

Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger

Zeitraum 1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2020

Im Jahr 2020 gingen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger 7.718 Einsendungen aus 285 mikrobiologischen Laboren in Deutschland ein. Die Anzahl der Einsendungen lag somit bei durchschnittlich 643 Einsendungen pro Monat. Im Jahr 2019 wurden hingegen noch 9.368 Isolate aus 306 mikrobiologischen Laboren eingesandt. Damit war erstmalig seit Berufung des NRZ ein Rückgang der Einsendezahlen zu verzeichnen (siehe Abb. 1). Es ist davon auszugehen, dass dieser Rückgang auf die im Rahmen der Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie geringere Zahl von Hospitalisierungen in Deutschland, kombiniert mit der verstärkten Einhaltung von Hygienemaßnahmen in Kliniken, zurückzuführen ist.¹ Auch ist es möglich, dass das Bewusstsein für und die Sorgfalt im korrekten Umgang mit Fällen von multiresistenten gramnegativen Bakterien auf-

grund der Überbelastung von Kliniken und Laboren durch die COVID-19-Pandemie beeinflusst wurde oder zumindest die Weiterleitung derartiger Isolate an das NRZ beeinträchtigt wurde.² Hierfür könnte neben der geringeren Zahl von Einsendungen auch der Rückgang bei der Zahl der einsendenden Labore im Vergleich zum Vorjahr sprechen. Auch ist nicht auszuschließen, dass der Rückgang der grenzüberschreitenden Reisetätigkeiten im Zuge der Pandemie zu einer geringeren Zahl von Eintragungen von Carbapenemase-tragenden Bakterienstämmen aus dem Ausland geführt hat.³

Ergebnisse von Carbapenemase-Untersuchungen am NRZ

Es wurden aus allen deutschen Bundesländern Proben zur Carbapenemase-Abklärung geschickt, am

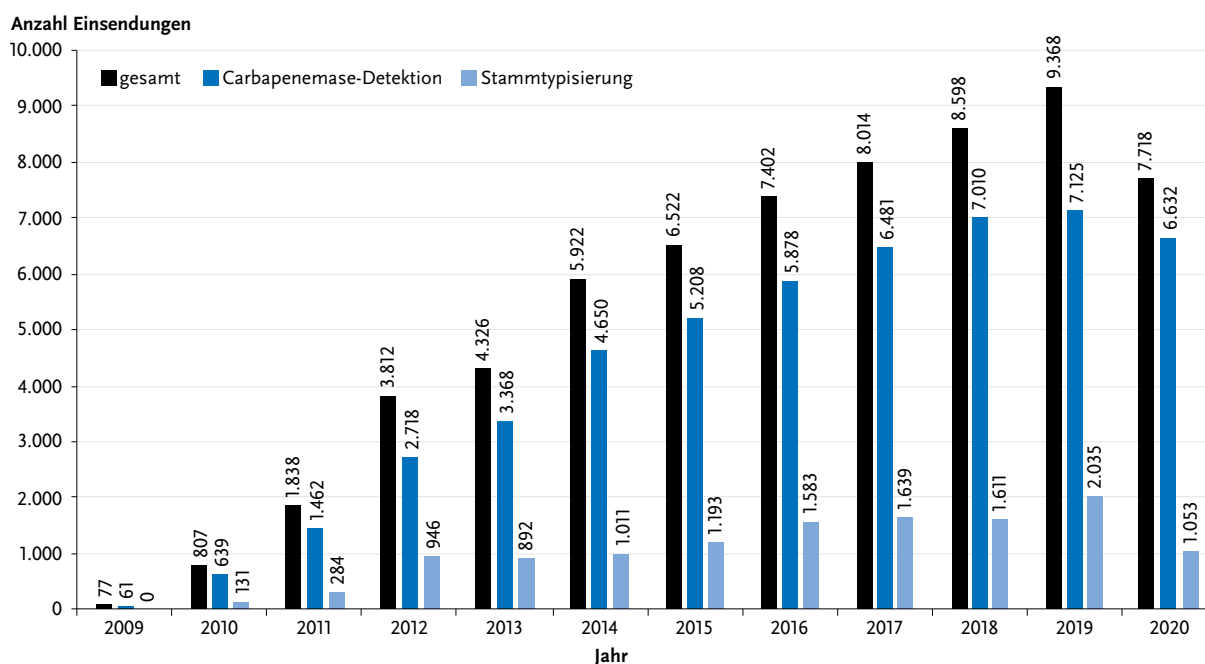


Abb. 1 | Anzahl der jährlichen Einsendungen gramnegativer Krankenhauserreger an das NRZ, 2009–2020

häufigsten aus Nordrhein-Westfalen, Bayern, Baden-Württemberg, Berlin, Sachsen, Hamburg und Hessen (siehe Tab. 1). Auf 72,8% der Einsendescheine wurden die ersten drei Ziffern der Postleitzahl (PLZ) des Krankenhauses angegeben, in dem der Erreger isoliert wurde. 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 PLZ-Bereiche in Deutschland zugeordnet; falls Angaben fehlten, wurde die PLZ des einsendenden Labors berücksichtigt. Die meisten Einsendungen stammten in absteigender Reihenfolge im Jahr 2020 aus den PLZ-Bereichen 1, 4, 2 und 3 (siehe Tab. 2).

Für die weitere Auswertung wurden 507 Duplikatisolate eliminiert. 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/einer Patientin bearbeitet wurde.

Bundesland	Einsendungen
Baden-Württemberg	594
Bayern	684
Berlin	557
Brandenburg	225
Bremen	12
Hamburg	433
Hessen	402
Mecklenburg-Vorpommern	171
Niedersachsen	298
Nordrhein-Westfalen	1.421
Rheinland-Pfalz	318
Saarland	63
Sachsen	436
Sachsen-Anhalt	109
Schleswig-Holstein	172
Thüringen	106

Tab. 1 | Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger zur Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2020 nach Bundesland des einsendenden Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

Postleitzahl-Bereich	Einsendungen
0	503
1	929
2	658
3	657
4	897
5	568
6	555
7	465
8	363
9	406

Tab. 2 | Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger zur Carbapenemase-Abklärung im Jahr 2020 nach Postleitzahl-Bereich des Krankenhauses (sofern angegeben) oder des Labors (Duplikatisolate wurden ausgeschlossen)

Bei den nach Abzug der Duplikatisolate insgesamt 6.001 eingesandten Isolaten mit Fragestellung Carbapenemase-Abklärung handelte es sich im Jahr 2020 um *Pseudomonas aeruginosa* (n=1.778), *Klebsiella pneumoniae* (n=1.261), *Escherichia coli* (n=726), *Enterobacter cloacae* (n=560), *Klebsiella aerogenes* (n=435), *Acinetobacter baumannii* (n=346), *Citrobacter freundii* (n=243) und 652 Isolate, die sich auf 57 weitere Spezies verteilten.

Entsprechend der Angaben auf dem Einsendeschein stammten im Jahr 2020 31,8% der für die Carbapenemase-Diagnostik eingesandten Isolate aus Rektalabstrichen, Stuhl oder Perianalabstrichen, 21,3% aus Urinen, 11,8% aus respiratorischen Materialien, 11,6% aus Wunden und 9,8% aus anderen Screeningmaterialien als Rektalabstrichen. Die restlichen Isolate verteilten sich auf andere Materialien. Bei 2,8% der Einsendescheine fehlten Angaben zum Herkunftsort des Isolats. Im Vergleich zum Vorjahr ergaben sich somit keine bedeutenden Änderungen bezüglich des Probenausgangsmaterials.

Eine Carbapenemase fand sich im Jahr 2020 bei 2.344 von 6.001 Isolaten (39,1%). Dies entspricht einem Rückgang der Nachweise um 499 Fälle im Vergleich zu 2019 und korreliert mit den gesunkenen Einsendezahlen. Wie in den Vorjahren zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Carbapenemasen in den untersuchten Spezies

(siehe Tab. 3). Während der Anteil der Carbapenemaseproduzenten bei *A. baumannii* mit 96,5 % wie in den Vorjahren hoch war, zeigten 42,3 % der *K. pneumoniae*-Isolate das Vorhandensein einer Carbapenemase, was einem Rückgang im Vergleich zum Vorjahr (2019: 50,3 %) entspricht. Bei *E. coli* produzierten 63,4 % der untersuchten Isolate eine Carbapenemase, was mit dem Vorjahr vergleichbar ist (2019: 64,7 %). Bei anderen Spezies war eine Carbapenemase wie in den Vorjahren wesentlich seltener, beispielsweise bei *E. cloacae* (34,5 %) oder bei *P. aeruginosa* (20,2 %). Bei *K. aerogenes* wurde in lediglich 3,5 % der untersuchten Isolate eine Carbapenemase nachgewiesen, was die hohe Bedeutung von anderen Resistenzmechanismen bei dieser Spezies, wie z. B. einer verringerten Membranpermeabilität, verdeutlicht.

Bei *Enterobacterales* war OXA-48 wie in den Vorjahren auch 2020 die häufigste nachgewiesene Carbapenemase in Deutschland (siehe Abb. 2). Das Enzym wurde – in 44 Fällen auch in Kombination mit anderen Carbapenemasen – in 417 Isolaten gefunden. Es handelte sich am häufigsten um *K. pneumoniae*-Isolate (n=184), die Carbapenemase wurde aber auch in 101 *E. coli*, 51 *C. freundii*, 38 *E. cloacae*, 14 *K. oxytoca* und 8 weiteren *Enterobacterales*-Spezies gefunden. Nachdem im Vergleich zu 2018 im Vorjahr (2019: n=588) wieder eine leichte Zunahme der Nachweise von OXA-48 zu beobachten war (siehe Abb. 3), sank die Zahl der Nachweise somit im Jahr 2020 erheblich.

Weitere OXA-48-Varianten, wie OXA-244 (n=158), OXA-181 (n=73), OXA-162 (n=41), OXA-232 (n=23), sowie OXA-204 (n=5) wurden ebenfalls nachgewiesen. Hierbei ist vor allem die Zahl der Nachweise von OXA-244 (2019: n=167) bemerkenswert, da diese trotz der deutlich geringeren Zahl von Einsendungen kaum abgenommen hat (siehe Abb. 3). Es ist daher von einer zunehmenden Verbreitung von OXA-244-produzierenden *Enterobacterales* in Deutschland auszugehen. Auch die Zahl der Nachweise von OXA-162 ist auffällig, diese lag im Vorjahr bei lediglich 26, womit eine deutliche Zunahme beobachtet werden konnte.

Die Zahl der Nachweise von KPC-2 sank im Vergleich zu 2019 (n=219) auf 173 Fälle (siehe Abb. 3).

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemaseproduzierenden Isolate
<i>Enterobacterales</i>	3.708	1.567 (42,3 %)
<i>E. coli</i>	726	460 (63,4 %)
<i>K. pneumoniae</i>	1.261	533 (42,3 %)
<i>E. cloacae</i>	629	244 (34,5 %)
<i>K. aerogenes</i>	422	13 (3,5 %)
andere <i>Enterobacterales</i>	670	317 (47,3 %)
<i>P. aeruginosa</i>	1.778	360 (20,2 %)
<i>A. baumannii</i>	346	334 (96,5 %)

Tab. 3 | Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate nach Spezies im Jahr 2020

Neben *K. pneumoniae* (n=75) wurde KPC-2 auch in den Spezies *C. freundii* (n=35), *E. coli* (n=25), *E. cloacae* (n=15) und acht anderen *Enterobacterales*-Spezies nachgewiesen. Abweichend zu den beiden Vorjahren wurde KPC-2 im Jahr 2020 nicht in der Spezies *P. aeruginosa* nachgewiesen.

Bereits das dritte Jahr in Folge wurde die Carbapenemase KPC-3 in 77 Isolaten nachgewiesen, in zwei Fällen in Kombination mit anderen Carbapenemasen. Dies ist angesichts der geringeren Zahl an Einsendungen bemerkenswert. Neben *K. pneumoniae* (n=60) fand sich diese Carbapenemase auch in den Spezies *E. coli* (n=9), *C. freundii* (n=4) und anderen *Enterobacterales*.

Die häufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacterales* ist nach wie vor VIM-1. Das Enzym konnte im Jahr 2020 in 275 Isolaten nachgewiesen werden (siehe Abb. 3). Auffällig ist nach wie vor die Speziesverteilung von VIM-1: Im Gegensatz zu anderen Carbapenemasen findet sich VIM-1 nicht schwerpunktmäßig in *K. pneumoniae* (n=23), sondern häufiger im *E. cloacae*-Komplex (n=106) und im *C. freundii*-Komplex (n=60).

Die zweithäufigste Metallo-Betalaktamase bei *Enterobacterales* stellt NDM-1 dar, die vor allem seit 2012 nachgewiesen wird (siehe Abb. 3). Im Jahr 2020 wurde die Carbapenemase in 247 der untersuchten Isolate nachgewiesen. NDM-1 zeigte sich 2020 weiterhin hauptsächlich bei *K. pneumoniae*

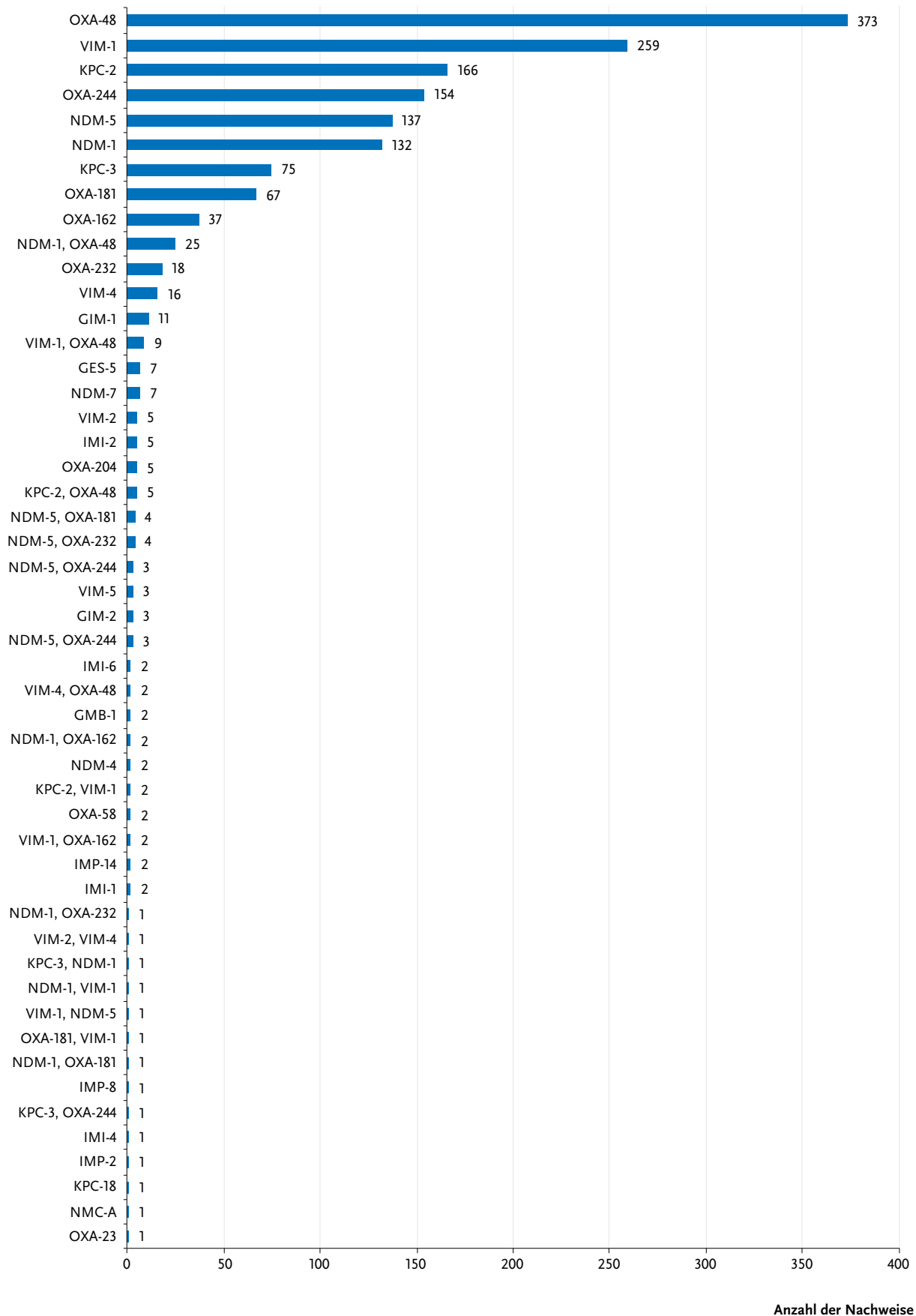


Abb. 2 | Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im Jahr 2020 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen)

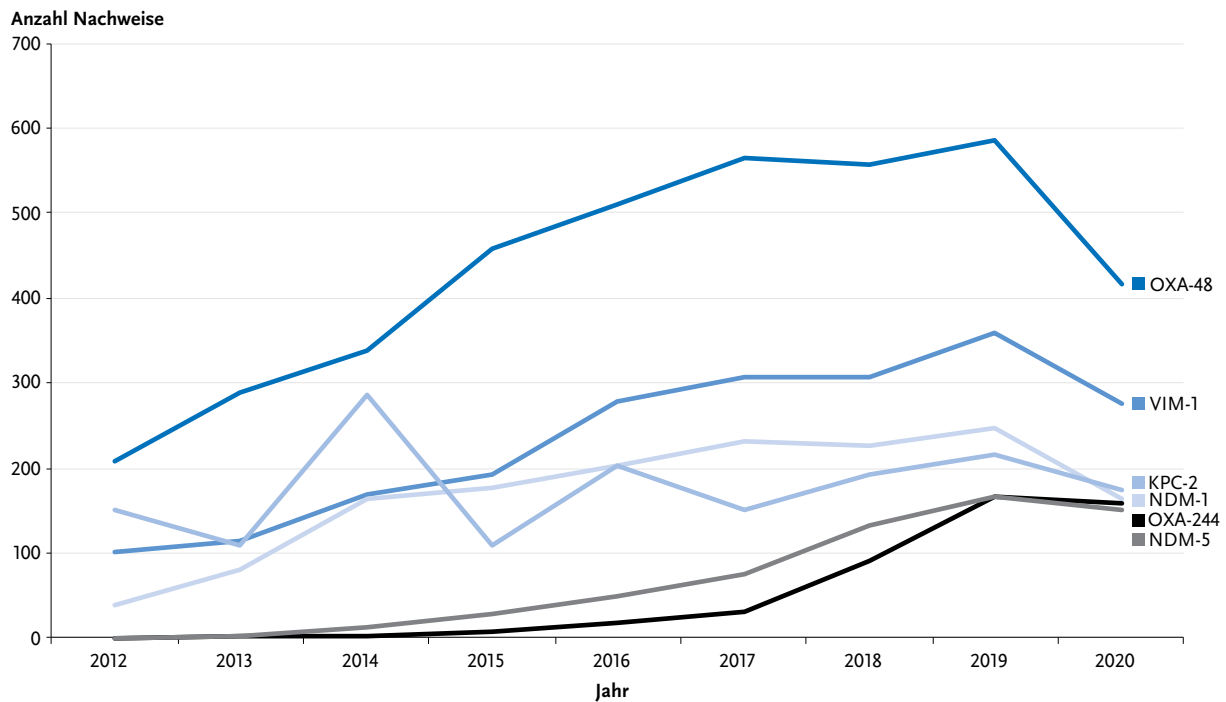


Abb. 3 | Carbapenemasen bei *Enterobacterales* im zeitlichen Verlauf 2012 bis 2020 (Abweichungen zu Abb. 2 ergeben sich durch den Nachweis von mehr als einer Carbapenemase bei einzelnen Isolaten)

($n=94$), bei *C. freundii* ($n=21$) und *E. coli* ($n=21$) sowie in geringerer Zahl bei neun weiteren *Enterobacterales*-Spezies, was die enorme genetische Mobilität des bla_{NDM-1} -Gens widerspiegelt.

NDM-5 wurde im Jahr 2020 in 152 *Enterobacterales*-Isolaten nachgewiesen. Zwar erfolgten im Vorjahr noch 167 Nachweise, in Relation zur gesunkenen Zahl von Einsendungen ist die damit vergleichsweise hohe Zahl von NDM-5-Nachweisen jedoch ein Indiz dafür, dass die seit 2013 beobachtete starke Zunahme dieser Nachweise weiterhin besteht.

Insgesamt konnten durch die detaillierte Diagnostik im NRZ für gramnegative Krankenhauserreger im Berichtszeitraum 31 unterschiedliche Carbapenemasen in *Enterobacterales* nachgewiesen werden, darunter sechs OXA-48-Varianten, vier VIM-Varianten, vier NDM-Varianten, GIM-1, GIM-2, GES-5, NMC-A und die sonst normalerweise in *Acinetobacter* spp. gefundenen Klasse D-Carbapenemasen OXA-23 und OXA-58 (siehe Abb. 2).

Bei *P. aeruginosa* ist die Metallo-Betalaktamase **VIM-2** seit Jahren die mit Abstand am häufigsten

nachgewiesene Carbapenemase; sie fand sich im Jahr 2020 in 245 Isolaten (siehe Abb. 4). Im Vergleich zum Vorjahr ($n=251$) ist dies zwar ein leichter Rückgang, gemessen an der geringeren Zahl von Einsendungen jedoch bemerkenswert.

Andere Carbapenemasen treten in *P. aeruginosa* wesentlich seltener auf, so war die zweithäufigste Carbapenemase im Jahr 2020 die Metallo-Betalaktamase GIM-1 mit lediglich 22 Nachweisen. Insgesamt konnten in der Spezies *P. aeruginosa* sieben verschiedene VIM-Varianten, acht verschiedene IMP-Varianten und die seltenen Metallo-Betalaktamasen FIM-1 ($n=3$) und HMB-1 ($n=1$) nachgewiesen werden.

Bei den untersuchten *A. baumannii*-Isolaten wurden 2020 am häufigsten die Carbapenemasen **OXA-23** ($n=198$), **OXA-72** ($n=94$) und **NDM-1** ($n=8$) nachgewiesen, teils auch in Kombinationen (siehe Abb. 5). Mit geringeren Fallzahlen wurden fünf weitere Carbapenemasen nachgewiesen, beispielsweise OXA-58 oder GES-11. Bei 16 Isolaten fand sich eine Insertion des genetischen Elements IS Aba_1 5' stromaufwärts des intrinsischen bla_{OXA-51} -Gens als wahr-

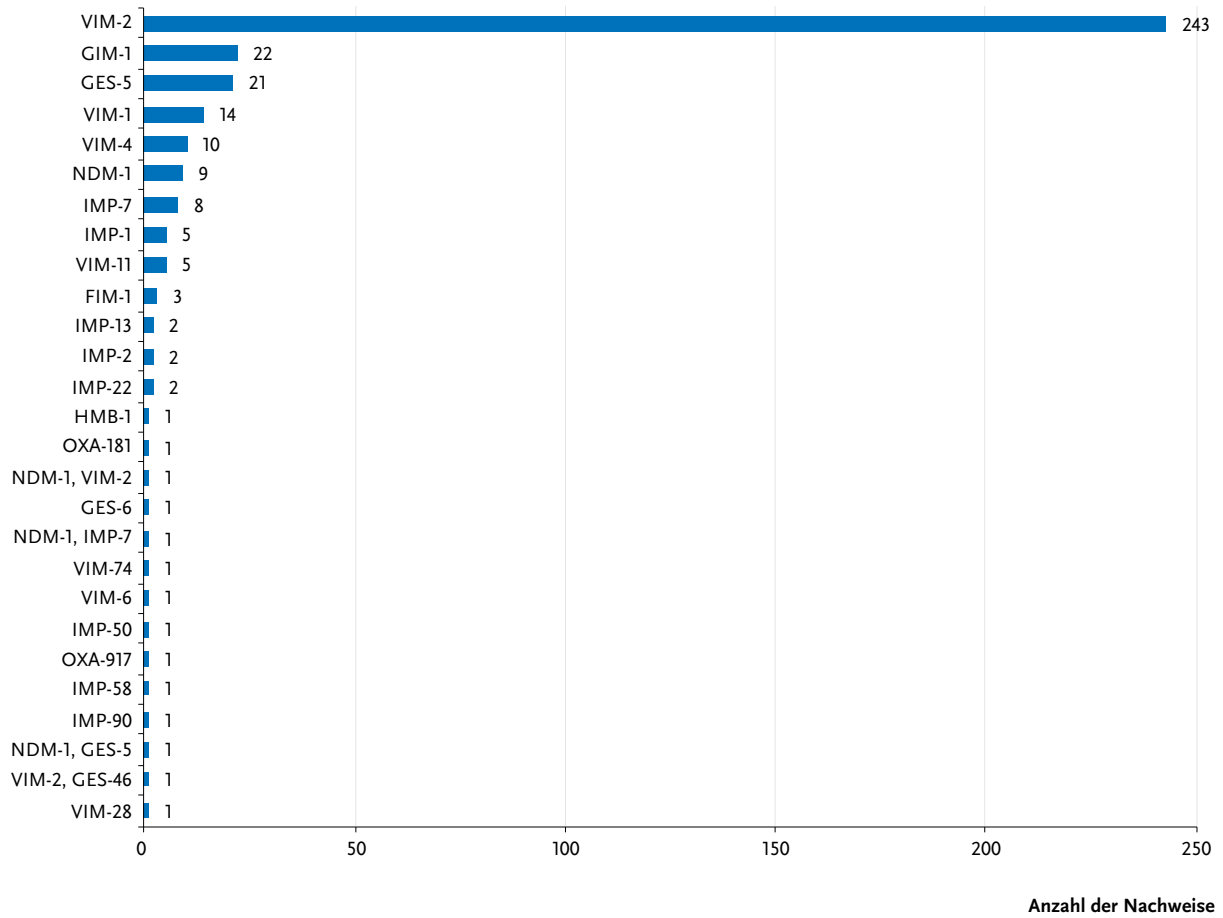


Abb. 4 | Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* im Jahr 2020 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen)

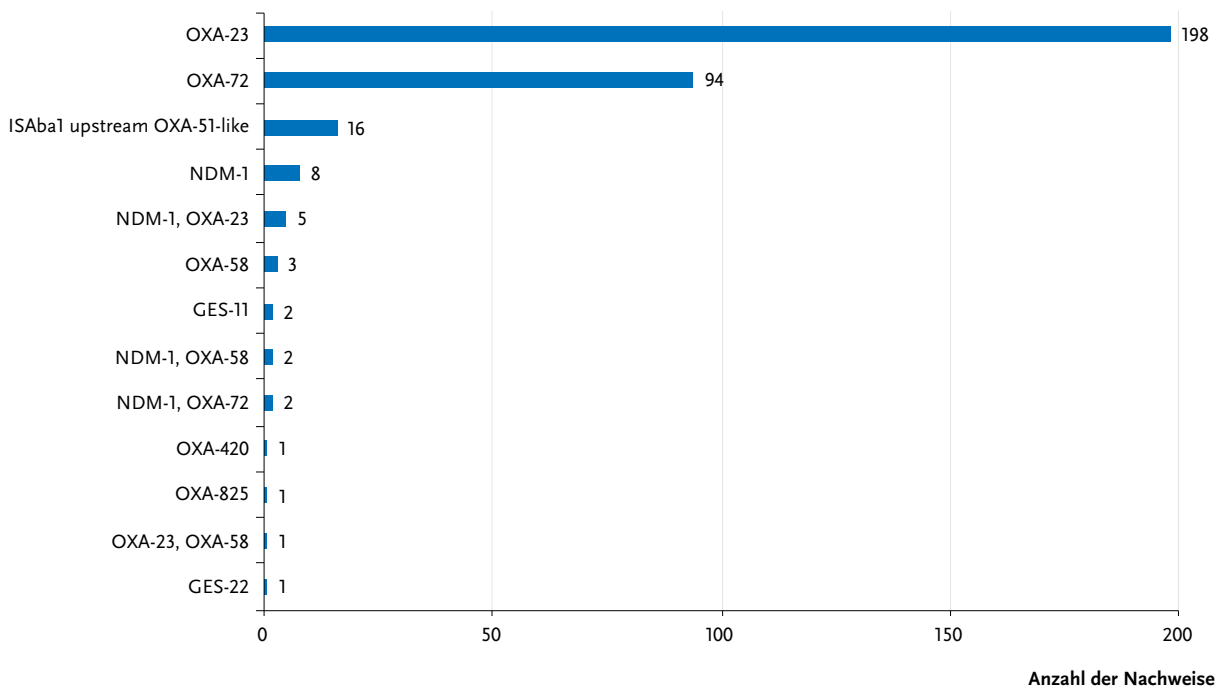


Abb. 5 | Carbapenemasen bei *A. baumannii* im Jahr 2020 (Duplikatisolate wurden aus der Auswertung ausgeschlossen)

scheinlichste Ursache der Carbapenem-Resistenz. Auch bei der Spezies *Acinetobacter pittii* aus der *A. baumannii*-Gruppe konnten im Jahr 2020 Carbapenemasen detektiert werden, nämlich NDM-1 (n=8), OXA-72 (n=8), GIM-1 (n=5), OXA-500 (n=3), OXA-213 (n=2), OXA-255 (n=2), OXA-564 (n=2), IMP-22 (n=1), VIM-4 (n=1) und OXA-832 (n=1).

Seit Jahren beobachtet das NRZ einen deutlichen Anstieg der Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzieren. Wurde 2012 noch bei lediglich fünf Isolaten eine solche Konstellation nachgewiesen, war dies im Jahr 2016 bei bereits 54 Isolaten der Fall. 2020 lag die Zahl nun bei 85 Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase.

Gemessen an der Gesamtzahl der Einsendungen zur Carbapenemase-Detektion hat sich der relative Anteil von Isolaten mit mehr als einer Carbapenemase seitdem in etwa verzehnfacht. Bei *Enterobacteriales* wird am häufigsten die Kombination von OXA-48 oder einer OXA-48-Variante mit Metallo-Betalaktamasen vom Typ VIM oder NDM beobachtet (siehe Abb. 2), bei *A. baumannii* die Kombination OXA-23 und NDM-1 (siehe Abb. 5). Bei *P. aeruginosa* wurden 2020 die Kombinationen NDM-1/VIM-2, NDM-1/GES-5 und VIM-2/GES-46 (jeweils n=1) nachgewiesen (siehe Abb. 4).

Im Jahr 2020 wurden erneut Carbapenemasen das weltweit erste Mal im NRZ nachgewiesen; dies waren die neue Klasse A-Carbapenemase KPC-60 (Genbank MT48241.1), die neuen Metallo-Betalaktamasen GMB-1 (Genbank MT463315.1), IMP-90 (Genbank MW811441.1) und VIM-74 (Genbank MW811442.1) und die neuen OXA-Carbapenemasen OXA-917 (Genbank MT462583.1) und OXA-928 (Genbank MT891151.1). Auch sehr seltene Carbapenemasen wie GIM-2, NMC-A, HMB-1 oder FIM-1 wurden detektiert.

Der plasmidkodierte Colistin-Resistenzmechanismus **MCR-1** wurde im Jahr 2020 in lediglich einem untersuchten Isolat nachgewiesen. Andere MCR-Varianten wurden nicht nachgewiesen. Dies deutet nach wie vor auf eine geringe Prävalenz von plasmidkodierten Colistin-Resistenzmechanismen bei multiresistenten gramnegativen Bakterien im Kontext der Humanmedizin in Deutschland hin.

Zusammenfassung

Erstmals seit seiner Ernennung verzeichnete das NRZ im vergangenen Jahr einen Rückgang der Einsendezahlen, welcher sehr wahrscheinlich auf den Begleiterscheinungen der COVID-19-Pandemie beruht. In *Enterobacteriales* bleibt OXA-48 trotz eines deutlichen Rückgangs im Vergleich zu 2019 die Carbapenemase mit der mit Abstand größten Verbreitung in Deutschland, während in *P. aeruginosa* VIM-2 und in *A. baumannii* OXA-23 weiterhin die am häufigsten nachgewiesenen Carbapenemasen sind. Der in den Vorjahren beobachtete starke Anstieg der Nachweise von NDM-5- und OXA-244-produzierenden *E. coli* setzte sich in Relation zu den gesunkenen Einsendezahlen auch 2020 fort. Die Zahl der Nachweise von Isolaten, die mehr als eine Carbapenemase produzieren, nahm ebenfalls erneut zu.

Literatur

- 1 Link zum Bericht des Bundesministeriums für Gesundheit: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Analyse_Leistungen_Ausgleichszahlungen_2020_Corona-Krise.pdf
- 2 Link zum Bericht im Ärzteblatt: <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Labore-arbeiten-bei-Corona-Tests-am-Anschlag-414090.html>
- 3 Schulte-Fischedick M, Shan Y, Hubacek K: Implications of COVID-19 lockdowns on surface passenger mobility and related CO₂ emission changes in Europe. Appl Energy. 2021 Oct 15;300:117396. doi: 10.1016/j.apenergy.2021.117396

Autorinnen und 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 2020 bis 31. Dezember 2020

Epid Bull 2021;36:4-11 | DOI 10.25646/8900

Interessenkonflikt

Die Autorin und der Autor geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.