

Aktuelle Herausforderungen in Klinik und Praxis:

Multiresistente Gramnegative Erreger (MRGN) mit Carbapenem-Resistenz

Besondere Aktualität hat eine Fortbildung über Carbapenem-resistente Erreger bekommen, zu der das MRE-Netz Rhein-Main im Januar 2015 geladen hatte: Unmittelbar zuvor wurde der Ausbruch mit einem multiresistenten *Acinetobacter baumannii* im Universitätsklinikum Kiel mit bis dato zwölf verstorbenen Patienten bekannt.

Weltweit erstmals beschriebener plasmid-vermittelter Ausbruch mit verschiedenen Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Resistenz – mit lebensmittelbedingter Verbreitung

Prof. Dr. med. Constanze Wendt berichtete von einem Ausbruch mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien in einer Klinik in Südhessen, dessen Aufklärung nahezu kriminalistische Fähigkeiten erforderte [1, 2] (siehe dazu auch den Beitrag in dieser Ausgabe „Ausbruch von KPC-2 produzierenden multiresistenten Bakterien in einer Klinik in Südhessen“ auf Seite 196). Von Oktober 2013 bis September 2014, dem Ende des Ausbruchs, waren KPC-2-produzierende Enterobacteriaceae bei insgesamt 132 Patienten dieser Klinik nachgewiesen worden (Abbildung 1).

Im Rahmen einer ersten Risikoanalyse konnten medizinische Maßnahmen wie Operationen, Endoskopien oder Intensivtherapien als ursächlich ausgeschlossen werden, weshalb unter dem Verdacht einer Kontaktinfektion zunächst strenge Isolations- und Hygienemaßnahmen eingeleitet wurden. Als dennoch periodisch weitere Fälle auf allen Stationen auftraten, wurde der Verdacht auf eine intermittierend streuende Quelle im Krankenhaus geäußert und die Küche als wahrscheinlichste Quelle identifiziert – und durch umfangreiche Untersuchungen bestätigt. Dieser Ausbruch war in vielerlei Hinsicht bemerkenswert und ungewöhnlich: Es war ein über Plasmid vermittelter Multi-

spezies-Ausbruch mit KPC-2-produzierenden Enterobakterien (insgesamt neun verschiedene Erreger), verursacht durch eine Ausbreitung über Nahrungsmittel. Eine Ausbreitung eines KPC-Plasmids über sekundär kontaminierte Lebensmittel aus einem Umwelt-/Abwasserreservoir war bisher nicht beschrieben.

Gefahr (nicht nur) auf der Intensivstation“ – *Acinetobacter baumannii*

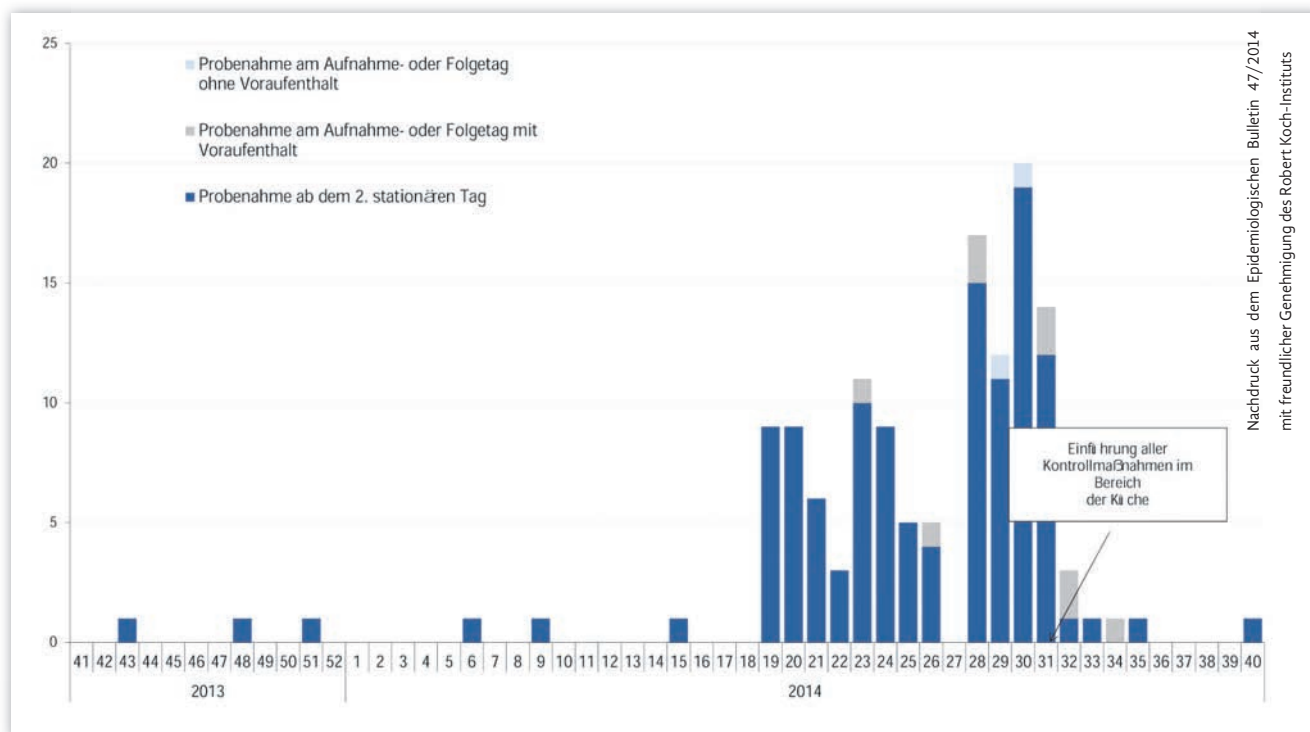
Acinetobacter baumannii, ein multiresistentes gramnegatives Bakterium (MRGN), verursachte im Universitätsklinikum Kiel einen Ausbruch mit schweren Erkrankungen. Bereits im Sommer 2014 hatte das Robert Koch-Institut im Epidemiologischen Bulletin über „*Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial“ berichtet [3]. Weltweit werden ca. 9 Prozent aller bakteriellen Infektionen auf Intensivstationen durch *Acinetobacter* Spezies (spp.) verursacht, in Deutschland sind etwa 2 Prozent der Pneumonien auf Intensivstationen durch *Acinetobacter* spp. bedingt. In vielen tropischen und subtropischen sowie trocken-warmen Gebieten ist *A. baumannii* der wichtigste Keim auf Intensivstationen. Deswegen sollte die Reiseanamnese beachtet werden.

Eigentlich stimmt der Name „*Acinetobacter*“, der „Unbewegliche“, nicht mehr. Denn heute weiß man, dass er sich entlang von feuchten Oberflächen rasch bewegen kann, berichtete Dr. med. Stephan Göttig, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universitätsklinik Frankfurt. Er erforscht in der neu geschaffenen Forschergruppe 2251 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) „*Acinetobacter baumannii*: Adaptation und Persistenz“ die Eigenschaften der Erregergattung und seines wichtigsten Vertreters *A. baumannii*.

Die zunehmende Resistenz der *Acinetobacter*-Erreger gegenüber Penicillinen,

Cephalosporinen, Fluorchinolonen und auch gegen Carbapeneme (4MRGN nach der Definition der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, KRINKO) ist in vielen Ländern Südeuropas (Abbildung 2) und des Nahen und Fernen Ostens ein schwerwiegendes Problem. Auch in deutschen Krankenhäusern hat sich der Anteil Carbapenem-resistenter *A. baumannii*-Stämme zwischen 2008 und 2012 von 4,8 Prozent auf 9,3 Prozent nahezu verdoppelt. Die Ursache der Carbapenem-Resistenz ist bei mehr als 95 Prozent der *A. baumannii* die Bildung einer Carbapenemase, wobei *A. baumannii* verschiedene OXA- aber auch NDM-Carbapenemasen bilden können. Diese können sowohl chromosomal, aber auch auf Plasmiden kodiert sein und somit auch plasmid-vermittelt an andere Spezies weitergegeben werden. Weltweit ist die OXA-23-Carbapenemase bei *A. baumannii* am häufigsten vertreten (ca. 80 Prozent der multiresistenten *A. baumannii*) [3]. Mittlerweile kommen auch in Deutschland sogenannte panresistente *Acinetobacter baumannii* Stämme vor, die gegen alle klinisch eingesetzten Antibiotika resistent sind [4].

Angesichts der Tatsache, dass in den nächsten Jahren keine neuen Antibiotika gegen multiresistente gramnegative Erreger wie auch die Carbapenem-resistenten *A. baumannii*-Stämme zu erwarten sind, erforscht die DFG-Forschergruppe in einem interdisziplinären Ansatz unter Nutzung modernster genetischer Verfahren derzeit die Mechanismen, die die Pathogenität, Überlebensfähigkeit und Resistenz dieser Erreger bedingen. Wird beispielsweise das für *Acinetobacter baumannii* essentielle Adhäsionsmolekül Ata (*Acinetobacter* trimerer Autotransporter) gehemmt, kann sich das Bakterium während einer Infektion nicht mehr bzw. nur noch eingeschränkt an Wirtszellen anheften. Die Entwicklung von „Anti-Liganden“ gegen *A. baumannii* könnte in Zukunft ei-



Nachdruck aus dem Epidemiologischen Bulletin 47/2014 mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch-Instituts

Abbildung 1: Epidemische Kurve für 133 Patienten mit Kolonisation oder Infektion durch verschiedene Spezies Carbapenem-resistenter Enterobacteriaceae, nach Datum des Erstnachweises und Voraufenthalten, Südheßischer KPC-2-Ausbruch, 1. Oktober 2013 bis 30. September 2014

ne wegweisende Alternative zu Antibiotika werden.

Bislang ist die Bedeutung sporadischer Nachweise von *A. baumannii* in der Bevölkerung außerhalb des Krankenhauses unklar, im Krankenhaus jedoch ist *A. baumannii* ein gefürchteter Erreger, insbesondere wenn er Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika einschließlich der Carbapeneme entwickelt. Die Übertragung von *A. baumannii* erfolgt in der Regel über direkten und indirekten Kontakt, also Hände des Personals und Oberflächen. In der Ausbruchsdatenbank des NRZ für Krankenhausinfektionen sind weltweit mehr als 200 Beschreibungen von Ausbrüchen mit *Acinetobacter baumannii*, zumeist auf Intensivstationen, dokumentiert.

Das Übertragungspotenzial von *A. baumannii* in Krankenhäusern ist deutlich höher als bei MRSA. Dies kann auf seine enorme Umweltresistenz und Überlebensfähigkeit nach Austrocknung bei gleichzeitiger Fähigkeit zur Biofilmbildung zurückgeführt werden. Der Erreger kann über Wochen in trockener Umgebung überleben, zum Beispiel auf Tastaturen medizinischer Geräte, auf Stationstelefonen und verschiedenen Oberflächen in Patientenzimmern. Dies unterstreicht die

Bedeutung der Reinigung und Desinfektion sowie von Isolationsmaßnahmen – nicht nur im Ausbruchsfall. Darüber hinaus kann er im feuchten Milieu Biofilme bilden und sich lange unerkannt im klinischen Umfeld halten. Diese Eigenschaften gepaart mit der zunehmenden Antibiotikaresistenz machen *Acinetobacter* spp. zu gefürchteten Krankenhauskeimen auf Intensivstationen. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikum Frankfurt am Main hat als Reaktion auf den Ausbruch in Kiel die eigenen mikrobiologischen und krankenhaushygienischen Erfahrungen mit diesem Erreger als Informationsblatt auf seiner Website eingestellt (<http://www.kgu.de/presse/pressemitteilungen/article/2015/02/06/frankfurter-strategie-zur-eindaemmung-multiresistenter-erreger-im-krankenhaus.html>).

Carbapenemresistente Erreger – auch in Deutschland zu Hause

Anhand aktueller Daten der Europäischen Gesundheitsbehörde ECDC zeigte Prof. Dr. med. Ursel Heudorf, Vorsitzende des MRE-Netztes Rhein-Main, dass multiresistente gramnegative Erreger wie *E. coli*,

Klebsiellen, *Pseudomonaden*, *Acinetobacter* spp. und insbesondere *A. baumannii* in den vergangenen Jahren in vielen Ländern, insbesondere in Süd- und Südost-Europa zunehmen [5], siehe Abbildung 2. Im Rahmen der in Hessen geltenden Meldepflicht wurden dem Frankfurter Gesundheitsamt von April 2012 bis Ende 2014 insgesamt 624 Nachweise mit Carbapenem-Resistenz gemeldet, davon 41 Prozent *Pseudomonas aeruginosa*, 20 Prozent *A. baumannii*, 18 Prozent *K. pneumoniae*, 8 Prozent *E. coli* und 9 Prozent *Enterobacter* spp. Es handelte sich bei Dreiviertel der Nachweise um Kolonisationen, ein Viertel betrafen Infektionen. Im ersten Jahr hatten etwa 40 Prozent dieser Patienten ihren Wohnsitz in Frankfurt, etwa 40 Prozent kamen aus anderen Teilen Deutschlands und „nur“ 10 Prozent aus dem Ausland. Zwei Drittel der Patienten berichteten über einen Krankenhausaufenthalt in den vorausgegangenen sechs Monaten, etwa ein Viertel hatte über eine Auslandsreise berichtet und 13 Prozent hatten in einem ausländischen Krankenhaus gelegen. Eine Ausnahme bildeten jedoch die Patienten mit *A. baumannii*: 40 Prozent

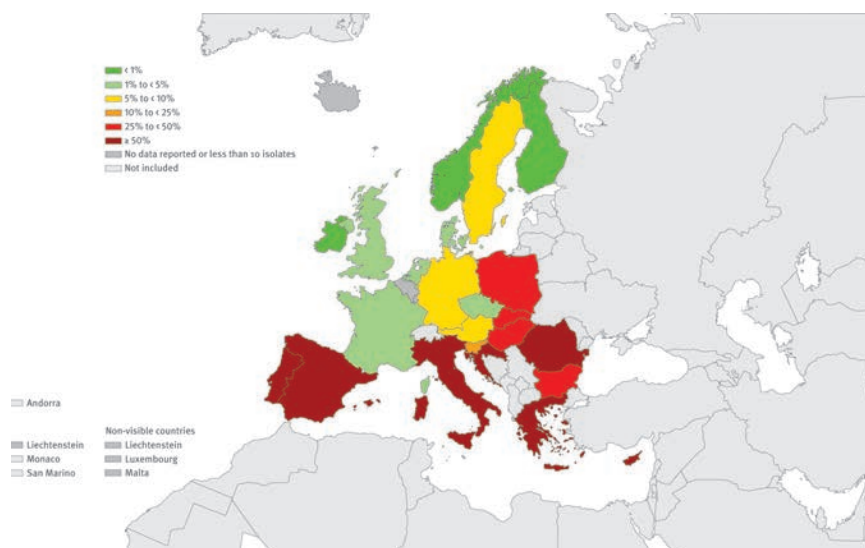


Abbildung 2: Acinetobacter spp. Anteil (%) invasiver Isolate mit kombinierter Resistenz gegen Fluorchinolone, Aminoglycoside und Carbapeneme, nach Land (EU/EEA, 2013)

Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014, Seite 48

dieser Patienten waren zuvor in einem ausländischen Krankenhaus behandelt worden und 21 Prozent hatten ihren Wohnsitz im Ausland, oft im Nahen Osten oder Russland [6]. Diese Verteilung hat sich in den folgenden Jahren bestätigt. Dies zeigt, dass Auslandsreisen und Krankenhausaufenthalte im Ausland zwar wichtige und richtige Kriterien für ein frühzeitiges Screening im Krankenhaus sind, dass aber damit nur ein kleiner Teil der Patienten mit Carbapenem-resistenten Erregern identifiziert werden kann. Um Screening gezielt einsetzen zu

können, gilt es, weitere Risikofaktoren zu erforschen.

Im Rahmen der Meldepflicht wurden dem Frankfurter Gesundheitsamt Erreger mit Carbapenem-Resistenz aus allen Frankfurter Kliniken und auch aus ambulanten Einrichtungen gemeldet, d.h. das Problem Carbapenem-resistenter Erreger beschränkt sich nicht auf einige wenige Kliniken der Maximalversorgung, sondern ist bereits in Deutschland angekommen. Eine klinik- bzw. einrichtungsbezogene Aus- und Bewertung ist notwendig, da durch eine Bewertungsbeschränkung auf Personen mit Wohnsitz Frankfurt mehr

als die Hälfte der in den Frankfurter Kliniken behandelten Patienten mit Carbapenem-resistenten Erregern nicht berücksichtigt worden wäre. Diese tragen aber zur Krankheitslast in den Einrichtungen bei und bedingen einen hohen Aufwand an zusätzlichen Hygiene- und Isolationsmaßnahmen [7]. Gemeldet wurde ein breites Spektrum der Erreger mit einer Vielzahl verschiedener Carbapenemasen. Es gab zwar Häufungen von Kolonisationen mit maximal vier Personen. Größere Ausbrüche mit Infektionen konnten durch die ergriffenen Hygienemaßnahmen offenbar erfolgreich verhütet werden. Dass dies weiter so bleibt und dass die Aufmerksamkeit für diese Problemerkereger weiter gesteigert wird, dazu will das MRE-Netz Rhein-Main mit seiner Arbeit und seinen Fortbildungen beitragen (weitere Informationen im Internet: www.mre-rhein-main.de)

**Prof. Dr. med.
Ursel Heudorf**

MRE-Netz
Rhein-Main
Gesundheitsamt
Frankfurt
Breite Gasse 28,



Foto: privat

60313 Frankfurt
E-Mail: ursel.heudorf@stadt-frankfurt.de

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website www.laekh.de unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.



MRGN Multiresistente gramnegative Erreger Informationen für Patienten und Angehörige

Unter MRGN werden Darmbakterien (Enterobakterien wie E. coli, Klebsiellen, Enterobacter spp, Citrobacter etc.) und Non-Fermenter wie Acinetobacter baumannii und Pseudomonas aeruginosa mit Resistenzen gegen drei bzw. vier Antibiotikagruppen zusammengefasst. MRGN sind keine obligaten Infektionserreger, sie kommen auch lediglich als Besiedlung unerkannt vor.

Das MRE-Netz Rhein-Main hat einen Flyer für Patienten und Angehörige erstellt, in dem so verständlich wie möglich folgende Fragen beantwortet werden:

- Was bedeutet MRGN?
- Wann wird's gefährlich?
- Wann soll behandelt werden?
- Darauf müssen Sie sich als MRGN-Patient einstellen

- Im Krankenhaus
- In Altenpflege- Wohn- und Behindertenheimen
- Zu Hause
- Wie erwirbt man die MRGN-Bakterien?
- Wie werden MRGN übertragen?

Die Flyer sind in verschiedenen Sprachen verfügbar: Deutsch, Türkisch, Russisch, Polnisch und Englisch. Und können von der Homepage des Netzwerks heruntergeladen werden: http://www.mre-rhein-main.de/hintergrund_mrgn.php

Literatur zum Artikel:

Aktuelle Herausforderungen in Klinik und Praxis:

Multiresistente Gramnegative Erreger (MRGN) mit Carbapenem-Resistenz

von Ursel Heudorf

1. Carstens et al. Plasmid-vermittelter Multispezies-Ausbruch mit Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae*. Epidemiologisches Bulletin 24.11.2014 47/2014 455–459. www.rki.de
2. Kaase M, Hauri A. Häufung von KPC-2 produzierenden Stämmen verschiedener *Enterobacteriaceae*-Spezies in Hessen. Epidemiologisches Bulletin 16.06.2014 24/2014, S. 201–203. www.rki.de
3. Pfeifer Y und Wilharm G. *Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial. Epidemiologisches Bulletin 12.08.2014 32/2014 295–299. www.rki.de
4. Göttig S, Gruber TM, Higgins PG, Wachsmuth M, Seifert H, Kempf VA. Detection of pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Germany. J Antimicrob Chemother (2014) 69:2578–9.
5. European centre for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205
6. Kleinkauf N, Hausemann A, Kempf VAJ, Gottschalk R, Heudorf U. Burden of carbapenem-resistant organisms in the Frankfurt/Main Metropolitan Area in Germany 2012/2013 – first results and experiences after the introduction of legally mandated reporting. BMC infectious diseases (2014) 14: 446–453
7. KRINKO Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut (RKI) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl 2012; 55:1311–1354