



# Epidemiologisches Bulletin

12. Juli 2018 / Nr. 28

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger

Zeitraum 1. Januar 2017–31. Dezember 2017

Im Berichtszeitraum gingen im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger (Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie) 8.014 (Vorjahr: 7.402) Einsendungen aus 335 mikrobiologischen Laboren ein, was einer Zunahme der Einsendungen um fast 8 % entspricht. Die Anzahl der Einsendungen lag bei durchschnittlich 668 (Vorjahr: 617) Einsendungen pro Monat.

Von allen Einsendungen wurden 6.481 Isolate zur Abklärung einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eingesandt (s. Abb. 1). Es gingen 23 Isolate mit der Frage nach den Ursachen einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation ein, 1.639 Isolate wurden mit der Frage nach einer Stammtypisierung eingesandt. Für eine Abklärung der Colistin-Resistenz bzw. den Test auf die plasmidkodierte Resistenzmechanismen vom Typ MCR wurden 288 Isolate eingesandt. Dies entspricht einer Steigerung von fast 400 % gegenüber dem Vorjahr ( $n = 76$ ). Bei den restlichen Einsendungen wurden sonstige Fragestellungen wie z. B. eine Speziesidentifizierung oder die Resistenztestung von Cefazidim/Avibactam bearbeitet.

Es wurden aus allen deutschen Bundesländern Proben zur Carbapenemase-Abklärung eingeschickt, am häufigsten aus Nordrhein-Westfalen, Bayern, Berlin, Baden-Württemberg, Hessen und Sachsen (s. Tab. 1, S. 264). Auf 71,3 % 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

### Anzahl Einsendungen

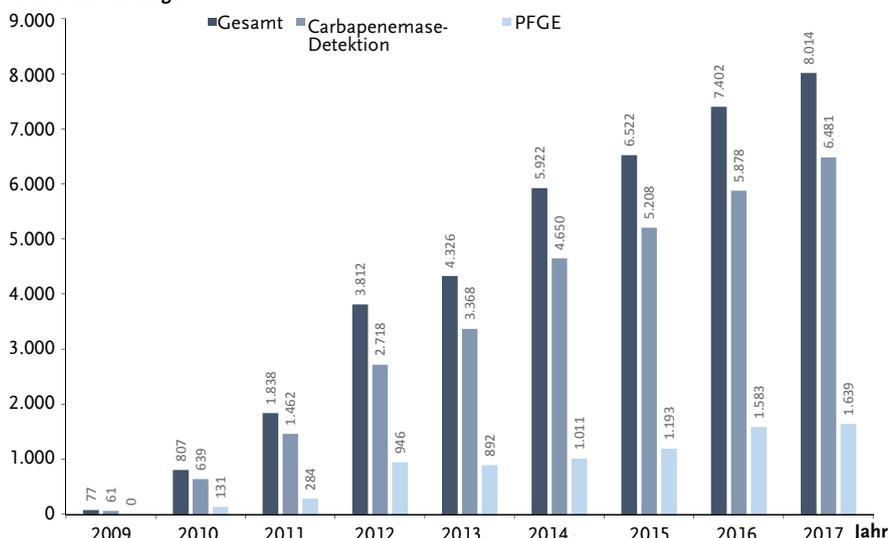


Abb. 1: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger 2009–2017

Diese Woche 28/2018

Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger – Zeitraum 1. Januar 2017–31. Dezember 2017

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten  
25. Woche 2018



Bundesland	Einsendungen
Baden-Württemberg	618
Bayern	692
Berlin	654
Brandenburg	114
Bremen	37
Hamburg	399
Hessen	452
Mecklenburg-Vorpommern	87
Niedersachsen	236
Nordrhein-Westfalen	1.300
Rheinland-Pfalz	277
Saarland	38
Sachsen	402
Sachsen-Anhalt	62
Schleswig-Holstein	116
Thüringen	189

Tab. 1: Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2017 nach Bundesland des einsendenden Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

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, 3 und 2 (s. Tab. 2).

Postleitzahl-Bereich	Einsendungen
0	508
1	840
2	616
3	626
4	773
5	488
6	519
7	489
8	479
9	335

Tab. 2: Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhausreger mit der Fragestellung Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2017 nach Postleitzahl-Bereich des Krankenhauses (sofern angegeben) oder des Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

Bei den eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Abklärung handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1.532), *Klebsiella pneumoniae* (n = 1.412), *Enterobacter cloacae* (n = 617), *Escherichia coli* (n = 596), *Acinetobacter baumannii* (n = 474), *Klebsiella aerogenes* (n = 323), *Citrobacter freundii* (n = 199) sowie 44 weitere Spezies.

Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein an das NRZ stammten 30,6 % der Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 18,3 % aus Urinen, 14,0 % aus respiratorischen Materialien, 12,4 % aus Wundabstrichen, 10,9 % aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen (z. B. Nasenabstrichen) und 3,2 % aus Blutkulturen. Die restlichen Isolate verteilten sich auf andere Materialien (z. B. Katheterabstriche). Bei 3,4 % der Einsendescheine fehlten Angaben zum Herkunftsort. Im Vergleich zum Vorjahr zeigte sich ein leichter Anstieg der Isolate aus Rektalabstrichen um 3,5 %, während der Anteil der Isolate aus Urin um 2,2 % abnahm. Die relativen Verteilungen der weiteren Materialien veränderten sich nicht oder nur unwesentlich.

Es konnten bei den Einsendungen auf Carbapenemase-Detektion aus dem Jahr 2017 insgesamt 453 Duplikatisolate identifiziert werden, die für die weitere Auswertung ausgeschlossen wurden. Als Duplikatisolat 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.

Bei 3.140 Isolaten konnte eine Carbapenemase als Ursache einer verminderten Carbapenem-Empfindlichkeit ausgeschlossen werden. Eine Carbapenemase fand sich bei 2.533 Isolaten (2016: 2.262). 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 96,4 %, *E. coli* mit 55,0 % und *K. pneumoniae* mit 53,2 %, war bei anderen Spezies eine Carbapenemase weniger häufig Ursache erhöhter Carbapenem-MHKs (MHK; Minimale Hemmkonzentration). So fanden sich bei *P. aeruginosa* nur in 27,7 % und bei *E. aerogenes* nur in 3,7 % der im NRZ untersuchten Isolate Carbapenemasen.

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
Enterobacterales	3.541	1.594 (45,0%)
<i>E. coli</i>	596	328 (55,0%)
<i>K. pneumoniae</i>	1.412	752 (53,2%)
<i>E. cloacae</i>	617	199 (32,3%)
<i>K. aerogenes</i>	323	12 (3,7%)
andere Enterobacterales	593	304 (51,1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1.532	424 (27,7%)
<i>A. baumannii</i>	474	457 (96,4%)

Tab. 3: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf die Spezies in 2017

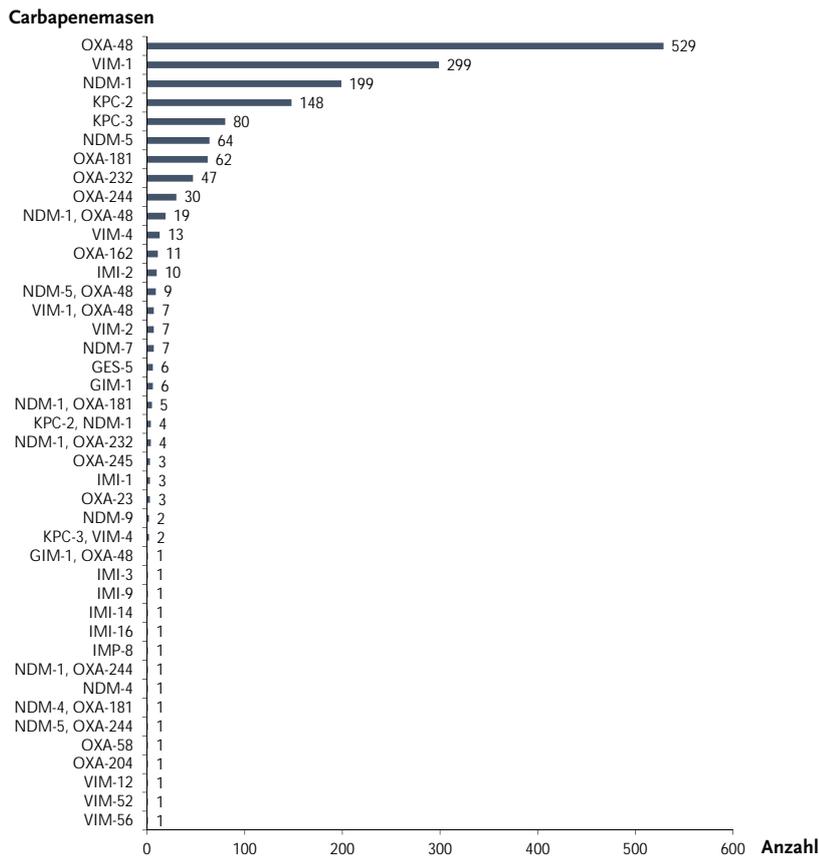


Abb. 2: Carbapenemasen bei *Enterobacteriales* im Jahr 2017 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung herausgenommen)

Wie in den Vorjahren war OXA-48 auch im Jahr 2017 die häufigste nachgewiesene Carbapenemase bei *Enterobacteriales* in Deutschland. Die zugrundeliegende Sequenz des Enzyms wurde in 565 Isolaten gefunden, teilweise in Kombination mit anderen Carbapenemasen (s. Abb. 2). Es handelte sich am häufigsten um *K. pneumoniae*-Isolate ( $n = 326$ ), die Carbapenemase wurde aber auch in 130 *E. coli*, 45 *E. cloacae*, 24 *C. freundii*, 14 *K. oxytoca* und weiteren *Enterobacteriales*-Spezies gefunden. Die seit Jahren beobachtete stetige Zunahme der Nachweise von OXA-48 hat sich somit auch 2017 fortgesetzt (s. Abb. 3, S. 266). Auch die OXA-48-Varianten OXA-181 ( $n = 68$ ), OXA-232 ( $n = 51$ ), OXA-162 ( $n = 11$ ), OXA-244 ( $n = 32$ ), OXA-245 ( $n = 3$ ) sowie OXA-204 ( $n = 1$ ) wurden im Jahr 2017 nachgewiesen.

Die Zahl der Nachweise von KPC-2 ist im Vergleich zum Vorjahr zurückgegangen (s. Abb. 3, S. 266). Wurde KPC-2 im Jahr 2016 noch bei 200 Isolaten nachgewiesen, waren es 2017 insgesamt 154 Nachweise. Dies ist vor allem auf die stark gesunkene Zahl von Nachweisen aus der Grenzregion von Sachsen und Thüringen im PLZ-Bereich 0 zurückzuführen, was auf ein Ende der im Vorjahresbericht beobachteten dortigen Häufung von KPC-2-tragenden *K. pneumoniae*-Isolaten schließen lässt. Neben *K. pneumoniae* ( $n = 107$ ) wurde KPC-2 im Jahr 2017 auch in den Spezies *E. coli* ( $n = 16$ ), *C. freundii* ( $n = 11$ ), *E. cloacae* ( $n = 5$ ) und anderen *Enterobacteriales*-Spezies nachgewiesen, teilweise auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen. Im Jahr 2017 wurde KPC-2 auch europaweit erstmalig in der Spezies *P. aeruginosa* nachgewiesen ( $n = 2$ ). Dies ist inso-

fern bedeutsam, als dass die Spezies *P. aeruginosa* bislang weltweit nur in sehr vereinzelt Fällen im Zusammenhang mit KPC-2 beschrieben wurde.

Im Vergleich zu 2016 wurde bei der Carbapenemase KPC-3 im Jahr 2017 ein deutlicher Anstieg von 49 auf 82 Nachweise beobachtet. Neben *K. pneumoniae* ( $n = 59$ ) fand sich diese Carbapenemase auch in den Spezies *C. freundii* ( $n = 13$ ), *E. coli* ( $n = 5$ ) und anderen *Enterobacteriales*.

Seit Jahren ist VIM-1 die in Deutschland bei *Enterobacteriales* häufigste Metallo-Betalaktamase (s. Abb. 3, S. 266). Von 278 Nachweisen im Jahr 2016 stieg die Zahl der diagnostizierten Isolate 2017 auf 306 an. Auffällig ist die Speziesverteilung von VIM-1: Im Gegensatz zu anderen Carbapenemasen findet sich VIM-1 nicht schwerpunktmäßig in *K. pneumoniae* ( $n = 36$ ), sondern häufiger im *Enterobacter cloacae*-Komplex ( $n = 105$ ) und im *Citrobacter freundii*-Komplex ( $n = 70$ ). Wie auch 2016 lag die Zahl der VIM-1-Nachweise, abweichend zu den Vorjahren, in *E. coli* ( $n = 23$ ) unter der in *K. pneumoniae*.

Die zweithäufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacteriales* stellt NDM-1 dar, die vor allem seit 2012 in steigender Zahl nachgewiesen wird (s. Abb. 3). Im Vergleich zum Jahr 2016 mit 204 Nachweisen war 2017 ein Anstieg auf 232 Nachweise zu beobachten. NDM-1 zeigte sich weiterhin hauptsächlich bei *K. pneumoniae* ( $n = 149$ ), bei *E. coli* ( $n = 29$ ) sowie in geringerer Zahl bei 13 weiteren *Enterobacteriales*-Spezies, was die enorme genetische Mobilität des NDM-1-kodierenden Gens belegt.

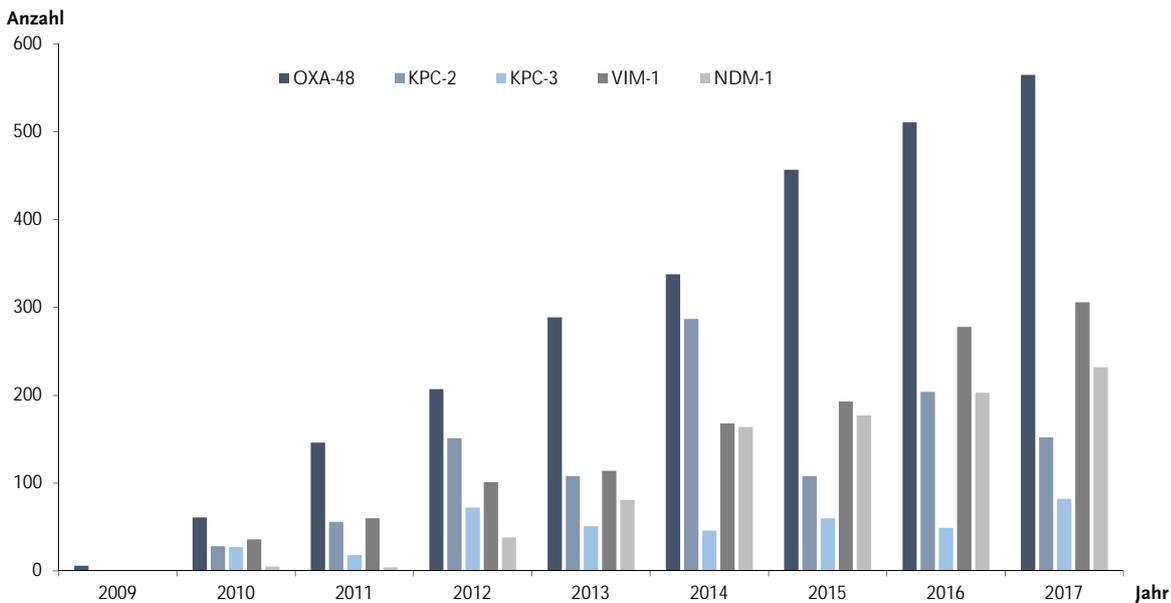


Abb. 3: Carbapenemasen bei *Enterobacteriales* im zeitlichen Verlauf 2009–2017

Insgesamt konnten durch die detaillierte Diagnostik im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger 2017 bei *Enterobacteriales* 31 unterschiedliche Carbapenemasen nachgewiesen werden, darunter sieben OXA-48-Varianten, sechs VIM-Varianten, sechs IMI-Varianten, fünf NDM-Varianten, die üblicherweise in *Acinetobacter* spp. gefundenen Klasse-D-Carbapenemasen OXA-23 und OXA-58, GIM-1 und GES-5 (s. Abb. 2, S. 265). Dies entspricht einem leichten Rückgang der Diversität in *Enterobacteriales* verglichen mit dem Vorjahr, in dem 38 unterschiedliche Carbapenemase-Varianten detektiert wurden.

Bei *P. aeruginosa* ist die Metallo-Betalaktamase VIM-2 seit Jahren die mit großem Abstand am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase; sie fand sich im Jahr 2017 in 299 Isolaten (s. Abb. 4). Andere Carbapenemasen treten in *P. aeruginosa* wesentlich seltener auf, auffällig ist jedoch die gestiegene Diversität der neben VIM-2 nachgewiesenen weiteren 20 Carbapenemasen, darunter zehn IMP-Varianten,

vier weitere VIM-Varianten, zwei GES-Varianten, GIM-1, und NDM-1. Erstmals erfolgte 2017 der Nachweis von KPC-2 und OXA-198 in *P. aeruginosa* in Deutschland.

Bei den untersuchten *A. baumannii*-Isolaten ließen sich im Jahr 2017 die Carbapenemasen-OXA-23 ( $n = 367$ ), OXA-72 ( $n = 57$ ), NDM-1 ( $n = 20$ ), OXA-58 ( $n = 6$ ), GES-11 ( $n = 3$ ), GIM-1 ( $n = 3$ ), OXA-40 ( $n = 1$ ), OXA-164 ( $n = 1$ ) und OXA-506 ( $n = 1$ ) nachweisen, oft auch in Kombinationen (s. Abb. 5). Bei 15 Isolaten fand sich eine Insertion des Elementes IS $Aba1$  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 merklich an. Auch bei der Spezies *Acinetobacter pittii* aus der *Acinetobacter baumannii*-Gruppe konnten 2017 Carbapenemasen detektiert werden, dies waren GIM-1 ( $n = 18$ ), VIM-4 ( $n = 7$ ), VIM-2 ( $n = 6$ ), OXA-500 ( $n = 3$ ), OXA-72 ( $n = 3$ ), OXA-255 ( $n = 2$ ), OXA-23 ( $n = 2$ ) und NDM-5 ( $n = 1$ ).

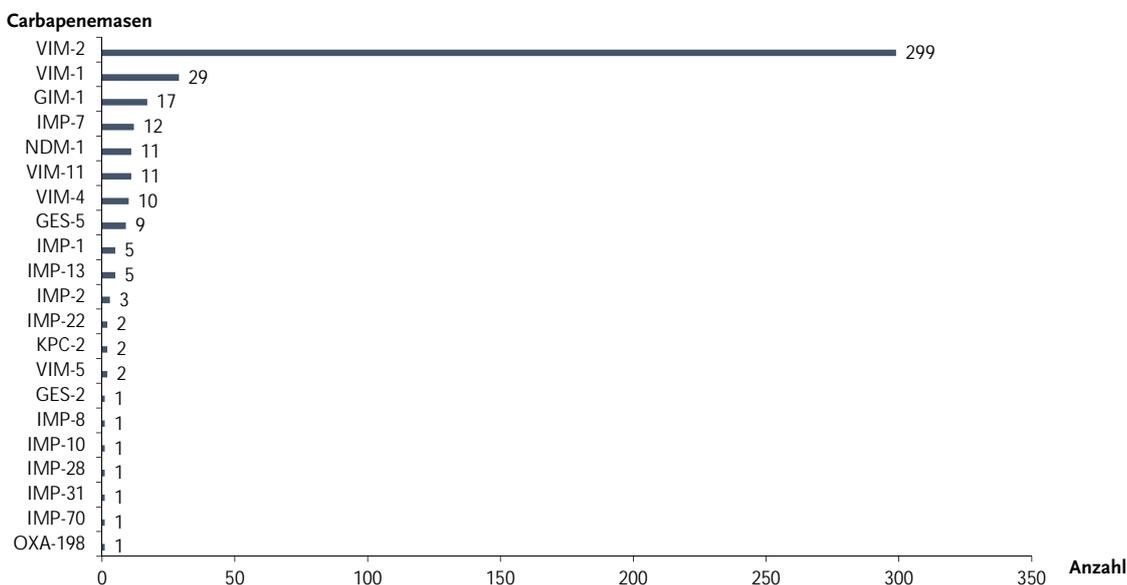


Abb. 4: Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* im Jahr 2017 (Duplikatisolat wurde aus der Auswertung herausgenommen)

## Carbapenemasen

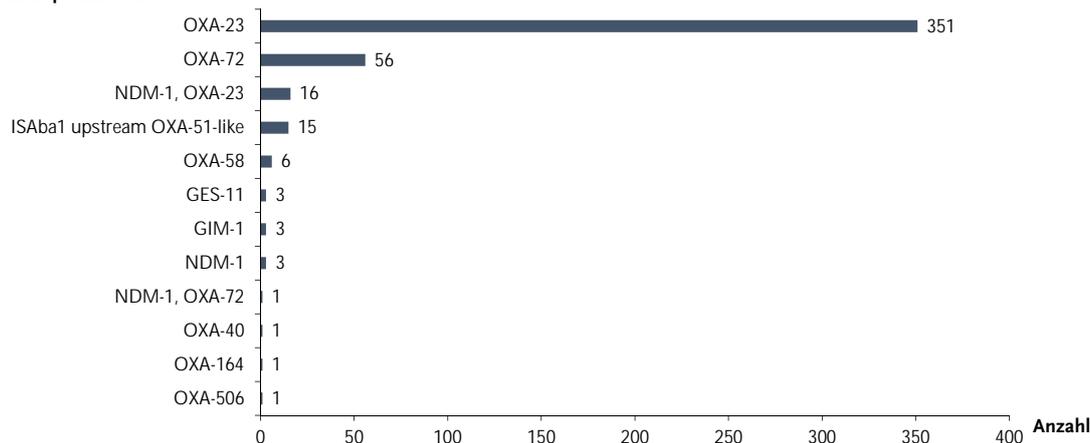


Abb. 5: Carbapenemasen bei *A. baumannii* im Jahr 2017 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung herausgenommen)

Im Jahr 2017 wurden erneut zahlreiche bislang unbekannte Carbapenemasen das weltweit erste Mal nachgewiesen; dies waren die neuen OXA-Carbapenemasen OXA-536, OXA-563 und OXA-564 und die neuen Metallo-Betalaktamase IMP-70 und VIM-56. Auch sehr seltene Carbapenemasen wie IMI-14, IMP-31 oder OXA-500 wurden detektiert.

Im Verlauf der letzten Jahre konnte im NRZ ein deutlicher Anstieg von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzierten, beobachtet werden. Wurde 2016 noch in 54 Isolaten eine solche Konstellation nachgewiesen, waren es 2017 bereits 85 Isolate. Im Jahr 2012 lag diese Zahl noch bei lediglich fünf Isolaten. Gemessen an der Gesamtzahl der Einsendungen zur Carbapenemase-Detektion hat sich der relative Anteil von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase seitdem somit mehr als versechsfacht. Bei *Enterobacteriales* wird am häufigsten die Kombination von OXA-48 oder einer OXA-48-Variante mit Metallobetalaktamase vom Typ VIM oder NDM beobachtet (s. Abb. 2, S. 265), bei *A. baumannii* die Kombination OXA-23 und NDM-1 (s. Abb. 5). Bei *P. aeruginosa* wurden 2017 keine Isolate mit mehr als einer Carbapenemase beobachtet.

### Zusammenfassung

Auch im Jahr 2017 ist somit die Anzahl der Einsendungen und der Carbapenemase-Nachweise im NRZ im Vergleich zum Vorjahr deutlich angestiegen. In *Enterobacteriales* ist OXA-48 weiterhin die Carbapenemase mit der höchsten Prävalenz, auch in *P. aeruginosa* und *A. baumannii* sind VIM-2 bzw. OXA-23 nach wie vor die am häufigsten nachgewiesenen Carbapenemasen, wenngleich auch in diesen Spezies eine gestiegene Diversität von Carbapenemasen zu beobachten ist. Besorgniserregend erscheint die merkliche Zunahme von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzieren, da dies i. d. R. mit noch tiefergehenden Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten einhergeht.

Eine Fortführung der intensiven Surveillance der molekularen Epidemiologie von Carbapenemasen in Deutschland ist daher unabdingbar, um derartige Entwicklungen rechtzeitig zu bemerken und entsprechende Präventionsmaßnahmen einleiten zu können.

■ Dr. Niels Pfennigwerth  
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauskeimer |  
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie Ruhr-Universität Bochum  
Korrespondenz: [niels.pfennigwerth@rub.de](mailto:niels.pfennigwerth@rub.de)

■ Vorgeschlagene Zitierweise:  
Pfennigwerth N: Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ)  
für gramnegative Krankenhauskeimer –  
Zeitraum 1. Januar 2017 – 31. Dezember 2017.  
Epid Bull 2018;28:263–267 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-034

### Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauskeimer

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)

Telefon: +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](mailto:nrz@rub.de)

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