



Elektronischer Sonderdruck für

I. Ehrhard

Ein Service von Springer Medizin

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:406–413 · DOI 10.1007/s00103-013-1914-z

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

I. Ehrhard · A.-K. Karaalp · T. Hackel · G. Höll · N. Rodewald · U. Reif · M. Kaase · T. Eckmanns · W. Sydow

Prävalenzerhebung zum Vorkommen von Carbapenemase-Bildnern in sächsischen Kliniken

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:406–413
 DOI 10.1007/s00103-013-1914-z
 Online publiziert: 22. März 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

I. Ehrhard¹ · A.-K. Karaalp¹ · T. Hackel¹ · G. Höll¹ · N. Rodewald¹ · U. Reif¹ · M. Kaase² · T. Eckmanns³ · W. Sydow⁴

¹ Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen, Dresden

² Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Ruhr-Universität Bochum

³ Abteilung Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin

⁴ Referat Öffentlicher Gesundheitsdienst, Infektionsschutz, umweltbezogener Gesundheitsschutz, Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz, Dresden

Prävalenzerhebung zum Vorkommen von Carbapenemase-Bildnern in sächsischen Kliniken

Carbapeneme werden zur Behandlung schwerer Infektionen eingesetzt, wenn andere Antibiotikaarten keine Wirkung mehr zeigen [1]. Einige gramnegative Bakterien sind allerdings in der Lage, über verschiedene Mechanismen Resistenzen gegen Carbapeneme auszubilden [2]. Eine Gefahr stellt hier insbesondere die erworbene Carbapenem-Resistenz durch die Bildung von Carbapenemasen dar [3]. Verschiedene Gene für Carbapenemasen können dabei sowohl innerhalb als auch zwischen unterschiedlichen gramnegativen Bakterienspezies über horizontalen Gentransfer weitergegeben werden [2].

Daten des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum zeigen, dass im Jahr 2011 in Deutschland insbesondere *Acinetobacter baumannii* mit der Carbapenemase OXA-23 in Berlin (68 Isolate, 29%), Nordrhein-Westfalen (63, 27%), Baden-Württemberg (27, 12%) und Bayern (26, 11%) sowie *K. pneumoniae* mit der Carbapenemase OXA-48 in Berlin (37 Isolate, 28%), Brandenburg (29, 22%) und Nordrhein-Westfalen (23, 18%) vertreten waren [1]. Im Verhältnis zu anderen Bundesländern wies Sachsen mit 22 von bundesweit 56 Isolaten einen erhöhten Anteil (39%) an *K. pneumoniae* mit KPC-2 (*K. pneumoniae* Carbapenemase-2) für das Jahr 2011 auf [1]. Diese Daten

basieren auf freiwilligen Einsendungen entsprechend verdächtiger Stämme aus den mikrobiologischen Laboratorien. Einer unveröffentlichten Umfrage des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Verbraucherschutz (SMS) im Mai 2012 zufolge wurden im Jahr 2011 in 13 von 80 (16%) sächsischen Kliniken insgesamt 65 KPC-Bildner detektiert. Dabei geht ein großer Teil (ca. 45%) der berichteten Fälle auf einen bis zum damaligen Zeitpunkt noch nicht vollständig eingedämmten Ausbruch von *K. pneumoniae* mit KPC-2 an einem sächsischen Klinikum zurück.

Mittels einer Querschnittserhebung sollten in der vorliegenden Untersuchung epidemiologische Basisdaten zum Vorkommen von Carbapenemase-Bildnern in sächsischen Krankenhäusern gesammelt werden. Die Erhebung wurde als notwendiges Instrument im Management des Ausbruchs mit KPC-Bildnern in Sachsen angesehen, insbesondere auch unter dem Aspekt der stattgehabten Verlegung von Patienten aus dem Klinikum, in dem die Häufung mit KPC-Bildnern auftrat, in andere Einrichtungen. Um den Krankenhäusern und Gesundheitsämtern ggf. ein angemessenes Handeln (z. B. im Hinblick auf das Hygienemanagement und die Eindämmung der Weiterverbreitung der multiresistenten Erreger) zu ermöglichen, war eine brei-

te Untersuchung auf Besiedlung bzw. Infektion der Patienten mit Carbapenemase-Bildnern notwendig. Daher wurde die Prävalenzerhebung auf Initiative des SMS durch die Gesundheitsämter in Zusammenarbeit mit den Kliniken und der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA) Sachsen durchgeführt. Die erhobenen Daten sollten in erster Linie der Ergreifung notwendiger Maßnahmen zur Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten und damit dem Vollzug des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) (§§ 16, 28) dienen.

Methoden

Klinikauswahl und Probenahme

Zur Untersuchung der Prävalenz von Carbapenemase-Bildnern wurde eine repräsentative Querschnitterhebung in sächsischen Kliniken durchgeführt, basierend auf einer freiwilligen Teilnahme der Kliniken. Das Klinikum, dessen Ausbruchsgeschehen mit KPC-2-Bildnern den Anlass für die vorliegende Erhebung darstellte, war an der Untersuchung nicht beteiligt. Es sollten Stuhlproben oder Rektalabstriche von allen Patienten der Intensivstationen sämtlicher sächsischer Kliniken entnommen werden. Bei diesen Patienten zeigte sich in der Ver-

gangenheit, dass sie besonders gefährdet sind, Bakterien mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen bzw. KPC-produzierende *Enterobacteriaceae* zu erwerben [4, 5]. Weiterhin sollten Kliniken eingeschlossen werden, die seit dem Jahr 2010 positive Nachweise von KPC-2-bildenden *K. pneumoniae* zu verzeichnen hatten, sowie Kliniken, in die im Zeitraum 01.07.2010 bis 30.06.2012 Patienten mit KPC-2-Bildnern oder deren Kontaktpersonen aus dem Klinikum mit dem Ausbruchsgeschehen verlegt wurden. Untersucht wurden in diesem Fall jeweils die Patienten der betroffenen Station sowie als Kontrollgruppe eine vom Behandlungsspektrum her vergleichbare weitere Normalstation.

Nach Kontaktaufnahme mit den Gesundheitsämtern und den entsprechenden sächsischen Kliniken durch das SMS stellte die LUA den teilnehmenden Kliniken Probenbegleitscheine, die benötigte Anzahl Gefäße für Stuhlproben sowie Wattetupfer mit Transportmedium (Mastswab MD 514, Mast Diagnostica GmbH, Reinfeld) für die Entnahme der Rektalabstriche zur Verfügung. Den Patienten sowie den teilnehmenden Stationen wurde jeweils ein Informationsblatt zum Hintergrund und Ablauf der Untersuchung ausgehändigt.

Im Zeitraum von Oktober 2012 bis Februar 2013 wurden die Kliniken dann einmalig an einem vorher festgelegten Tag beprobt. Bei 2 Kliniken mit einem umfangreicheren zu erwartenden Probeneingang wurde die Probenahme auf 2 bzw. 4 Tage verteilt, wobei die jeweiligen Stationen nur an einem Tag untersucht wurden. In einer weiteren Klinik wurden an 5 festgelegten Terminen die in der Zwischenzeit neu aufgenommenen Patienten verschiedener Intensivstationen untersucht. Die Entnahme der Stuhlproben bzw. Rektalabstriche sowie die entsprechende Koordination erfolgten durch das jeweils zuständige Klinikpersonal. Die Proben wurden anschließend dem mikrobiologischen Labor der LUA zur Untersuchung zugeleitet.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Stuhlproben bzw. Rektalabstriche wurden auf dem chromogenen Nähr-

boden chromID® ESB (bioMérieux, Nürtingen) ausgestrichen. Dieser dient der selektiven Anzucht von Bakterien mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen, wie sie bei ESB-Bildnern sowie den Bildnern der Carbapenemasetyphen KPC, VIM und IMP zu finden sind [6]. Nach 48-stündiger Inkubation bei 36°C erfolgte bei Wachstum zunächst auf visueller Basis bei charakteristisch gefärbten Kolonien (rote, rotbraune, grüne oder braune Farbgebung) eine vorläufige Einordnung als Enterobakterien. Es schlossen sich eine Agardiffusion mit Ertapenem (10 µg) auf Müller-Hinton-Agar (Oxoid, Wesel) sowie die biochemische Identifizierung und Resistenztestung im Laborautomat VITEK® 2 (Resistenzkarte AST-N231, bioMérieux, Nürtingen) nach Herstellerangaben an. Bei intermediären oder resistenten Testergebnissen für Imipenem (MHK >2 mg/l), Meropenem (MHK >2 mg/l) oder Ertapenem (Hemmhofdurchmesser <25 mm) (bei *Enterobacter* spp. und *Citrobacter freundii* blieb Ertapenem unberücksichtigt) wurden 2 phänotypische Tests auf Carbapenemasen mittels modifiziertem Hodge-Test [7] und Etest® MBL (MP/MPI) (bioMérieux, Nürtingen) nach Herstellerangaben durchgeführt. Fielen beide Tests negativ aus, wurde das Vorliegen einer Carbapenemase ausgeschlossen. Zeigte mindestens einer der beiden Tests ein positives Ergebnis, erfolgte die molekularbiologische Untersuchung des Isolates auf Vorhandensein des KPC-Gens in der LUA Sachsen bzw. die Einsendung an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum. Hier wurde das Isolat zusätzlich zu KPC auf die Carbapenemase OXA-48 sowie die Metallo-β-Lactamasen IMP, NDM und VIM untersucht.

Bei Kolonien ohne die oben beschriebene Farbgebung wurde zunächst mittels Oxidase-Reaktion (BBL™ DrySlide™ Oxidase, BD, Heidelberg) getestet, ob sie sich *Pseudomonas* spp. zuordnen ließen. Wenn dies nicht der Fall war (Möglichkeit von *Acinetobacter* spp. und anderen Oxidase-negativen Nonfermentern), erfolgte die Identifizierung und Resistenztestung im VITEK® 2 sowie bei intermediären oder resistenten Ergebnissen gegenüber Imipenem (MHK >2 mg/l) und Me-

ropenem (MHK >2 mg/l) die weitere Bearbeitung wie bei den Enterobakterien erläutert. *Pseudomonas*-Isolate wurden mittels Agardiffusion auf Resistenz gegenüber Imipenem (Hemmhofdurchmesser <17 mm) und Meropenem (Hemmhofdurchmesser <18 mm) untersucht. Bei Resistenz gegenüber beiden Antibiotika erfolgte zur Bestätigung die Identifizierung und Resistenztestung im VITEK® 2. Weiterhin schlossen sich 3 phänotypische Tests auf Carbapenemasen mittels modifiziertem Hodge-Test, Etest® MBL (MP/MPI) und Etest® MBL (IP/IPI) (beide bioMérieux, Nürtingen) an. Bei positivem Ausfall mindestens eines Tests wurde das Isolat als Carbapenemase-verdächtig zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger eingesandt und auf die oben genannten Carbapenemasen untersucht. Die Identifizierung und Resistenztestung potenzieller ESB-Bildner erfolgte im VITEK® 2, die phänotypische Bestätigung ESB-verdächtigster Resistenzmuster mittels Synergietest (Mastdiscs D68C, Mast Diagnostica, Reinfeld) nach Herstellerangaben. Sämtliche Ergebnisse der Resistenztestungen von Agardiffusionen und minimale Hemmkonzentrationsbestimmungen wurden nach EUCAST-Standard interpretiert [8].

Molekularbiologische Diagnostik und Typisierung

Der molekularbiologische Nachweis auf Vorhandensein einer Carbapenemase vom KPC-Typ 1/2 bis 11 erfolgte zunächst mittels TaqMan Real-time-PCR mit Primern und Sonde wie bereits beschrieben [9] mit dem LightCycler® 480 II (Roche Diagnostics, Mannheim). Die anschließende Sequenzierung diente der Identifizierung des KPC-Typs 2 bzw. 3. Dazu wurde die Plasmid-DNA der entsprechenden Stämme isoliert und mit dem Genetic Analyzer 3130 (Life Technologies, Darmstadt), wie bereits beschrieben, sequenziert [10]. Die erhaltenen Sequenzen des KPC-Gens wurden identifiziert, indem sie mit der Datenbank des Integrated Database Network System (IDNS, SmartGene, Lausanne, Schweiz) ausgewertet und verglichen wurden. Die Untersuchung auf die Carbapenemasen

VIM 1 [11, 12], IMP [11] und NDM [13] sowie OXA-48 [14] erfolgte im NRZ ebenfalls mittels PCR und Sequenzierung.

Die angezüchteten *K.-pneumoniae*-Stämme mit KPC-2-Nachweis wurden mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) typisiert. Verwendet wurde das vom Centers for Disease Control and Prevention (PulseNet) beschriebene Standardprotokoll für *Escherichia coli* mit dem Code PNL05 [15]. Zur Makrorestriktionsanalyse diente das Restriktionsenzym *Xba*I (Thermo Scientific, Schwerte). Die PFGE wurde mit dem CHEF Mapper® XA System (Bio-Rad Laboratories GmbH, München) durchgeführt. Die Auswertung der Bandenmuster erfolgte visuell nach Tenover et al. [16].

Befundmitteilung und Fragebogen

Im Falle eines Nachweises von Carbapenemase-Bildnern wurden die Merkmale der betroffenen Patienten mittels eines ausführlichen Anamnesefragebogens erhoben. Dieser diente auch der Exploration des möglichen Infektionsweges. Bei positivem Befund erhielt die jeweilige Station neben der schriftlichen Information über das Gesundheitsamt auch eine sofortige telefonische Vorabinformation der LUA, um notwendige krankenhaushygienische Maßnahmen schnellstmöglich initiieren zu können.

Fallzahlplanung, statistische Berechnungen

Es wurde in Anbetracht der Daten des NRZ und der sächsischen Kliniken (Umfrage s. Einleitung) davon ausgegangen, dass der zu erwartende Anteil der Carbapenemase-Bildner bei 5% liegt. Deshalb wurde für diese Größe bei einem angemessenen Abstand der 95%-Konfidenzgrenzen nach Clopper-Pearson von $\pm 1,5\%$ zum Anteilswert ein notwendiger Stichprobenumfang von 811 ermittelt. Zur Berechnung wurde das Programm Cran R 2.13.1 verwendet.

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:406–413 DOI 10.1007/s00103-013-1914-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

I. Ehrhard · A.-K. Karaalp · T. Hackel · G. Höll · N. Rodewald · U. Reif · M. Kaase · T. Eckmanns · W. Sydow

Prävalenzerhebung zum Vorkommen von Carbapenemase-Bildnern in sächsischen Kliniken

Zusammenfassung

Das Auftreten Carbapenem-resistenter Krankheitserreger stellt ein zunehmendes infektiologisches und krankenhaushygienisches Problem dar. Infolge eines Ausbruchs mit *Klebsiella pneumoniae* mit der Carbapenemase KPC-2 an einem sächsischen Klinikum initiierte das Sächsische Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz (SMS) eine Punktprävalenzerhebung zu Carbapenemase-bildenden Bakterien in Sachsen. Es wurden vorrangig Intensivstationen von 53 sächsischen Kliniken nacheinander von Oktober 2012 bis Februar 2013 in die Untersuchung einbezogen und dort Stuhlproben oder Rektalabstriche von 1037 Patienten auf das Vorhandensein von 4-fach multiresistenten gramnegativen Erregern (4MRGN) analysiert. Bei 3 Patienten [0,3% Cl₉₅ (0,0596; 0,843)] wurden Carbapenemase-Bildner und bei

9 Patienten [0,9% Cl₉₅ (0,397; 1,64)] Carbapenem-resistente Bakterien ohne Carbapenemase detektiert. Darüber hinaus ergab die Resistenztestung bei 166 Patienten [16,0% Cl₉₅ (13,82; 18,38)] ESBL (Extended-Spectrum-β-Lactamase)-Bildner. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde *K. pneumoniae* mit der Carbapenemase KPC-2 in einer Klinik bei 2 Patienten nachgewiesen. Wachsamkeit ist aber auch im Hinblick auf andere Carbapenemase-Bildner erforderlich, wie der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mit der Carbapenemase VIM-1 in einer anderen Klinik zeigt.

Schlüsselwörter

Carbapenemase · KPC-2 · *Klebsiella pneumoniae* · Sachsen · Multiresistenz

Prevalence of carbapenemase-producing bacteria in hospitals in Saxony, Germany

Abstract

The presence of pathogenic bacteria with acquired carbapenem resistance constitutes an increasing problem for infection control and infectious disease management. Prompted by an outbreak of infections with *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase KPC-2 at a hospital in Saxony, the Saxon State Ministry of Social Affairs and Consumer Protection (SMS) initiated a point-prevalence survey for carbapenemase-producing gram-negative bacteria. Wards at 53 hospitals in Saxony, mainly intensive care units, were investigated between October 2012 and February 2013. Stool samples and rectal swabs of 1,037 patients were analyzed for the presence of bacteria with resistance against four major groups of antibiotics (4MRGN). Carbapenemase producers were detected in 3 patients [0.3% Cl₉₅ (0.0596; 0.843)]

and carbapenem-resistant bacteria without carbapenemase were detected in 9 patients [0.9% Cl₉₅ (0.397; 1.64)]. Furthermore, antimicrobial susceptibility testing revealed 166 patients [16.0% Cl₉₅ (13.82; 18.38)] with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. At the time of investigation, *K. pneumoniae* producing the carbapenemase KPC-2 was diagnosed in 2 patients at one hospital. Moreover, it is necessary to remain vigilant towards other types of carbapenemase producers, as demonstrated by the finding of a *Pseudomonas aeruginosa* strain harbouring the carbapenemase VIM-1 in another hospital.

Keywords

Carbapenemase · KPC-2 · *Klebsiella pneumoniae* · Saxony · Multidrug resistance

Ergebnisse

Teilnahme der Kliniken

Die Prävalenzerhebung sollte sächsische Kliniken einschließen, die über Intensivstationen verfügten oder in der Vergangenheit Patienten oder deren Kon-

taktpersonen mit KPC-2-*K.-pneumoniae*-positivem Befund aufgenommen bzw. behandelt hatten. Unter Anwendung dieser Kriterien kamen von 80 Krankenhäusern in Sachsen 65 für die Prävalenzerhebung infrage. Zusätzlich entsprachen 2 Rehabilitationskliniken den genannten Kriterien. Die relevanten Kliniken um-

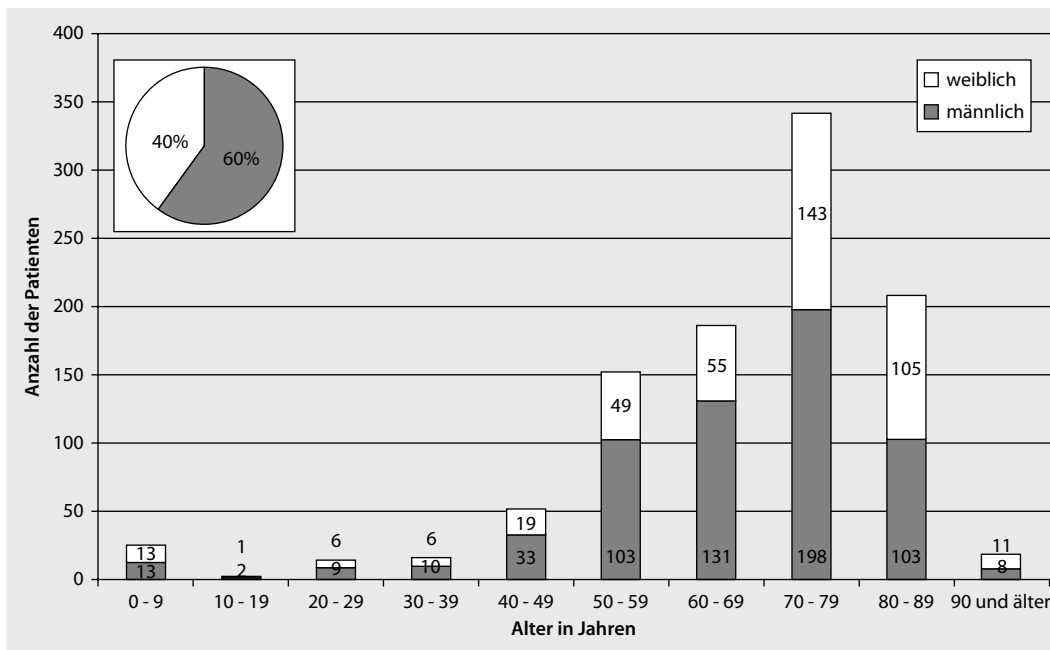


Abb. 1 ◀ Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten. Die Gesamtzahl (1018) weicht von der tatsächlichen Patientenzahl (1037) ab, da das Alter in 17 Fällen und das Geschlecht in 2 Fällen nicht angegeben waren

fassten 64 Kliniken mit Intensivstation sowie 3 Kliniken ohne Intensivstation, aber mit KPC-2-Nachweis seit dem Jahr 2010. Von den 67 Kliniken hatten 5 Häuser Patienten mit KPC-2-positivem Befund aus dem Ausbruchsklinikum aufgenommen.

Basierend auf den Angaben der Krankenhäuser im Rahmen der Prävalenzerhebung und einer unveröffentlichten Anfrage des SMS im Mai 2012, hatten insgesamt 28 Kliniken in den Jahren 2010, 2011 und 2012 Patienten mit *K. pneumoniae*, KPC-2-bildend, und 1 Klinik Patienten mit nicht näher benannten VIM-1-Bildnern behandelt bzw. aufgenommen. Von diesen 29 Kliniken beteiligten sich 18 an der Untersuchung (62%). Sie waren in 11 der insgesamt 13 sächsischen Landkreise bzw. kreisfreien Städte lokalisiert. Von den insgesamt 38 für die Erhebung relevanten Kliniken ohne früheren Nachweis von Carbapenemase-Bildnern wirkten 35 Kliniken mit, was einer Teilnahmerate von 92% entspricht. Insgesamt nahmen 53 von den 67 relevanten sächsischen Kliniken (79%) mit 64 verschiedenen geografischen Standorten, die alle Versorgungsstufen umfassten, an der Prävalenzerhebung teil. Pro Landkreis bzw. kreisfreier Stadt handelte es sich um mindestens 2 bis maximal 6 Kliniken bzw. 50–100% der relevanten Kliniken.

Probenzahlen und Charakteristika der untersuchten Patienten

Insgesamt wurden 98 Intensivstationen beprobt, darunter eine pädiatrische Intensivstation. Die durchschnittliche Bettenzahl pro Intensivstation betrug 12 und im Median 10 Betten. Bei den 18 untersuchten Normalstationen in insgesamt 7 Kliniken handelte es sich um chirurgische, geriatrische, innere, hämatologisch-onkologische oder Intermediate Care- (IMC-)Stationen.

Ausgehend von zum jeweiligen Beprobungstag voll belegten Stationen aller Kliniken wäre eine Gesamtteilnehmerzahl von 1595 Patienten möglich gewesen. Die Zahl der untersuchten Stuhlproben (20%) bzw. Rektalabstriche (80%) lag bei 1048, sie stammten von 1037 Patienten. Somit konnten 65% aller möglichen zu erwartenden Proben in die Untersuchung einfließen. 773 Patienten (75%) wurden zum Zeitpunkt der Probenahme auf einer Intensivstation behandelt und 264 (25%) auf einer Normalstation. Der Großteil der Patienten war zwischen 50 und 89 Jahre alt (■ **Abb. 1**), wobei der Altersmedian 72 Jahre betrug.

Unter 1035 Patienten mit Angabe des Geschlechts waren 616 männliche (60%) und 419 weibliche (40%) Patienten, wobei besonders in der Altersgruppe der

40- bis 69-Jährigen mehr männliche Patienten vertreten waren (■ **Abb. 1**).

Laut Angaben des Klinikpersonals hatten 428 Patienten (41%) keine Antibiotikatherapie innerhalb von 48 h vor Probenahme erhalten. Bei 109 Patienten (11%) waren keine Angaben zu einer Antibiotikatherapie verfügbar. 500 Patienten (48%) erhielten eine antimikrobielle Therapie, zum Teil mit verschiedenen Antibiotika, welche eventuell Einfluss auf das Untersuchungsergebnis haben könnte.

Carbapenemase-Bildner

Von 1037 untersuchten Patienten wurden in 2 Kliniken bei insgesamt 3 Patienten Carbapenemase-bildende gramnegative Erreger nachgewiesen. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,29% CI₉₅ (0,0596; 0,843). Bei 2 dieser Patienten (Klinik 1) wurde *K. pneumoniae* mit einer Carbapenemase vom Typ KPC-2, bei 1 Patienten (Klinik 2) wurde *P. aeruginosa* mit einer Carbapenemase vom Typ VIM-1 nachgewiesen. Beide Kliniken verzeichneten in der Vergangenheit schon Nachweise von *K. pneumoniae* mit KPC-2. Von 23 der 98 untersuchten Intensivstationen, die 11 Kliniken zugeordnet werden konnten, waren bereits in der Vergangenheit Carbapenemase-Bildner mitgeteilt worden. In der vorliegenden Untersuchung

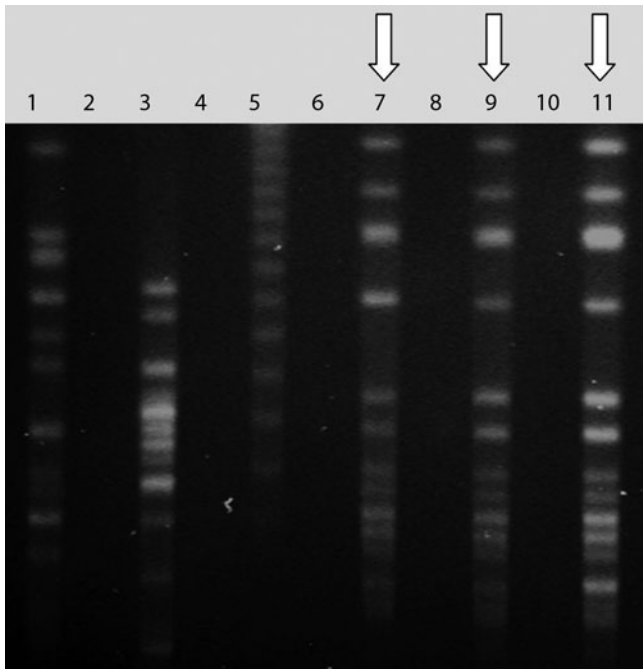


Abb. 2 ▲ PFGE-Restriktionsprofile der *XbaI*-verdauten DNA von *K. pneumoniae*-Isolaten aus der Prävalenzerhebung und von *K. pneumoniae*-Vergleichsisolaten. Spur 1: *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae* ATCC 700603, kein KPC-Bildner; Spur 3: *K. pneumoniae* mit KPC-3; Spur 5: Lambda Ladder, DNA-Größenstandard; Spur 7: CB 577 *K. pneumoniae* mit KPC-2 (Patientenisolat aus der Prävalenzerhebung); Spur 9: CB 696 *K. pneumoniae* mit KPC-2 (Patientenisolat aus der Prävalenzerhebung); Spur 11: *K. pneumoniae* mit KPC-2 (Referenzstamm aus dem Ausbruch). Die Bandenmuster der beiden *K. pneumoniae*-KPC-2-Patientenisolat aus der Prävalenzerhebung (Spur 7 und Spur 9) stimmen mit dem Bandenmuster des *K. pneumoniae*-KPC-2-Referenzstammes aus dem Klinikum mit dem Ausbruch (Spur 11) überein (s. Pfeile)

wurden in 3 dieser 23 Intensivstationen erneut Carbapenemase-Bildner bzw. in 2 Intensivstationen KPC-2-Bildner detektiert. In den 9 untersuchten Normalstationen mit früheren Nachweisen sowie den 9 entsprechenden Vergleichsstationen konnten keine Carbapenemase-Bildner nachgewiesen werden. Carbapenemase-Bildner wurden in der durchgeführten Prävalenzerhebung somit ausschließlich bei Patienten auf Intensivstationen gefunden. Ausgehend von 773 einmalig untersuchten Patienten auf Intensivstationen beträgt die Prävalenz dort 0,39% CI₉₅ (0,0801; 1,13).

An der Prävalenzerhebung beteiligten sich 2 der 5 Kliniken, die in der Vergangenheit entsprechende Patienten aus dem sächsischen Klinikum mit dem Ausbruchsgeschehen aufgenommen hatten. Bei einer davon wurden in der Erhebung bei 2 Patienten KPC-2-bildende *K. pneumoniae* nachgewiesen. Diese bei-

den KPC-2-Isolate zeigten bei der molekularbiologischen Typisierung mittels PFGE ein mit dem KPC-2-Ausbruchsstamm übereinstimmendes Bandenmuster (■ **Abb. 2**). Da alle 3 detektierten Carbapenemase-Bildner in Kliniken mit früherem Nachweis (18 teilnehmende Kliniken mit 650 teilnehmenden Patienten) vorkamen, liegt die entsprechende Prävalenz in diesen Einrichtungen bei 0,46% CI₉₅ (0,0952; 1,342).

Merkmale der Patienten, die mit Carbapenemase-Bildnern kolonisiert/infiziert waren

Bei den 3 Patienten mit Carbapenemase-Bildnern handelte es sich um männliche Patienten, 2 davon mit Wohnsitz in Sachsen (beide 75 Jahre alt) und 1 Patient mit Wohnsitz in Thüringen (85 Jahre alt). Alle wurden auf einer Intensivsta-

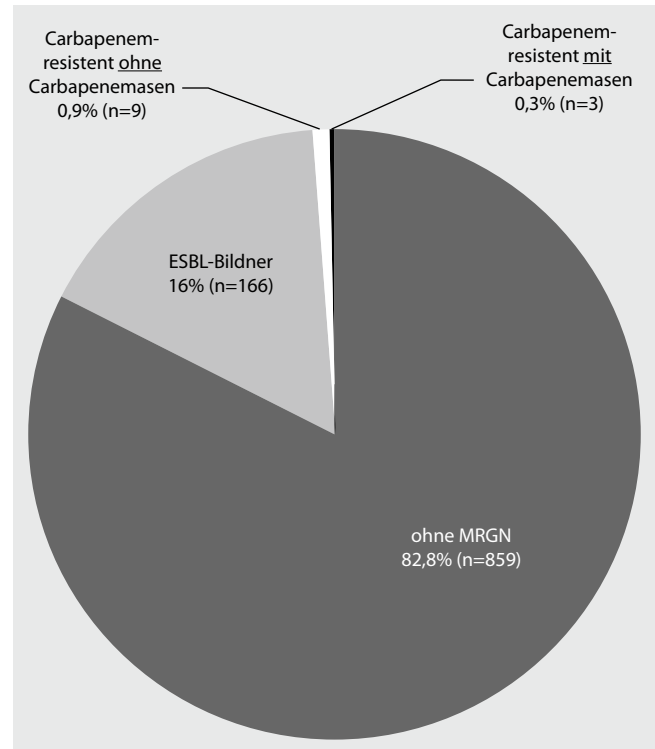


Abb. 3 ▲ Patienten mit Nachweis von multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN). Von 1037 untersuchten Patienten wurden bei 3 Patienten Carbapenemase-Bildner (0,3%), bei 9 Patienten Carbapenem-resistente Bakterien ohne Carbapenemase (0,9%) sowie bei 166 Patienten ESBL-Bildner (16,0%) nachgewiesen. Bei 859 Patienten (82,8%) erfolgte kein Nachweis von MRGN

tion betreut und wiesen chronische Vorerkrankungen (chronische myeloische Leukämie, chronische Niereninsuffizienz, COPD, Diabetes mellitus, Lungenfibrose, Nierenerkrankung, Vorhofflimmern) auf. Zwei der Patienten hatten liegende Devices. Bei allen 3 Patienten waren während des aktuellen stationären Aufenthaltes bereits mehrere Antibiotika (2 bis 5 verschiedene Substanzen) verabreicht worden. Die beiden Patienten mit Nachweis von KPC-2-Bildnern zeigten eine Kolonisation, der VIM-1-Bildner war verantwortlich für eine letal verlaufende Infektion (Sepsis und Pneumonie). Keiner der Patienten hielt sich innerhalb des letzten Jahres vor der Untersuchung im Ausland auf. Einer der mit KPC-2-produzierender *K. pneumoniae* besiedelten Patienten war innerhalb der letzten 2 Jahre in dem sächsischen Klinikum mit dem Ausbruchsgeschehen behandelt worden.

sern mit KPC-Bildnern kolonisiert [25]. Im Juni 2011 wurden die Patienten von 40 irischen Intensivstationen in eine Prävalenzstudie einbezogen. Bei der Untersuchung von 760 Rektalabstrichen wurden keine Carbapenemase-bildenden *Enterobacteriaceae* gefunden [26].

Die Erhebung in Sachsen ergab bei Nachweis von 3 Carbapenemase-Bildnern eine Gesamtprävalenz von 0,29% CI₉₅ (0,0596; 0,843), bei ausschließlicher Betrachtung der Intensivstationen von 0,39% CI₉₅ (0,0801; 1,13). Die nachgewiesene Prävalenz war somit niedriger, als primär erwartet. Der geplante und erreichte Stichprobenumfang führte, da er auf der Annahme einer höheren Kolonisierungsrate basierte, zu einem breiten Konfidenzintervall. Die Abhängigkeit der Weite des Vertrauensbereiches u. a. von der Stichprobengröße wird hier deutlich.

Laut einer aktuellen Veröffentlichung gingen dem NRZ für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum im Jahr 2012 auf freiwilliger Basis deutschlandweit insgesamt 144 *K. pneumoniae*-Isolate mit KPC-2 zu [21]. Davon stammten 58 (40,3%) allein aus Sachsen, wobei das sächsische Klinikum mit dem Ausbruchsgeschehen nicht mitgezählt wurde. In der vorliegenden Punktprävalenz-erhebung wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung diese Erreger bei 2 Patienten zweier Intensivstationen einer Klinik nachgewiesen. Hierbei ist jedoch u. a. zu beachten, dass die Daten des NRZ das gesamte Jahr 2012 abdecken, während die durchgeführte Erhebung lediglich eine Momentaufnahme der Kolonisationssituation von 0,1% (1.037/950.00; [27]) der in sächsischen Krankenhäusern pro Jahr behandelten Patienten darstellt.

Bei einem der beiden KPC-2-positiven Patienten konnte innerhalb der letzten 2 Jahre ein stationärer Aufenthalt in dem sächsischen Klinikum mit dem Ausbruchsgeschehen eruiert werden. Die beiden angezüchteten *K. pneumoniae*-KPC-2-Isolate zeigten in der PFGE klonale Identität mit dem KPC-2-Stamm aus diesem Klinikum, der dem Sequenztyp ST258 zuzuordnen ist (persönliche Mitteilung, Dr. Kaase, NRZ gramnegative Krankenhauserreger). Berichte aus der Literatur [19, 28, 29] weisen darauf hin, dass eine Kolonisation mit Carbapenem-

resistenten gramnegativen Bakterien längere Zeit persistieren kann. So lag nach O'Fallon et al. [30] der Median bis zur Kulturnegativität besiedelter Patienten bei 144, nach Zimmermann et al. [31] bei 295 Tagen. Bei Überlegungen hinsichtlich eventueller Langzeitbesiedlung des KPC-2-positiven Patienten, bei dem eine vorhergehende Behandlung in der Klinik mit dem Ausbruchsgeschehen stattgefunden hatte, ist jedoch Folgendes zu beachten: Die überwiegende Mehrheit der *K. pneumoniae*-Isolate mit KPC-Enzymen gehört weltweit [21, 32], aber – soweit untersucht – auch in Sachsen (persönliche Mitteilung, Dr. Kaase, NRZ gramnegative Krankenhauserreger), dem Sequenztyp ST258 an, was die Bedeutung dieses Stammes als nosokomiales Pathogen zeigt [19]. Entsprechende Neu- bzw. Rekolonisationen sind daher nicht auszuschließen.

Erwartungsgemäß deutlich höher als für Carbapenemase-Bildner lag dagegen der Anteil der mit ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* besiedelten Patienten (in der vorliegenden Untersuchung 16,0%). Patienten der Normal- und Intensivstationen waren dabei fast zu gleichen Anteilen betroffen. Basierend auf anderen Analysen geht das Robert Koch-Institut derzeit davon aus, dass 4–8% der Bevölkerung mit ESBL-bildendem *E. coli* besiedelt sind [33]. In der vorliegenden Erhebung wurde dieser Anteil mit fast 11% Patienten mit ESBL-bildendem *E. coli* überschritten, was am ehesten auf das selektierte Klientel (ausschließlich Personen im stationären Krankenhausaufenthalt) zurückzuführen sein dürfte.

In verschiedenen Studien wurden als Risikofaktoren für den Erwerb von Carbapenemase-Bildnern unter anderem schwere Grunderkrankungen, Aufenthalt auf Intensivstationen, vorausgegangene Antibiotikatherapie, verlängerter Krankenhausaufenthalt, in den Körper führende Zugänge und mechanische Beatmung sowie fortgeschrittenes Alter beschrieben [34]. Aussagen zu Risikofaktoren lassen sich auf der Basis der vorliegenden Untersuchung nicht machen. Bei allen 3 Patienten, die mit Carbapenemase-Bildnern besiedelt bzw. infiziert waren, fanden sich jedoch die meisten der oben aufgeführten Merkmale.

Fazit

In einer sächsischen Klinik kam es seit Juni 2010 zu einem protrahierten Ausbruch mit *K. pneumoniae*, KPC-2-bildend, der bis zum Zeitpunkt der Planung der Prävalenz-erhebung noch andauerte. Im gleichen Zeitraum gab es zudem deutliche Hinweise auf eine regionale Häufung von KPC-2-produzierender *K. pneumoniae* in Sachsen, wie Daten des NRZ 2011/2012 [1, 21] sowie eine Umfrage des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Verbraucherschutz (Mai 2012) bei sächsischen Krankenhäusern zeigten. Die vorliegende Prävalenz-erfassung wurde über 4 Monate (Oktober 2012 bis Februar 2013) nach Bekanntwerden des KPC-2-Ausbruches durchgeführt, wobei allerdings Einrichtungen mit früheren Nachweisen von KPC-2-Erregern unterrepräsentiert waren. Dies könnte eine entsprechende Auswirkung auf die Höhe der Prävalenzrate haben. Etwa 0,1% der in sächsischen Krankenhäusern pro Jahr behandelten Patienten wurden untersucht. Der Nachweis von insgesamt 3 Carbapenemase-Bildnern bzw. 2 KPC-2-produzierenden *K. pneumoniae*-Isolaten spricht dafür, dass – bezogen ausschließlich auf den Zeitpunkt der Untersuchung – es keinen Anhalt für eine großflächige Verbreitung von *K. pneumoniae* mit der Carbapenemase KPC-2 in sächsischen Kliniken gab. Dies könnte auf die Durchführung adäquater Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung der Weiterverbreitung der Erreger in den teilnehmenden Kliniken hindeuten. Diesbezügliche Wachsamkeit der medizinischen Einrichtungen ist aber auch für die Zukunft unabdingbar, wie aus den oben dargestellten Daten des NRZ, die jeweils ein ganzes Jahr umfassen, sowie des SMS zum Auftreten von KPC-2-Erregern in Sachsen hervorgeht. Der Nachweis bislang nicht bekannter kolonisierter Patienten unterstreicht zudem die Bedeutung der Untersuchung auf asymptomatische Träger von Carbapenemase-Bildnern. Auch die seit 16.12.2012 eingeführte Meldepflicht für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger in Sachsen wird hier zukünftig weitere Informatio-

nen über die Verbreitung von Carbapenemase-Bildnern in Sachsen geben.

Korrespondenzadresse

Dr. I. Ehrhard

Abteilung Medizinische Mikrobiologie,
Landesuntersuchungsanstalt für das
Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen
Jägerstr. 8/10, 01099 Dresden
ingrid.ehrhard@lua.sms.sachsen.de

Danksagung. Wir danken allen teilnehmenden sächsischen Kliniken für ihre Unterstützung bei dieser Prävalenzerhebung. Die hohe Beteiligung der Krankenhäuser zeigt entsprechendes Interesse und große Kooperationsbereitschaft bei der Erfassung und Bekämpfung von multiresistenten Erregern. Unser ganz besonderer Dank gilt dabei den ausführenden Mitarbeitern der Kliniken, Gesundheitsämter und LUA, welche mit ihrem Einsatz zur Durchführung der Untersuchung beitrugen. Herrn Dr. Hennebach danken wir für die Berechnung des Stichprobenumfangs und der Konfidenzintervalle. Die Prävalenzerhebung wurde mit Mitteln des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Verbraucherschutz finanziert.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Ehrhard, A.-K. Karaalp, T. Hackel, G. Höll, N. Rodewald, U. Reif, T. Eckmanns und W. Sydow geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Kaase weist auf folgende Beziehungen hin: Vortrags- oder Gutachterhonorare oder Forschungsbeihilfen von Amplex, Astra Zeneca, Bayer, Becton Dickinson, Bio Merieux, Bio-Rad, Bruker, Cepheid, InfecTopharm, MSD, Pfizer, Roche Diagnostics und Siemens Healthcare.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Kaase M (2012) Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 55:1401–1404
2. Pfeifer Y (2010) ESBL, AmpC and carbapenemases: emergence, dissemination and diagnostics of β -lactamase-producing Gram-negative pathogens. J Lab Med 34:205–215
3. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W (2010) Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. Int J Med Microbiol 300:371–379
4. Baum H von, Dettenkofer M, Heeg P et al (2010) Konsensempfehlung Baden-Württemberg: Umgang mit Patienten mit hochresistenten Enterobakterien inklusive ESBL-Bildnern. Hyg Med 35:40–45
5. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T et al (2009) Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. Infect Control Hosp Epidemiol 30:666–671
6. Carrère A, Fortineau N, Nordmann P (2010) Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 48:1913–1914
7. Kaase M (2010) Carbapenemase-Detektion im mikrobiologischen Labor. Hyg Med 35:32–36
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2012) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org>, Version 2.0
9. Centers for Disease Control and Prevention (2011) Multiplex Real-time PCR detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) and New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM-1) genes. <http://www.cdc.gov/HAI/settings/lab/kpc-ndm1-lab-protocol.html>
10. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ et al (2001) Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 45:1151–1161
11. Pitout JDD, Gregson DB, Poirel L et al (2005) Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. J Clin Microbiol 43:3129–3135
12. Juan C, Beceiro A, Gutiérrez O et al (2008) Characterization of the new metallo-beta-lactamase VIM-13 and its integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Spain. Antimicrob Agents Chemother 52:3589–3596
13. Kaase M, Szabados F, Wassill L, Gatermann SG (2012) Detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae* by a commercial multiplex PCR. J Clin Microbiol 50:3115–3118
14. Poirel L, Heretier C, Tolün V, Nordmann P (2011) Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 48:15–22
15. Standard Operating Procedure for PulseNet PFGE of *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* non-O157 (STEC), *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. <http://www.cdc.gov/pulsenet/PDF/ecoli-shigella-salmonella-pfge-protocol-508c.pdf>. Zugegriffen: 17. Juni 2013
16. Tenover FC, Arbeit RD, Goehring RV et al (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 33:2233–2239
17. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 55:1311–1354
18. Thurlow CJ, Prabaker K, Lin MY et al (2013) Anatomical sites of patient colonization and environmental contamination with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at long-term acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 34:56–61
19. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M et al (2012) Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 25:682–707
20. Robert Koch-Institut (2011) Zum Auftreten von *Enterobacteriaceae* mit OXA-48-Carbapenemase in Deutschland. Epidemiol Bull 32:304–306
21. Robert Koch-Institut (2013) Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. Epidemiol Bull 19:167–171
22. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM et al (2010) Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect 74:344–349
23. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S et al (2011) Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. Infect Control Hosp Epidemiol 32:845–853
24. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K et al (2013) The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis 57:1246–1252
25. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K et al (2011) Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (KPC) among adult patients in intensive care units (ICUs) and long-term acute care hospitals (LTACHs) in the Chicago region. 49th Annual Scientific Meeting of the IDSA 2011, 20.–23. Oktober 2011. Boston (Abstract 396)
26. Burns K, Morris D, Murchan S et al (2013) Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Irish critical care units: results of a pilot prevalence survey, June 2011. J Hosp Infect 83:71–73
27. Sächsisches Staatsministerium für Soziales und Verbraucherschutz (2012) Bekanntmachung des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Verbraucherschutz zum Krankenhausplan des Freistaates Sachsen. Stand: 1. Januar 2012 (10. Fortschreibung). Vom 10. Januar 2012. SächsABI 1:1–68
28. Perez F, Endimiani A, Ray AJ et al (2010) Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination. J Antimicrob Chemother 65:1807–1818
29. Humphries RM, Kelesidis T, Bard JD et al (2010) Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. J Med Microbiol 59:1383–1389
30. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EMC (2009) Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent colonization. Clin Infect Dis 48:1375–1381
31. Zimmermann FS, Assous MV, Bdoah-Abram T et al (2013) Duration of carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* following hospital discharge. Am J Infect Control 41:190–194
32. Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis 17:1791–1798
33. Pfeifer Y, Eller C, Leistner R et al (2013) ESBL-Bildner als Infektionsquelle beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. Hyg Med 38:294–299
34. Hara GL, Gould I, Endimiani A et al (2013) Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group. J Chemotherapy 25:129–140