-1 (n=8), NDM-1 (n=2), OXA-213 (n=2) und OXA-499 (n=1).

2021 wurden erneut bislang unbekannte Carbapenemasen das weltweit erste Mal im NRZ nachgewiesen. In Isolaten, die bereits 2020 an das NRZ gesendet wurden, waren dies die neuen Metallo-Betalaktamasen NWM-1 und VIM-78 und die neuen OXA-Carbapenemasen OXA-1017, OXA-1044 und OXA-1055; letztere stellt hierbei eine neue Variante von OXA-48 dar. Auch weltweit seltene Carbapenemasen wie GIM-2 oder NMC-A wurden detektiert.

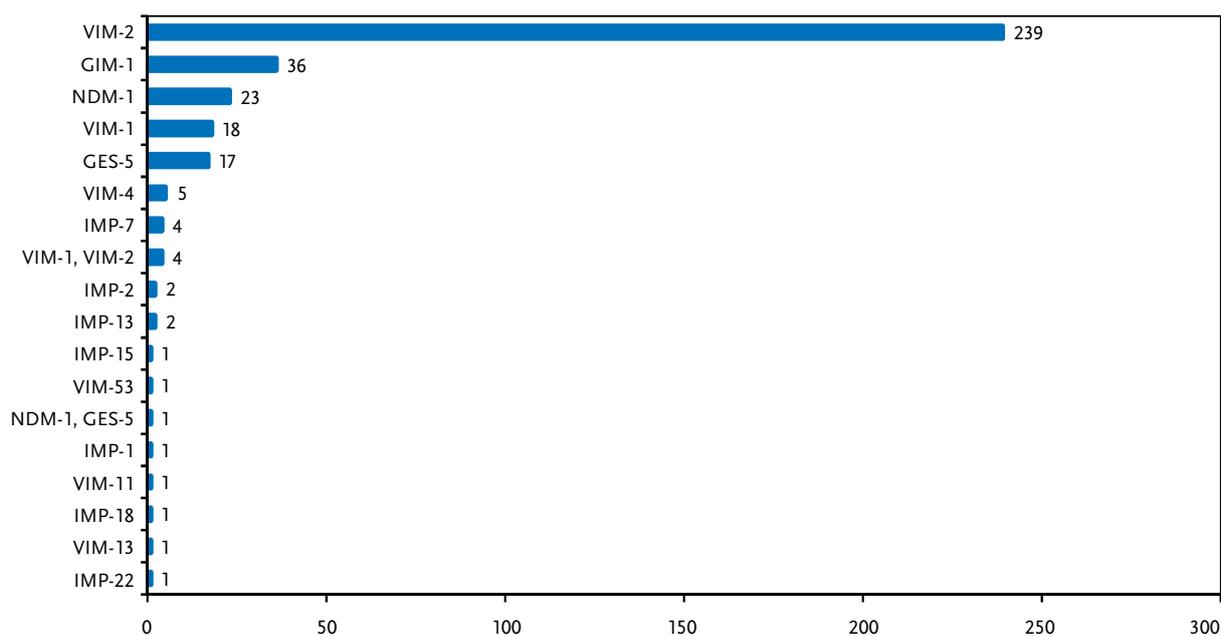


Abb. 4 | Carbapenemasen bei *Pseudomonas aeruginosa* im Jahr 2021; Duplikatisolate und Umgebungsisolat wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

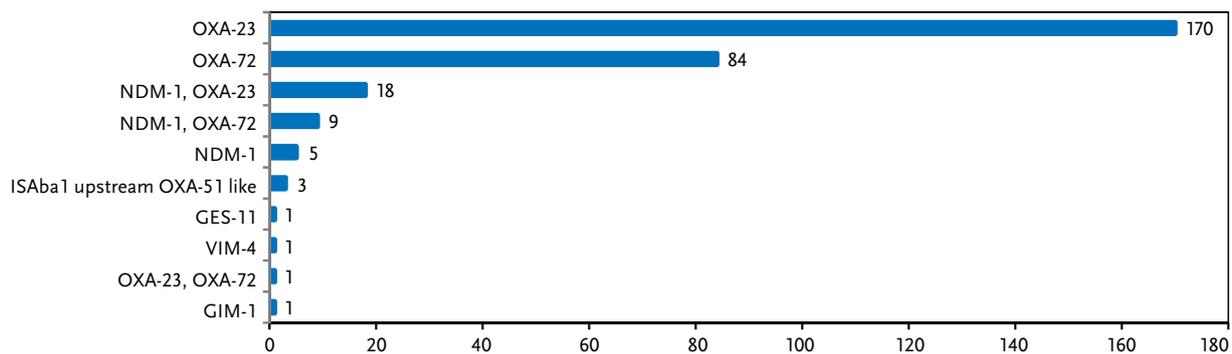


Abb. 5 | Carbapenemasen bei *Acinetobacter baumannii* im Jahr 2021; Duplikatisolate und Umgebungsisolat wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Der plasmidkodierte Colistinresistenzmechanismus **MCR-1** wurde im Jahr 2021 in keinem der untersuchten Isolate nachgewiesen, wohl aber die Variante MCR-9, welche in vier colistinresistenten *E. cloacae*-Isolaten gefunden wurde. Die vorhandenen epidemiologischen Daten deuten jedoch nicht auf einen direkten Zusammenhang dieser Isolate hin. Andere MCR-Varianten wurden nicht nachgewiesen. Nach wie vor kann somit von einer sehr geringen Prävalenz von plasmidkodierten Colistinresistenzmechanismen bei multiresistenten gramnegativen Bakterien im Kontext der Humanmedizin in Deutschland ausgegangen werden.

Zusammenfassung

Nach einem erheblichen Rückgang im Jahr 2020 war 2021 wieder ein Anstieg der Einsendungen an

das NRZ zu verzeichnen. Auch die Anzahl der Carbapenemase-Nachweise stieg wieder deutlich an. In *Enterobacterales* war OXA-48 erneut die Carbapenemase mit der mit Abstand größten Verbreitung in Deutschland. Auch die Zahl der Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzierten, nahm wieder deutlich zu. In *P. aeruginosa* sind weiterhin VIM-2 und in *A. baumannii* OXA-23 die am häufigsten nachgewiesenen Carbapenemasen, wenngleich diese seit einigen Jahren keine nennenswerten Zuwächse mehr zeigen. Abweichend zu den Vorjahren war ein deutlicher Rückgang der Nachweise von NDM-5- und OXA-244-produzierenden *E. coli* zu verzeichnen, was auf eine Verlangsamung oder Trendumkehr dieser bundesweiten Ausbrüche hindeutet.

Autoren

Dr. Niels Pfennigwerth | Dr. Jennifer Schauer

Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum

Korrespondenz: niels.pfennigwerth@rub.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Pfennigwerth N, Schauer J: Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021

Epid Bull 2022;19:3-9 | DOI 10.25646/10034

Interessenkonflikt

Die Autorin und der Autor geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.