

Schlüsselwörter

Surveillance
Multiresistente
gramnegative Erreger
Carbapenemase
Carbapenem
Epidemiologie
Meldepflicht

Keywords

Surveillance
Multidrug-resistant
gram-negative bacteria
Carbapenemase
Carbapenem
Epidemiology
Mandatory notification

Anja M. Hauri^{1*}, Martin Kaase², Klaus-Peter Hunfeld³,
Petra Heinmüller¹, Can Imirzalioglu⁴, Thomas A. Wichelhaus⁵,
Ursel Heudorf⁶, Jörg Bremer⁷, Angela Wirtz⁸

- 1 Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG), Wolf-ramstr. 33, 35683 Dillenburg
- 2 Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstr. 150, 44801 Bochum
- 3 Zentralinstitut für Labormedizin, Mikrobiologie & Krankenhaushygiene, Krankenhaus Nord-west, Steinbacher Hohl 2–26, 60488 Frankfurt am Main
- 4 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Justus-Liebig Universität Gießen und Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Gießen-Marburg-Langen, Campus Gießen, Gießen, Schubertstr. 81, 35392 Gießen
- 5 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main
- 6 Gesundheitsamt Frankfurt, Breite Gasse 28, 60313 Frankfurt am Main
- 7 Gesundheitsamt Gießen, Riversplatz 1–9, 35394 Gießen
- 8 Hessisches Sozialministerium, Dostojewskistraße 4, 65187 Wiesbaden

Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger: eine Public Health-Priorität?

Mandatory notification of carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a public health priority?

Zusammenfassung

Hintergrund: Carbapeneme sind wichtige Antibiotika für die Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger. In Hessen wurde mit einer Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht vom 29. November 2011 eine Meldepflicht für den Nachweis gramnegativer Erreger mit erworbener Carbapenem-Resistenz eingeführt. Nachdem zunächst Meldekriterien anhand differenzierter phänotypischer Resistenzen definiert wurden, wurde im April 2013 die Verwendung der 4MRGN-Klassifizierung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut zur Definition meldepflichtiger Tatbestände eingeführt. Damit sind nur Isolate meldepflichtig, welche gegen die vier Antibiotikagruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone resistent sind. Gleichzeitig erfolgte eine Einschränkung für 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* auf Nachweise aus Blut und Liquor.

Methode: Wir werteten Meldedaten vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 aus, die den aktuellen Meldekriterien vom April 2013 entsprechen.

Ergebnisse: Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden 876 Meldungen übermittelt, die den neuen Meldekriterien entsprechen. Hiervon betrafen 22 % (193) *Klebsiella pneumoniae*, 21 % (185) *Acinetobacter baumannii*-Komplex, 14 % (125) *Citrobacter* spp., 14 % (124) *Escherichia coli*, 12 % (104) *Enterobacter* spp., 7 % (62) *P. aeruginosa* und 4,6 % (40) *Klebsiella oxytoca*. Die 876 Meldungen betrafen 685 Patienten und 784 Erstmeldungen einer Spezies für einen Patienten. In 419 (48 %) Isolaten erfolgte der Nachweis einer Carbapenemase. **Schlussfolgerung:** Carbapenem-resistente gramnegative Erreger werden als Public Health-Bedrohung betrachtet. Sie sollten daher auch bei der Auswahl meldepflichtiger Tatbestände eine hohe Priorität erhalten. Aufgrund des großen Zeitaufwandes für die Bearbeitung der 4MRGN-Meldungen und der Notwendigkeit für weitere, sich aus der Meldepflicht ergebender Aktivitäten der Gesundheitsämter gemäß § 23 IfSG ist bei Einführung einer bundesweiten Meldepflicht eine entsprechende Kompensation in Form einer Reduktion bereits bestehender Meldepflichttatbestände unerlässlich. Hyg Med 2015; 40 [1/2]: 26–35

*Korrespondierende Autorin

Dr. Anja Hauri, MSc (Epi)
Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt
im Gesundheitswesen
Wolfframstraße 33
D-35683 Dillenburg
E-Mail anja.hauri@hlpug.hessen.de

Summary

Background: Carbapenems are important therapeutic agents for treating infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. In November 2011, identification of gram-negative bacteria with acquired carbapenem resistance became notifiable in Hesse, Germany. Notification requirements were first based on results of antimicrobial susceptibility testing. Since April 2013 the definition of multidrug-resistance by the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch-Institut was used. Only the so called 4MRGN isolates, which are resistant to the four major antibiotic classes acylureidopenicillins, third- and fourth-generation cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolone are notifiable. At the same time notification requirements for *Pseudomonas aeruginosa* were restricted to isolates from blood and cerebrospinal liquid. **Methods:** We analyzed notifications received from 1 January 2012 through 30 September 2014, which fulfill the current notification requirements as of April 2013.

Results: Between 1 January 2012 and 30 September 2014, 876 4MRGN were reported. Of these, 22 % (193) were *Klebsiella pneumoniae*, 21 % (185) *Acinetobacter baumannii* complex, 14 % (125) *Citrobacter* spp., 14 % (124) *Escherichia coli*, 12 % (104) *Enterobacter* spp., 7 % (62) *P. aeruginosa* and 4,6% (40) *Klebsiella oxytoca*. The 876 notifications were linked to 685 patients and 784 first notifications of a 4MRGN species for any given patient. 419 (48 %) isolates were reported to harbor a carbapenemase.

Conclusion: 4MRGN are considered a threat to public health and therefore should be given high priority in the selection of notifiable conditions, e.g. notifiable pathogens. Reporting of 4MRGN is time-consuming and mandatory notification was introduced in Hesse although available resources are very scarce. At a national level, the introduction of mandatory notification for 4MRGN should be compensated by a corresponding reduction of already existing reporting requirements.

Einleitung

Carbapeneme sind wichtige Antibiotika für die Behandlung multiresistenter gramnegativer Erreger [1]. Eine Carbapenem-Resistenz kann unterschiedliche Ursachen

haben. Die derzeit bedeutendste Entwicklung ist dabei die weltweite Ausbreitung bestimmter Carbapenemasen. Die Gene für Carbapenemasen liegen fast immer auf Plasmiden, die zwischen Bakterien ausgetauscht werden können. Sie wurden insbesondere in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* beschrieben [2]. Carbapenemasen sind bakterielle Enzyme, die zu den Betalaktamase gehören und in der Lage sind, Carbapeneme und andere Betalaktame zu hydrolysieren. Ihre weltweite Ausbreitung wird als Bedrohung für die Gesundheitsversorgung bezeichnet [2–4].

In 2011 veröffentlichte das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zwei Berichte zur Ausbreitung Carbapenemase-produzierender *Enterobacteriaceae* (CPE), in denen die Einführung einer Meldepflicht an den Öffentlichen Gesundheitsdienst für CPE empfohlen wurde [5, 6]. Eine Meldepflicht trägt bei zur Beschreibung der Epidemiologie Carbapenem-resistenter gramnegativer Erreger und der Initiierung von Maßnahmen [7].

Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (CRGN) sind nicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig [8]. Das

IfSG ermächtigt jedoch die Länder, die Meldepflichten nach §6 oder §7 durch eine Rechtsverordnung zu erweitern. In Hessen wurde mit einer Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht vom 29. November 2011 festgelegt, dass zusätzlich zu den in § 7 IfSG aufgeführten Krankheitserregern der Nachweis gramnegativer Erreger mit erworbener Carbapenem-Resistenz, wie beispielweise *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* oder *A. baumannii*, namentlich zu melden ist [9]. Für die durch Rechtsverordnung begründeten Meldepflichten gelten in vollem Umfang die §§ 8 ff. des IfSG, in denen die zur Meldung verpflichteten Personen und die Inhalte der Meldung definiert werden.

Durch die Einführung der Meldepflicht in Hessen sollte ein Beitrag zur Vermeidung von Übertragungen innerhalb und zwischen Einrichtungen des Gesundheitswesens geleistet werden, Ausbrüche und Quellen/Orte von Übertragungen identifiziert und die Epidemiologie besser beschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse der nahezu ersten drei Jahre (Zeitraum 2012–2014) nach Einführung der Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger in Hessen.

1. Resistenz- und Materialkriterien

a) Jeder molekularbiologische Nachweis einer Carbapenemase bei gramnegativen Erregern aus allen Patientenmaterialien

- Der Carbapenemase-Typ (z. B. KPC-2, OXA-48, VIM-1, NDM-1) ist bei der Meldung anzugeben bzw. ggf. nachzumelden.
- Molekularbiologische Nachweise von Carbapenemase-Determinanten sind auch zu melden, wenn bereits eine Meldung aufgrund des Resistenzmusters (siehe Punkt 1b) erfolgte.
- Nachweise von Stämmen mit molekularbiologischem Nachweis einer Carbapenemase-Determinante sind auch dann zu melden, wenn die Definitionen für 3MRGN oder 4MRGN der KRINKO nicht erfüllt sind.

b) Phänotypische Resistenznachweise (Kultur mit Antibiogramm)

- Nachweis aus Blut und Liquor von 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa*.
- Nachweise aus allen Patientenmaterialien von 4MRGN *Enterobacteriaceae*.
- Nachweise aus allen Patientenmaterialien von 4MRGN *Acinetobacter baumannii*-Komplex.

Es gelten die Definitionen der KRINKO!

2. Zeitkriterien

a) Nachweise aus Blut und Liquor

- Nachweise aus Blut und Liquor eines 4MRGN-Phänotyps von *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* oder *Acinetobacter baumannii*-Komplex sind immer zu melden, unabhängig von vorausgegangenen Meldungen aus anderen Materialien.

b) Bei Nachweisen aus allen anderen Materialien

- Im Zusammenhang mit stationären Aufenthalten ist der Erstnachweis während des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes zu melden.
- Bei ambulanten Behandlungen meldet das Labor den Erstnachweis.

Kasten 1: An das Gesundheitsamt zu meldende Tatbestände (Meldekriterien).

Methoden

Meldekriterien

Im März 2012 wurden in einem Erlass des Hessischen Ministeriums für Soziales und Integration (HSMI) die zu meldenden Tatbestände und Inhalte präzisiert. Entsprechend diesem Erlass waren namentlich zu melden jeder molekularbiologische Nachweis einer Carbapenemase bei gramnegativen Erregern und definierte phänotypische Resistenznachweise (Kultur mit Antibiogramm). So war z. B. der Nachweis

von *P. aeruginosa* bei Vorliegen einer Resistenz gegen die drei Antibiotika Imipenem, Meropenem und Ceftazidim zu melden, der Nachweis von *A. baumannii*-Komplex jedoch bei Vorliegen einer Resistenz gegen Imipenem oder Meropenem, während die alleinige Resistenz gegenüber Ertapenem bei *A. baumannii* nicht zu melden war. Nicht zu melden waren Spezies mit intrinsischer Carbapenem-Resistenz (z.B. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Chryseobacterium indologenes*, *Burkholderia cepacia*). 67 % der anhand dieser

Kriterien bis April 2013 erfolgten Meldungen betrafen Nachweise von multiresistenten *P. aeruginosa* [10].

Im Oktober 2012 veröffentlichte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen [11]. Diese Empfehlungen enthalten auch eine Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen aufgrund ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften. Diese Veröffentlichung der KRINKO, die Änderungen des IfSG im Frühjahr 2013 sowie die im ersten Jahr der Meldepflicht gewonnenen Erfahrungen führten zu einer Überarbeitung der Meldekriterien. Die überarbeiteten Meldekriterien traten im April 2013 in Kraft (Kasten 1). Wesentliche Änderungen sind, neben der Verwendung der 4MRGN-Klassifizierung der KRINKO, die Einschränkung auf Nachweise von 4MRGN *P. aeruginosa* aus Blut und Liquor sowie die Einführung von Zeitkriterien (Kasten 1).

Übermittlung von Meldungen an die Landesstelle

Gemäß § 11 IfSG erfolgt die Übermittlung der Meldung an die zuständige Landesstelle (in Hessen das Hessische Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (HLPUG)) durch das für die Hauptwohnung, bei mehreren Wohnungen das für den gewöhnlichen Aufenthaltsort des Betroffenen zuständige Gesundheitsamt. Liegt die Hauptwohnung oder der gewöhnliche Aufenthaltsort der betroffenen Person im Bereich eines anderen Gesundheitsamtes, so hat das unterrichtete Gesundheitsamt das für die Hauptwohnung oder den gewöhnlichen Aufenthaltsort zuständige Gesundheitsamt unverzüglich zu benachrichtigen (§ 9 Abs. 3 IfSG). Diese Regelungen ermöglichen die Zusammenführung der Informationen mehrerer Meldungen eines Patienten und die Berechnung bevölkerungsbezogener Inzidenzen. Um ein vollständigeres Bild des Auftretens Carbapenem-resistenter gramnegativer Erreger in Hessen zu erhalten, sieht der Erlass des HSMI zusätzlich eine Übermittlung der Meldungen von Personen vor, die ihre Hauptwohnung außerhalb Hessens haben aber in hessischen Krankenhäusern diagnostiziert wurden. Hier erfolgt die Übermittlung an das HLPUG durch das Gesundheitsamt, an das die Meldung erfolgte.

Gesundheitsamt	AZ				
Falls abweichend GA des Wohnortes	AZ				
Ermittlungsbogen für Meldungen Carbapenem-resistenter gramnegativer Erreger					
Patienten-Name Vorname					
Geb. Datum: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Geschlecht: männl. <input type="checkbox"/> weibl. <input type="checkbox"/>				
<input type="text"/> Tag <input type="text"/> Monat <input type="text"/> Jahr	Verstorben: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> verstorben am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>				
Krankenhaus / Einrichtung/Ambulanz Ggf. Stempel	<table border="1"> <tr><td>Station</td></tr> <tr><td>Behand. Ärztin/Arzt</td></tr> <tr><td>Tel.: Fax:</td></tr> <tr><td>Datum Unterschrift</td></tr> </table>	Station	Behand. Ärztin/Arzt	Tel.: Fax:	Datum Unterschrift
Station					
Behand. Ärztin/Arzt					
Tel.: Fax:					
Datum Unterschrift					
Inhalte der doppelt umrandeten Abschnitte werden nicht an das HLPUG weitergeleitet!					
Aktueller stationärer Aufenthalt? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Wenn ja, stationäre Aufnahme am <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>				
Kolonisation: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Wenn ja, Nachweis in:	Urin <input type="checkbox"/> Stuhl/Analabstrich <input type="checkbox"/> Trachealsekret/Abstrich <input type="checkbox"/> Wunde <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/> :.....				
Infektion: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Wenn ja, Tag des Beginns der Erkrankung: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (Tag/Monat/Jahr)	Nachweis in: Urin <input type="checkbox"/> Blut <input type="checkbox"/> Trachealsekret/Abstrich <input type="checkbox"/> Wunde <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/> :.....				
Ist der Patient Teil eines bekannten Ausbruchs? Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>					
Wohnort des Patienten: Eigener Haushalt <input type="checkbox"/> Altenpflegeheim <input type="checkbox"/> Sonstiges <input type="checkbox"/>					
Aufenthalte außerhalb Deutschlands während der letzten 12 Monate? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Wenn ja:					
Land (z.B. Reiseland, ständiger Wohnsitz)	Beginn (Monat/Jahr)				
Dauer (in Tagen)	Erfolgte eine medizinische Behandlung? (Nein/Ja) Wenn ja, welche?				
Frühere Krankenhausaufenthalte während der letzten 6 Monate: Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Wenn ja:					
Name der Einrichtung	Datum der Aufnahme				
Maßnahmen im Krankenhaus während des aktuellen Aufenthaltes					
War bei dem Patienten der Nachweis eines CRGN-Erregers bei Aufnahme bekannt? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>					
Wenn ja, welcher?					
War/ist der Patient isoliert? Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>	Wenn ja, ab wann? <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (Tag/Monat/Jahr)				
Wie war/ist der Patient isoliert? Einzelzimmer <input type="checkbox"/> Kohortenisolierung <input type="checkbox"/>					
Gab es/gibt es Kontaktpatienten im Patientenzimmer?	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>				
Falls ja, wurden/werden Kontaktpatienten gescreent?	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>				
Falls ja, wurden/werden Kontaktpatienten isoliert?	Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>				
Stand: 4.4.2013					

Abbildung 1: Ermittlungsbogen.

Tabelle 1: Beschreibung der 4MRGN-Meldungen nach Spezies, Hessen, 1. Januar 2012 – 30. September 2014.

	Alle Meldungen N=876		<i>Acinetobacter baumannii</i> N=185		<i>Citrobacter</i> spp. N=125		<i>Enterobacter</i> spp. N=104		<i>Escherichia coli</i> N=124		<i>Klebsiella pneumoniae</i> N=193		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N=62		Weitere 4MRGN N=83	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Weibliches Geschlecht	324	37,0	41	22,3	66	52,8	36	34,6	58	46,8	70	36,5	18	29,0	35	42,2
Alter (in Jahren)																
Median	68		61		74		67		74		67		59,5		70	
< 18	20	2,3	2	1,1	1	0,8	9	8,7	5	4,0	2	1,0	1	1,6	0	0,0
18-64	367	41,9	109	58,9	28	22,4	35	33,7	39	31,5	89	46,1	36	58,1	31	37,4
≥ 65	489	55,8	74	40,0	96	76,8	60	57,7	80	64,5	102	52,9	25	40,3	52	62,7
Wohnsitz in Deutschland	767	87,6	136	73,5	124	99,2	101	97,1	119	96,0	153	79,3	55	88,7	79	95,2
Ambulante Probenahme	64	7,3	8	4,3	5	4,0	9	8,7	16	12,9	10	5,2	8	12,9	8	9,6
Art der Probe*																
Blut	40	4,4	2	1,0	0	0,0	8	7,4	1	0,8	4	1,9	25	39,1	0	0,0
Liquor	4	0,4	2	1,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0
Weitere klinische Proben#	149	16,3	59	29,8	6	4,8	21	19,4	14	11,2	37	17,4	3	4,7	9	10,8
Respirationstrakt	145	15,8	65	32,8	2	1,6	19	17,6	4	3,2	32	15,0	11	17,2	12	14,5
Urin	152	16,6	21	10,6	9	7,2	17	15,7	17	13,6	51	23,9	17	26,6	20	24,1
Anal-/Rektalabstrich	361	39,4	22	11,1	106	84,8	35	32,4	86	68,8	73	34,3	5	7,8	34	41,0
Hautabstrich	29	3,2	11	5,6	1	0,8	2	1,9	1	0,8	9	4,2	0	0,0	5	6,0
Abstrich, ohne Angaben	34	3,7	15	7,6	1	0,8	5	4,6	1	0,8	7	3,3	2	3,1	3	3,6
Keine Angaben	2	0,2	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0

* Die Anzahl der Probenmaterialien beträgt 916, da manche Meldungen 4MRGN-Nachweise in ≥ 2 Materialien aufführten.

Klinische Proben: Katheterspitzen, Wunden, Dekubitus, perkutane endoskopische Gastrotomie, Abszess, intraoperative Probenahme

Melde- und Übermittlungsinhalte

Da es vor Einführung der Meldepflicht kaum Informationen zur Häufigkeit von CRGN in Hessen gab, wurde der Umfang der vom Gesundheitsamt an das HLPUG zu übermittelnden Informationen zunächst auf die Inhalte der Labormeldungen begrenzt. Im April 2013 wurden die Übermittlungsinhalte erweitert und beinhalten nun u. a. Angaben zum aktuellen Krankenhausaufenthalt und zu Krankenhausaufenthalten in den letzten sechs Monaten, Aufenthalte außerhalb Deutschlands innerhalb der letzten zwölf Monate und Angaben zu Maßnahmen im Krankenhaus. Zur Übermittlung dieser Informationen wurde ein Ermittlungsbogen mit einer Vertreterin des Hessischen Datenschutzbeauftragten abgestimmt [12] und von einigen Gesundheitsämtern getestet (Abbildung 1).

Tabelle 2: Anzahl der 4MRGN-Erstmeldungen, nach Jahr der Meldung, Hessen, 1. Januar 2012 – 30. September 2014.

Spezies	Jahr der Meldung		
	2012	2013	2014
<i>A. baumannii</i> -Komplex	47	58	56
<i>C. freundii</i> -Komplex	0	4	95
<i>E. aerogenes</i>	8	16	18
<i>E. cloacae</i>	10	28	13
<i>E. coli</i>	13	21	68
<i>K. pneumoniae</i>	46	50	68
<i>K. oxytoca</i>	4	3	33
Weitere <i>Citrobacter</i> spp.	1	0	15
<i>P. aeruginosa</i>	21	29	10
<i>P. mirabilis</i>	3	4	5
<i>S. marcescens</i>	2	4	3
Weitere <i>Enterobacteriaceae</i>	5	7	12
Weitere mit Carbapenemase	1	1	2
Total	161	225	398

Tabelle 3: Inzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) aller übermittelten 4MRGN-Meldungen, nach Zeitraum und MRE-Netzwerk und Inzidenz häufiger Erreger, nach MRE-Netzwerk, Hessen, 1. Januar 2012 – 30. September 2014 Hessen. Die Meldungen wurden dem Wohnort des Patienten und für Patienten ohne hessischen Wohnsitz, dem MRE-Netzwerk des einsendenden Krankenhauses zugeordnet.

	Nord-Osthessen		Mittelhessen		Rhein-Main		Südhessen		Hessen	
Einwohner (in Mio.)	1,22		1,04		2,75		1,05		6,06	
Nach Zeitraum	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)
2012	2,3	(1,5–3,3)	2,6	(1,7–3,8)	3,1	(2,4–3,8)	2,5	(1,6–3,6)	2,7	(2,3–3,2)
2013	1,3	(0,8–2,1)	4,22	(3,1–5,7)	5,5	(4,7–6,4)	3,5	(2,5–4,9)	4,1	(3,6–4,6)
1.1.–30.9.2014	2,7	(1,9–3,8)	3,4	(2,3–4,7)	5,5	(4,6–6,4)	23,4	(20,6–26,5)	7,6	(7,0–8,4)
1.1.2012–30.9.2014	6,3	(5,0–7,9)	10,2	(8,3–12,3)	14,0	(12,6–15,5)	29,4	(26,2–32,9)	14,5	(13,5–15,4)
Nach Erreger	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)	Inz.	(95% KI)
<i>A. baumannii</i>	1,6	(1,0–2,5)	2,7	(1,8–3,9)	4,0	(3,3–4,8)	2,6	(1,7–3,8)	3,1	(2,6–3,5)
<i>Citrobacter</i> spp.	0,3	(0,1–0,8)	0,4	(0,1–1,0)	0,5	(0,3–0,9)	9,7	(7,9–11,8)	2,6	(1,7–2,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	0,8	(0,4–1,5)	1,4	(0,8–2,4)	1,9	(1,4–2,5)	2,4	(1,6–3,5)	1,7	(1,4–2,0)
<i>E. coli</i>	0,2	(0,0–0,6)	1,2	(0,6–2,0)	1,6	(1,1–2,1)	6,4	(5,0–8,1)	2,0	(1,7–2,4)
<i>K. pneumoniae</i>	1,6	(1,0–2,5)	2,1	(1,3–3,2)	4,1	(3,4–4,9)	3,6	(2,6–5,0)	3,2	(2,8–3,7)
<i>P. aeruginosa</i>	1,0	(0,5–1,7)	1,3	(0,7–2,1)	1,1	(0,8–1,6)	0,6	(0,2–1,3)	1,0	(0,8–1,3)

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit gemeldeten Carbapenemasen, nach Jahr der Meldung. Dargestellt werden nur die Erstmeldungen einer Carbapenemase pro Patient, Hessen, 1. Januar 2012 – 30. September 2014.

Carbapenemase-Typ	Jahr der Meldung		
	2012	2013	2014
GES	1	1	0
IMP	0	2	0
KPC*	0	1	4
KPC-2	1	6	133
KPC-3	3	0	0
NDM	6	13	6
OXA-23	16	18	16
OXA-48	11	26	15
OXA-58	1	2	0
OXA-72	1	5	3
VIM	0	2	3
VIM-1	9	7	10
VIM-2	8	8	3
VIM-28	0	0	1
VIM-4	1	1	1
Summe	58	92	195

Auswertung

Wir werteten Meldedaten vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 aus, die den aktuellen Meldekriterien vom 8. April 2013 entsprechen. Meldungen, die nur den ursprünglichen, nicht aber den überarbeiteten Meldekriterien entsprechen (z. B. 4MRGN *P. aeruginosa* aus nicht sterilen Materialien) wurden nicht berücksichtigt. Der Datenexport aus der Melde-

datenbank erfolgte am 21. November 2014. Für räumliche Auswertungen erfolgte die Zuordnung der Meldungen zu einem der vier hessischen MRE-Netzwerke (Nord-Osthessen, Mittelhessen, Rhein-Main und Südhessen) basierend auf dem Wohnort des Patienten. Patienten ohne Wohnsitz in Hessen wurden dem MRE-Netzwerk des behandelnden Krankenhauses zugeordnet. Für die Darstellung der

Carbapenemase-Meldungen nach MRE-Netzwerk erfolgte die Zuordnung der Meldungen zum MRE-Netzwerk der einsendenden Klinik. Die Datenanalyse wurde mit STATA durchgeführt (StataCorp LP, United States, version 13.1).

Ergebnisse

Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden 876 Meldungen übermittelt, die den neuen Meldekriterien entsprechen. Hiervon betrafen 22 % (193) *K. pneumoniae*, 21 % (185) *A. baumannii*-Komplex, 14 % (125) *Citrobacter* spp. (hiervon 109 *C. freundii* complex), 14 % (124) *Escherichia coli*, 12 % (104) *Enterobacter* spp. (hiervon 54 *E. cloacae* und 42 *E. aerogenes*), 7 % (62) *P. aeruginosa* und 4,6% (40) *K. oxytoca* (Tabelle 1).

Die 876 Meldungen betrafen 685 Patienten und 784 Erstmeldungen einer Spezies für einen Patienten (Tabelle 2). Von diesen 685 Patienten wurden für 79 (12 %) zwei oder mehr 4MRGN gemeldet.

Anhand einer Blutkultur erfolgten 40 (4 %) 4MRGN-Nachweise, vier (0,4 %) erfolgten aus Liquor. Von den 40 4MRGN-Nachweisen in Blut betrafen 25 *P. aeruginosa*, fünf *E. cloacae*, vier *K. pneumoniae*, drei *E. aerogenes*, zwei *A. baumannii* und einer *E. coli* (Tabelle 1). Der Anteil an Nachweisen aus Anal-/Rektalabstrichen war am höchsten für *Citrobacter* spp. (85 %) und am niedrigsten für *P. aeruginosa* (8 %) und *A. baumannii* (11 %). Im Rahmen eines

Plasmid-vermittelten Multispezies-Ausbruch KPC-2-produzierender *Enterobacteriaceae* in Südhessen erfolgten 93 % (n = 205) der Nachweise aus Anal-/Rektalabstrichen. Außerhalb des Ausbruchs erfolgten nur 23 % der Nachweise aus Anal-/Rektalabstrichen.

12 % aller Meldungen bezogen sich auf Patienten mit Wohnsitz im Ausland. Der Anteil der Meldungen von Patienten mit Wohnort im Ausland war mit 27 % bzw. 21 % am höchsten für *A. baumannii*-Komplex und *K. pneumoniae* (Tabelle 1).

7 % der Meldungen (64/876) erfolgten aufgrund von Probenahmen bei ambulant behandelten Patienten (Tabelle 1). 4MRGN-Nachweise bei diesen Patienten erfolgten insbesondere im Urin (n = 25; 39 %) und in respiratorischen Proben (n = 10; 16 %). In 23 (36 %) dieser Isolate erfolgte der Nachweis einer Carbapenemase (5× KPC, 1× NDM, 3× OXA-23, 5× OXA-48, 9× VIM). Nur für acht dieser 23 Isolate war ein Carbapenemase-Nachweis bereits im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gemeldet worden.

Die Inzidenz aller übermittelten 4MRGN-Meldungen war in 2012 und 2013 am höchsten im MRE-Netzwerk Rhein-Main (3,05 bzw. 5,49 4MRGN-Meldungen pro 100.000 Einwohner) und in 2014 im MRE-

Netzwerk Südhessen (23,4 4MRGN-Meldungen pro 100.000 Einwohner) (Tabelle 3).

In 419 (48 %) Isolaten erfolgte der Nachweis einer Carbapenemase. Dies erfolgte in 384 (49 %) der 784 Erstmeldungen einer Spezies für einen Patienten. Am häufigsten erfolgte der Nachweis einer Carbapenemase in *K. pneumoniae* (n = 93, 48 % der Erstmeldungen) und *C. freundii*-Komplex (n = 93, 89 % der Erstmeldungen), gefolgt von *A. baumannii* (n = 70, 39 % der Erstmeldungen), *E. coli* (n = 56, 50 % der Erstmeldungen), *P. aeruginosa* (n = 36, 57 % der Erstmeldungen) und *K. oxytoca* (n = 27, 68 % der Erstmeldungen). Vier Isolate trugen Gene für zwei Carbapenemasen (OXA-48 und VIM in *E. aerogenes*, OXA-48 und VIM in *E. cloacae*, NDM und OXA-23 in *A. baumannii* und KPC-2 und VIM-1 in *K. pneumoniae*). Diese vier Isolate stammen von Patienten mit Wohnsitz im Ausland. Die Anzahl der Patienten, bei denen ein bestimmter Carbapenemase-Typ erstmalig übermittelt wurde, stieg von 58 Carbapenemasen in 2012 auf 92 in 2013 und auf 195 in 2014 (Tabelle 4).

Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden für 148 Patienten 203 Meldungen einer Carbapenemase vom Typ KPC übermittelt. Diese 203 Meldungen betrafen 186 (92 %) Carbapenemasen vom

Typ KPC-2, drei (1,5 %) KPC-3 und 14 (7 %) KPC ohne weitere Informationen. Fast die Hälfte aller KPC-2-Nachweise erfolgten in *C. freundii* (n = 83, 45 %), 18 % (n = 34) in *E. coli* und 14 % (n = 26) in *K. pneumoniae* und 12 % (n = 23) in *K. oxytoca* (Abbildung 2). Im Zusammenhang mit einem KPC-2-Ausbruch in Südhessen erfolgten 180 KPC-Meldungen. Die häufigsten im Rahmen dieses Ausbruchs nachgewiesenen Spezies waren *C. freundii* (n = 84), *E. coli* (n = 37), *K. oxytoca* (n = 25) und *K. pneumoniae* (n = 14).

Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden für 54 Patienten 58 Meldungen einer Carbapenemase vom Typ VIM übermittelt (Abbildung 3). Bei 26 (48 %) Patienten wurde eine VIM-1 nachgewiesen, bei 19 (35 %) eine VIM-2, bei drei Patienten eine VIM-4, bei einem Patienten eine VIM-28 und für fünf Patienten lagen keine weiteren Informationen vor. Meldungen von Patienten mit VIM-1-Nachweis erfolgten häufiger aus Nordhessen (14 von 16 Patienten) und Meldungen von Patienten mit einer VIM-2 häufiger aus dem Rhein-Main-Netzwerk (13 von 20 Patienten). Für 40 (74 %) Patienten wurden Informationen zu Auslandsaufenthalten in den zwölf Monaten vor Erstmeldung übermittelt. Von den 17 (42 %) Patienten mit

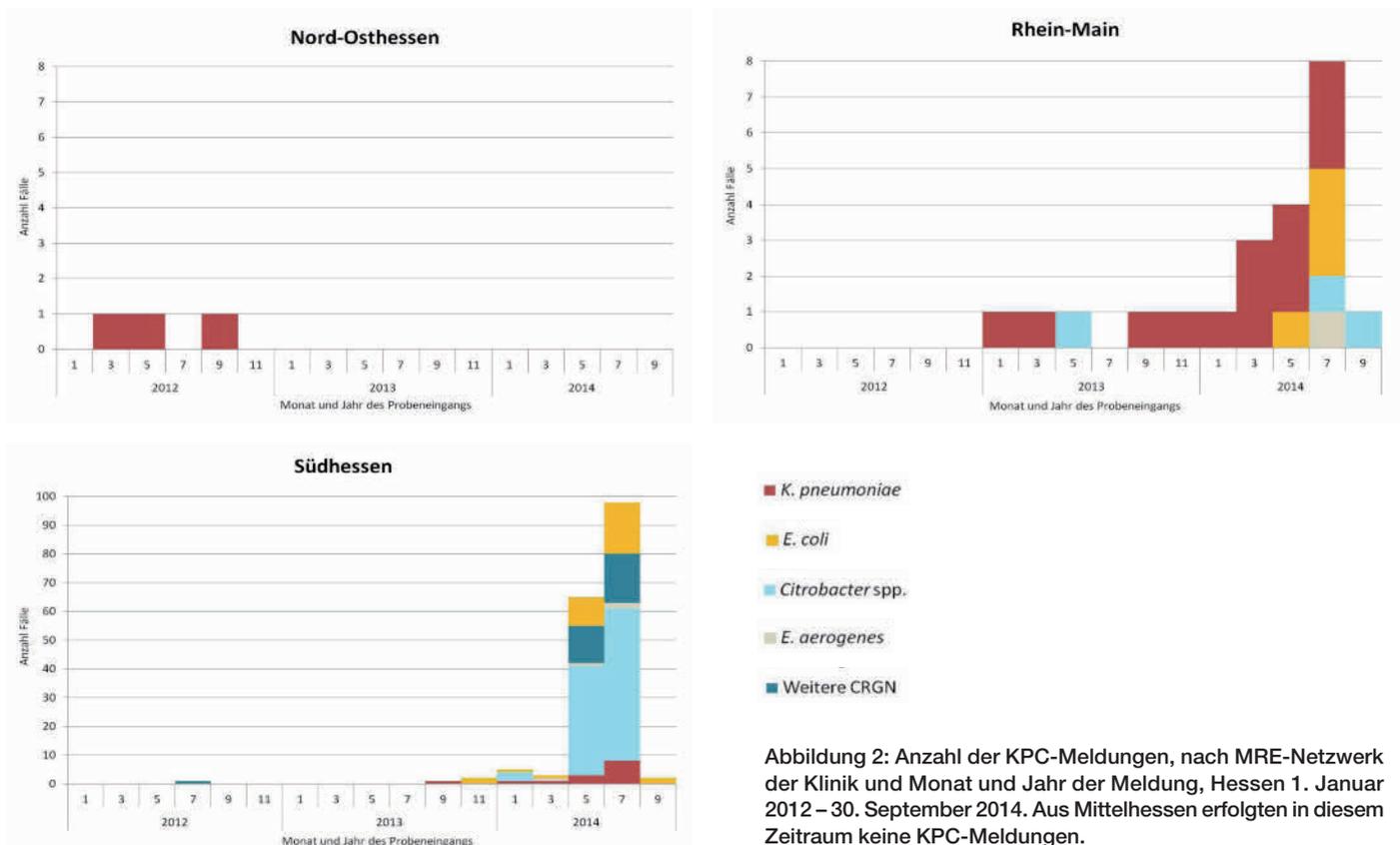


Abbildung 2: Anzahl der KPC-Meldungen, nach MRE-Netzwerk der Klinik und Monat und Jahr der Meldung, Hessen 1. Januar 2012 – 30. September 2014. Aus Mittelhessen erfolgten in diesem Zeitraum keine KPC-Meldungen.

Auslandsaufenthalt wurden nur für acht Patienten Informationen zu medizinischen Behandlungen im Ausland übermittelt. Drei dieser Patienten hatten keine medizinische Behandlung während ihres Auslandsaufenthaltes.

Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden für 52 Patienten 59 Meldungen einer Carbapenemase vom Typ OXA-48 übermittelt (Abbildung 4). 17 (33 %) Patienten waren im Jahr vor der Erstmeldung nicht im Ausland, 23 (44 %) waren im Ausland und für zwölf (24 %) wurden keine Informationen zu Auslandsaufenthalten übermittelt. Nur für acht (35 %) der 23 Patienten mit einem Auslandsaufenthalt wurden Angaben zu medizinischen Behandlungen während des Auslandsaufenthaltes übermittelt. Sechs der acht Patienten wurden während eines Auslandsaufenthaltes medizinisch behandelt.

Vom 1. Januar 2012 bis zum 30. September 2014 wurden für 25 Patienten 33 Meldungen einer Carbapenemase vom Typ NDM übermittelt (Abbildung 5). Hiervon können neun Meldungen zwei Clustern mit fünf Patienten in 2012 bzw. vier Patienten

in 2013 zugeordnet werden: in 2012 erfolgte der erste Nachweis bei einem Patienten pakistanischer Herkunft, der seit Ende Juni mehrere Wochen in Klinik X behandelt wurde. Weitere vier Meldungen betrafen Patienten, die in Klinik X, X und Y, X und Z, in Klinik Y oder Klinik Z behandelt wurden. Diese Erregernachweise erfolgten alle nach mindestens vierwöchigen Krankenhausaufenthalten bei Patienten ohne Auslandsaufenthalt. In 2013 erfolgte ein NDM-Nachweis bei einem Patienten mit Wohnsitz in Libyen und drei weitere bei Patienten ohne Auslandsaufenthalt. Alle Patienten hatten einen Aufenthalt in Klinik V, die Meldungen erfolgten jedoch aus zwei Kliniken.

Diskussion

Wir berichten hier über die nahezu ersten drei Jahre nach Einführung einer Meldepflicht für gramnegative Erreger mit erworbener Carbapenem-Resistenz in Hessen. Die hier vorgestellten Daten zeigen eine weite Verbreitung Carbapenemase-produ-

zierender gramnegativer Erreger in Hessen mit regionalen Schwerpunkten. Im Zusammenhang mit einem Plasmid-vermittelten Multispezies-Ausbruch KPC-2-produzierender *Enterobacteriaceae* in Südhessen erfolgte ein Viertel aller Meldungen und 43 % der übermittelten Carbapenemase-Nachweise [13]. Damit ist dieser Ausbruch verantwortlich für die Verdopplung der 4MRGN-Meldezahlen in 2014 und deutliche Unterschiede in der räumlichen Verteilung der *Enterobacteriaceae*. Der sehr hohe Anteil an Nachweisen aus Anal-/Rektalabstrichen innerhalb dieses Ausbruchs erhöhte insbesondere die relative Häufigkeit der Anal-/Rektalabstriche für *Citrobacter* spp., *E. coli* und *K. pneumoniae*. Die Meldepflicht lieferte erste Hinweise auf diesen Ausbruch und führte zur Initiierung weiterer molekularbiologischer Untersuchungen.

Aber auch für weitere Carbapenemase zeigten sich regionale Schwerpunkte: VIM-1-Meldungen erfolgten am häufigsten aus dem MRE-Netzwerk Nord- und Osthessen, NDM- und OXA-48-Meldungen aus dem Rhein-Main-Gebiet. Autochthone Übertragungen könnten die regionalen Un-

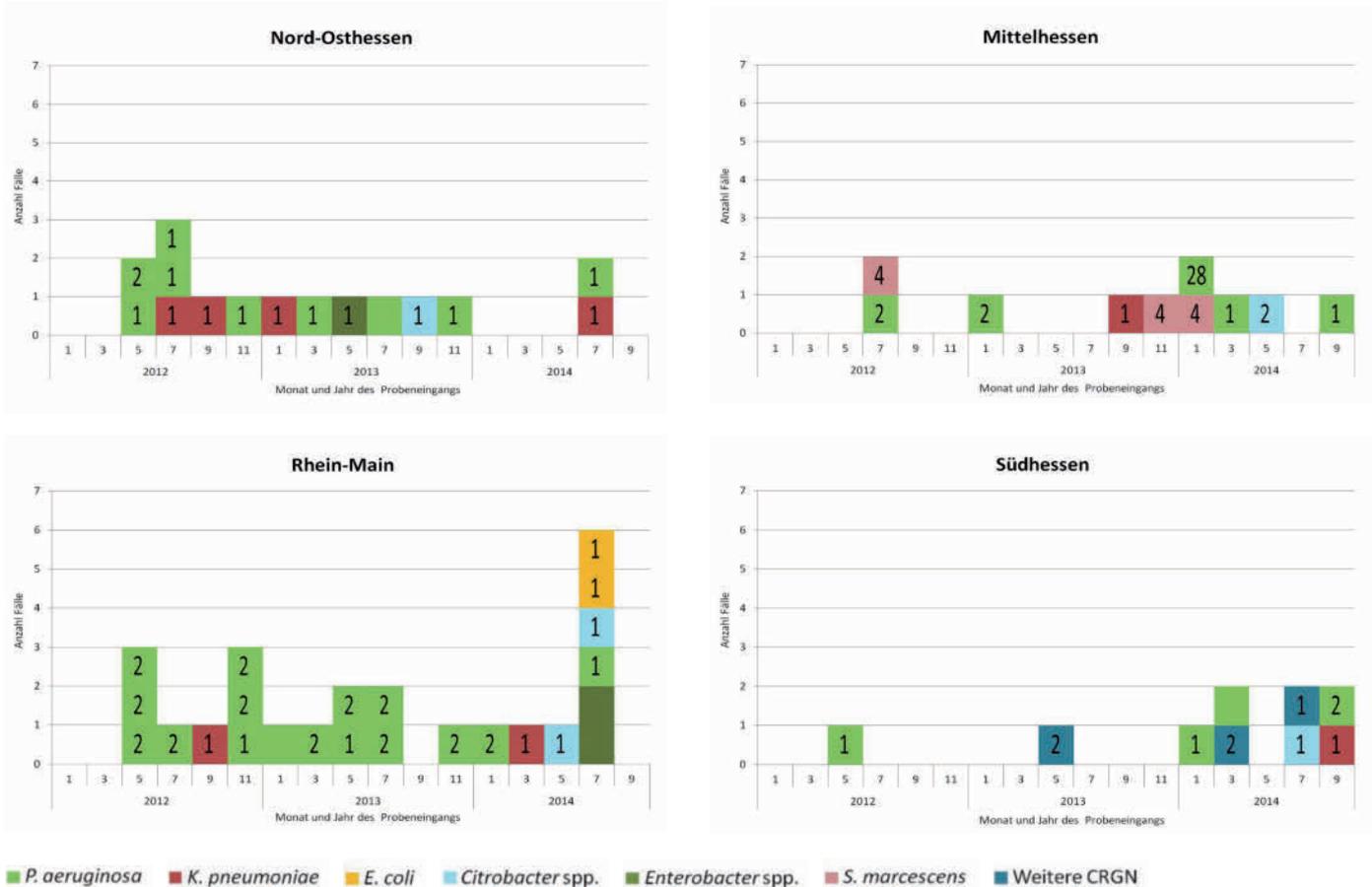


Abbildung 3: Anzahl der VIM-Meldungen, nach MRE-Netzwerk der Klinik und Monat und Jahr der Meldung, Hessen 1. Januar 2012 – 30. September 2014 (1=VIM-1; 2=VIM-2; 4=VIM-4; 28=VIM-28, ohne Kennzeichnung=keine Information verfügbar).

terschiede in der Häufigkeit der Übermittlung auch dieser Carbapenemase-Nachweise erklären. Aber auch Unterschiede in Laborprozeduren und Screeningmaßnahmen, in der Vollständigkeit der Weiterleitung von Meldungen und ggf. später vorliegenden Carbapenemase-Nachweisen, oder in der Behandlung von Patienten aus Ländern mit höherer Prävalenz können Gründe für unterschiedlich häufige Meldungen sein.

Meldungen von *A. baumannii*-Komplex betrafen vergleichsweise selten Patienten mit Wohnsitz in Deutschland. Auch für die verschiedenen Carbapenemase-Typen zeigen sich Unterschiede in der Häufigkeit, mit der ein Auslandsaufenthalt ermittelt werden konnte. So konnte für Patienten mit Nachweis einer Carbapenemase vom Typ NDM vergleichsweise häufig ein Auslandsaufenthalt in den zwölf Monaten vor Erstmeldung ermittelt werden, während nur 42 % der Patienten mit Nachweis einer VIM in den zwölf Monaten vor Erstmeldung einen Auslandsaufenthalt hatten. Dies legt nahe, dass autochthone Übertragungen für die verschiedenen Carbapenemase-Typen eine unter-

schiedliche Rolle gespielt haben/spielen. In diesem Zusammenhang ist auch zu bedenken, dass VIM bereits wesentlich länger in klinischen Isolaten nachgewiesen wird und weiter verbreitet ist als NDM [14, 15].

Das anhand der Meldedaten aus 2012 beschriebene NDM-Cluster verdeutlicht die Möglichkeiten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), durch ein Zusammenführen von Daten unterschiedlicher Einrichtungen, Zusammenhänge zu erkennen. Belegen ließen sich diese Hinweise auf Übertragungen jedoch nur durch eine Erregertypisierung.

Zur Beschreibung eines Trends sind mehrere Datenjahre erforderlich. Insbesondere 2012 ist als ein Anlaufjahr zu betrachten, für das nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Meldepflicht vollumfänglich umgesetzt wurde. Voraussetzung ist weiterhin die Verwendung über die Zeit konstanter Kriterien und Vorgehensweisen. Die Überarbeitung der Meldekriterien betraf inhaltlich insbesondere *P. aeruginosa*. Durch eine rückwirkende Aufarbeitung der Meldungen – anhand Antibiogrammen und Materialangaben – wur-

de versucht, die bis zur Überarbeitung der Meldekriterien erfolgten Meldungen für die Bildung einer Baseline nicht zu verlieren. Erschwert wird die Beurteilung einer möglichen Zunahme der 4MRGN-Meldungen auch durch den südhessischen Multispezies-Ausbruch KPC-2-produzierender *Enterobacteriaceae*. So könnte die Kenntnis dieses Ausbruchs – der frühzeitig und intensiv kommuniziert wurde [13] – zu häufigeren Screenings oder molekularbiologischen Untersuchungen identifizierter 4MRGN auch außerhalb der Ausbruchsklinik geführt haben.

7 % aller Meldungen erfolgten aufgrund von Probenahmen bei ambulanten Patienten. Ambulante Probenahmen führten zu 15 Carbapenemase-Meldungen von Patienten, für die zuvor kein Carbapenemase-Nachweis aus einer stationären Versorgungseinrichtung übermittelt worden war. Dies verdeutlicht, dass auch im ambulanten Sektor eine Diagnostik auf die i.v. zu verabreichenden Carbapeneme erforderlich ist, um eine vollständigere Beschreibung der Epidemiologie zu erhalten. Daten aus einer bevölkerungsbezogenen Surveil-

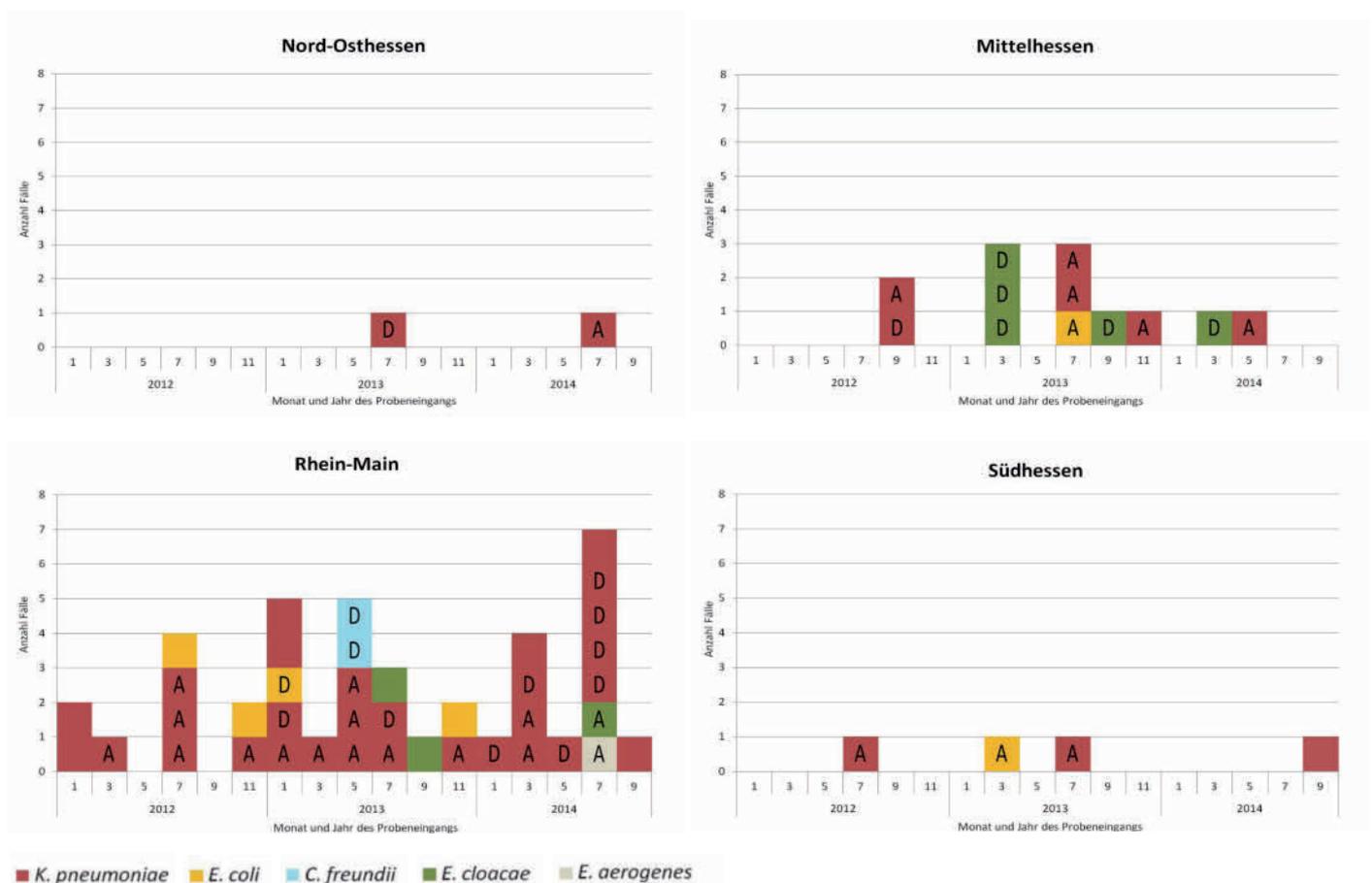


Abbildung 4: Anzahl der OXA-48-Meldungen, nach MRE-Netzwerk der Klinik und Monat und Jahr der Meldung, Hessen 1. Januar 2012 – 30. September 2014 (A=mit Auslandsaufenthalt; D=ohne Auslandsaufenthalt; ohne Kennzeichnung=keine Information verfügbar).

seite des Regierungspräsidiums Gießen heruntergeladen werden [http://www.rp-giessen.hessen.de/irj/RPGIE_Internet?cid=f3865653f1a1b056255d62ad2f21b595]. Für diese Rückspiegelungen wird durchgehend eine Aggregation der Daten auf MRE-Netzwerk-Ebene vorgenommen. Dies bedeutet, dass für eine Veröffentlichung der Daten die Meldungen aus mindestens fünf Kreisen zusammengefasst werden. Hintergrund dieses Vorgehens ist die Überlegung, dass bei einer Veröffentlichung der Meldedaten auf Kreisebene Krankenhäuser in Kreisen mit nur einem (größeren) Haus direkt identifizierbar wären. Eine Veröffentlichung von Meldedaten soll aber einer möglichst häufigen Diagnostik und Meldung nicht im Wege stehen. So können Gründe für höhere Meldezahlen eben auch in der Behandlung von Risikopatienten oder einem intensiven Screening/besseren Diagnostik liegen.

Carbapenem-resistente gramnegative Erreger werden als Public Health-Bedrohung betrachtet. Sie sollten daher auch bei der Auswahl meldepflichtiger Tatbestände eine hohe Priorität erhalten. In Hessen wurde eine Meldepflicht für CRGN eingeführt, wohlwissend dass die Personalsituation im ÖGD – wie in der Patientenversorgung – äußerst angespannt ist. Das IfSG gibt den Ländern die Möglichkeit die Meldepflichten auszudehnen, nicht aber bundesweite Meldepflichten zu priorisieren und damit auch einzuschränken. Vor dem Hintergrund angespannter Personalsituationen und des großen Spektrums an Pflichtaufgaben im ÖGD, des großen Zeitaufwandes für die Bearbeitung der CRGN-Meldungen und der Notwendigkeit für weitere, sich ggf. aus den Meldungen ergebende Aktivitäten der Gesundheitsämter auf Grundlage § 23 IfSG, ist bei Einführung einer bundesweiten CRGN-Meldepflicht eine entsprechende Kompensation in Form einer Reduktion bereits bestehender Meldepflichtbestände unerlässlich.

Danksagung

Wir bedanken uns bei den meldenden Laboren und den Kollegen aus Klinik und ÖGD für die Erhebung und Übermittlung der Informationen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) besteht.

Literatur

- Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E et al. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004–2010. *Euro Surveill.* 2012;17(7). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20088> (Letzter Abruf 30.1.15).
- Canton R, Akova M, Carmeli Y et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:413–31.
- Glasner C, Albiger B, Buist G et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20525> (Letzter Abruf 30.1.15).
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1791–8.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE). Stockholm: ECDC, 2011.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Updated ECDC risk assessment on the spread of New Delhi metallo- β -lactamase and its variants within Europe. Stockholm: ECDC, 2011. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_TER_Risk-assessment-NDM.pdf (Letzter Abruf 30.1.15).
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR.* 2013;62:165–70.
- Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das durch Artikel 4 Absatz 21 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist. <http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/BjNR104510000.html> (Letzter Abruf 30.1.15).
- Hessischer Sozialminister: Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSGMeldeVO) vom November 2011. 2012. https://soziales.hessen.de/sites/default/files/HSM/verordnung_ueber_die_ausweitung_der_meldepflicht.pdf (Letzter Abruf 30.1.15).
- Hauri AM, Kaase M, Hunfeld KP et al. Results on the mandatory notification of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, Hesse, Germany, January 2012 – April 2013. *GMS Infect Dis.* 2014;2:Doc04.
- Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2012;55:1311–54.
- Hessisches Sozialministerium. Ausführungserlass zur Verordnung über die Ausdehnung der Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSGMeldeVO) vom 29. Nov. 2011: „Erweiterung der Meldepflichten gramnegativer Erreger mit erworbener Carbapenem-Resistenz“, vom 08.04.2013. http://www.mre-rheinmain.de/downloads/aktuelles/ausfuhrungsbestimmungen_carbapenem_neu.pdf (Letzter Abruf 30.1.15).
- Robert Koch-Institut (RKI). Plasmid-vermittelter Multispezies-Ausbruch mit Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae*. *Epid. Bull.* 2014;47:455–9.
- Giani T, Marchese A, Coppo E, Kroumova V, Rossolini GM. VIM-1-producing *Pseudomonas mosselii* isolates in Italy, predating known VIM-producing index strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2216–7.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5046–54.
- Kaase M. Carbapenemase-Detektion bei *Enterobacteriaceae* im mikrobiologischen Labor. *Mikrobiologie* 2010;20:234–40.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268–81.
- Robert Koch-Institut (RKI). Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger. *Epid. Bull.* 2014;43:421–5.
- Heudorf U, Gottschalk R, Exner M. Meldepflicht für Antibiotika-resistente Erreger. Was soll, was kann sie leisten? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57:1322–30.