

Übersichtsvortrag gram-negative Erreger

9. NRW-Dialog Infektionsschutz

Dr. med. Martin Kaase
NRZ für gramnegative Krankenhauserreger
Ruhr-Universität Bochum
martin.kaase@rub.de

Multiresistente Bakterien schädigen unsere Patienten...

- Patient wird mit geringerer Wahrscheinlichkeit initial resistenzgerecht therapiert
- die wenigen wirksamen Antibiotika sind häufig schlechter

**Keine neuen innovativen
Antibiotika gegen
gramnegative Bakterien
in den nächsten
5 Jahren**

Definition der Multiresistenz bei Gramnegativen

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin/ Tazobactam	R	R	Nur eine der vier Antibiotika- gruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

Tab. 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften

(R = resistent oder intermediär sensibel, S = sensibel)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Multiresistenz bei Gramnegativen

- *Enterobacteriaceae* ESBL (≈ 3MRGN)
- *Enterobacteriaceae* Carbapenemasen (4MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- *Acinetobacter baumannii* (4MRGN)

Multiresistenz bei Gramnegativen

- *Enterobacteriaceae* ESBL (≈ 3MRGN)
- *Enterobacteriaceae* Carbapenemasen (4MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- *Acinetobacter baumannii* (4MRGN)

E. coli Wildtyp

- Ampicillin
- Piperacillin
- Ampicillin/Sulbactam
- Piperacillin/Tazobactam
- Cefazolin
- Cefuroxim
- Ceftriaxon, Cefotaxim
- Ceftazidim
- Imipenem/Meropenem/
Ertapenem/Doripenem

E. coli seit 1965 bekannte einfache β -Laktamasen

- Ampicillin
- Piperacillin
- ~~Ampicillin/Sulbactam~~
- **Piperacillin/Tazobactam**
- ~~Cefazolin~~
- **Cefuroxim**
- **Ceftriaxon, Cefotaxim**
- **Ceftazidim**
- **Imipenem/Meropenem/
Ertapenem/Doripenem**

E. coli seit 1982 bekannte ESBL

- Ampicillin
- Piperacillin
- ~~Ampicillin/Sulbactam~~
- ~~Piperacillin/Tazobactam~~
- ~~Cefazolin~~
- ~~Cefuroxim~~
- ~~Ceftriaxon, Cefotaxim~~
- ~~Ceftazidim~~
- **Imipenem/Meropenem/
Ertapenem/Doripenem**

E. coli

seit 1982 bekannte ESBL

- Ampicillin
- Piperacillin
- Ampicillin/Sulbactam
- **ESBL =**
- **extended spectrum β -lactamases**
- ~~Cefuroxim~~
- ~~Ceftriaxon, Cefotaxim~~
- ~~Ceftazidim~~
- **Imipenem/Meropenem/
Ertapenem/Doripenem**

E. coli

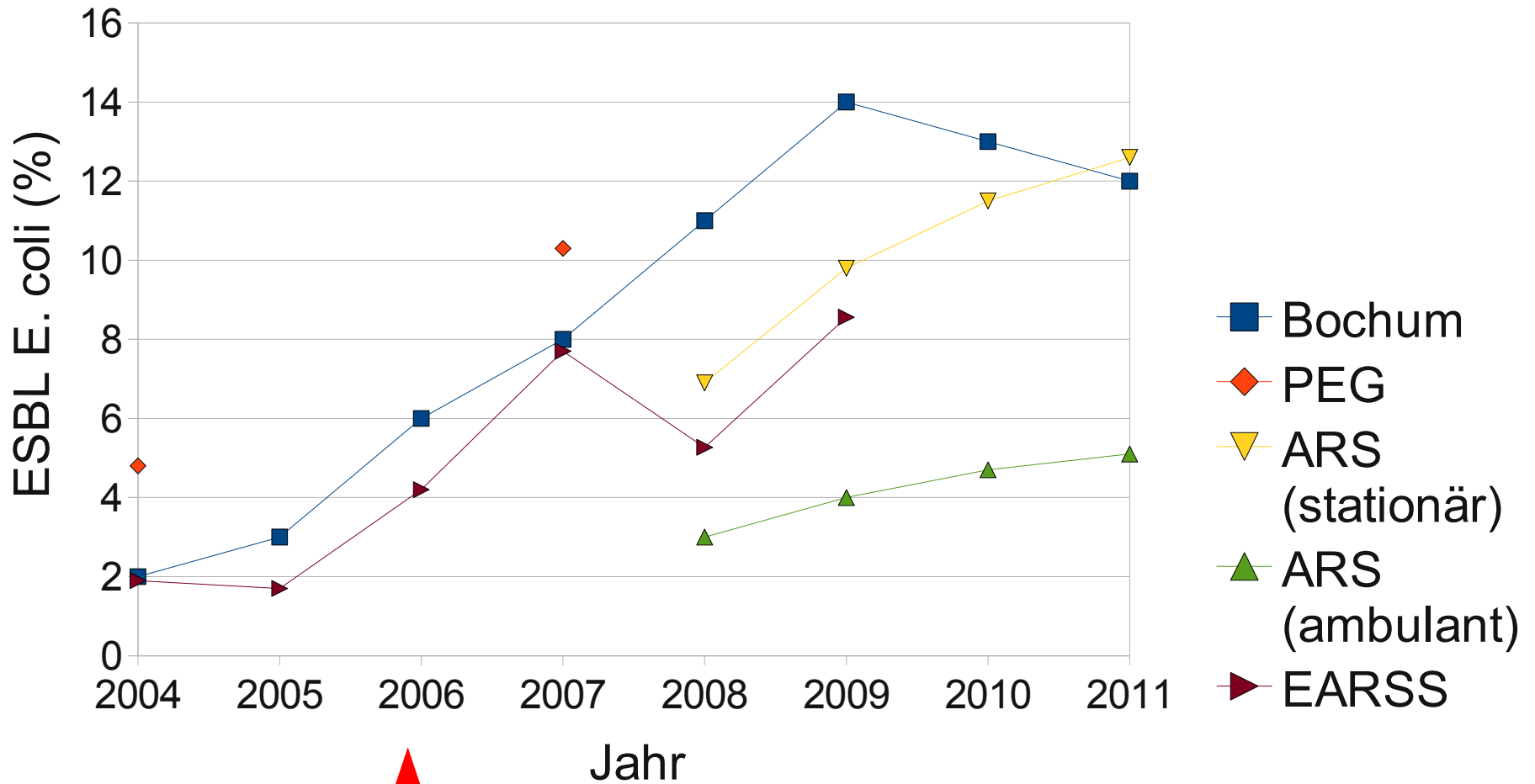
ESBL: fast immer Multiresistenz

- Ampicillin
- Piperacillin
- ~~Ampicillin/Sulbactam~~
- ~~Piperacillin/Tazobactam~~
- Cefazolin
- Cefuroxim
- ~~Ceftriaxon, Cefotaxim~~
- Ceftazidim
- **Imipenem/Meropenem/
Ertapenem/Doripenem**
- ~~Gentamicin, Tobramycin~~
- ~~Doxycyclin~~
- **Tigecyclin**
- ~~Sulfamethoxazol/
Trimethoprim~~
- ~~Ciprofloxacin/
Levofloxacin~~
- **Colistin**

Resistenz gegen Cefotaxim/Ceftazidim

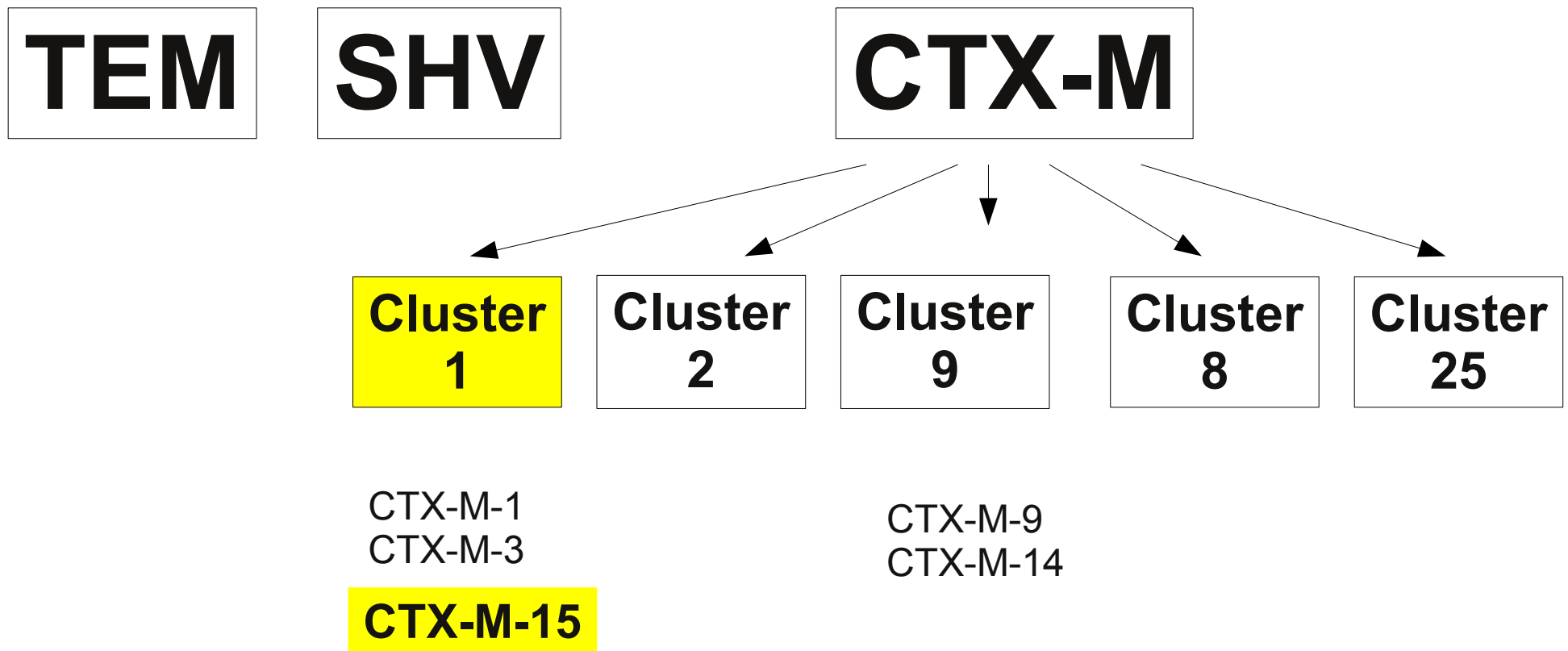
→ näherungsweise identisch mit ESBL
(bei *E. coli* und *K. pneumoniae*)

ESBL bei *E. coli* nimmt zu (seit 2006)



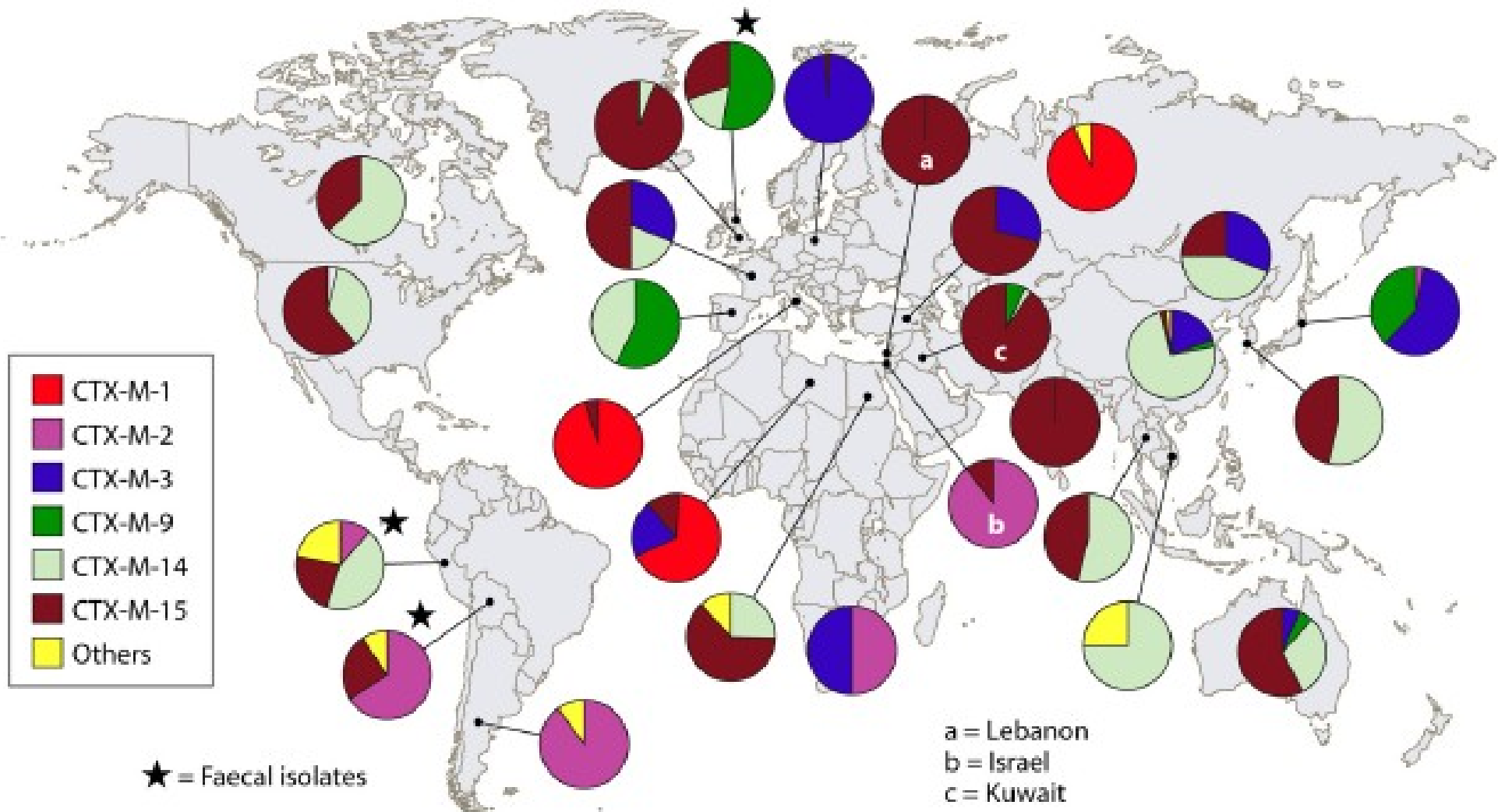
Einteilung der ESBLs

- >200 verschiedene Enzyme



Weltweite Ausbreitung von CTX-M-15 ESBLs seit 2001

The Trade Routes of the CTX-M Enzymes

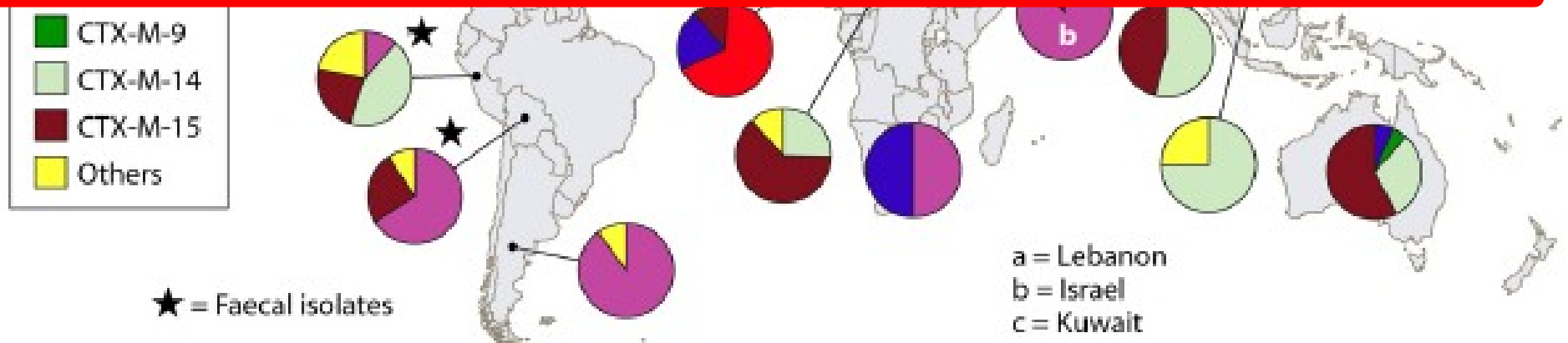


Weltweite Ausbreitung von CTX-M-15 ESBLs seit 2001

The Trade Routes of the CTX-M Enzymes

Weltweite Ausbreitung eines ESBL-Klons:

***E. coli* ST131 O25:H4
(CTX-M-15)**



ESBL kommt auch schon in der Normalbevölkerung vor

- **3,6% bei Rekruten in Dänemark in 2008**
(Hammerum et al., Clin Microbiol Infect 2011; 17: 566-568)
- **6,6% in Spanien in 2007**
(Vinué et al., Clin Microbiol Infect 2009; 15: 954-957)
- **7,4% in Spanien in 2005/2006**
(Rodríguez-Baño et al., J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1142-1149)

ESBL kommt auch schon in der Normalbevölkerung vor

- 3,6% bei Rekruten in Dänemark in 2008
(Hammerum et al., Clin Microbiol Infect 2011; 17: 566-568)
- 6,6% in **gilt für *E. coli*,
nicht für *K. pneumoniae*!**
(Vinué et al.,)
- 7,4% in Spanien in 2005/2006
(Rodríguez-Baño et al., J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1142-1149)

Auslandsreisen sind Risikofaktor für ESBL-Besiedlung

Continent or region	No. of travelers	No. (%) of travelers positive for ESBL-producing isolates
Africa	25	1 (4)
Asia (India excluded)	31	10 (32)
Central America	6	0 (0)
India	8	7 (88)
Middle East	14	4 (29)
North America	2	0 (0)
South America	1	0 (0)
Southern Europe	16	2 (13)

Hinweise auf ESBL-Übertragung Tier → Mensch (Niederlande)

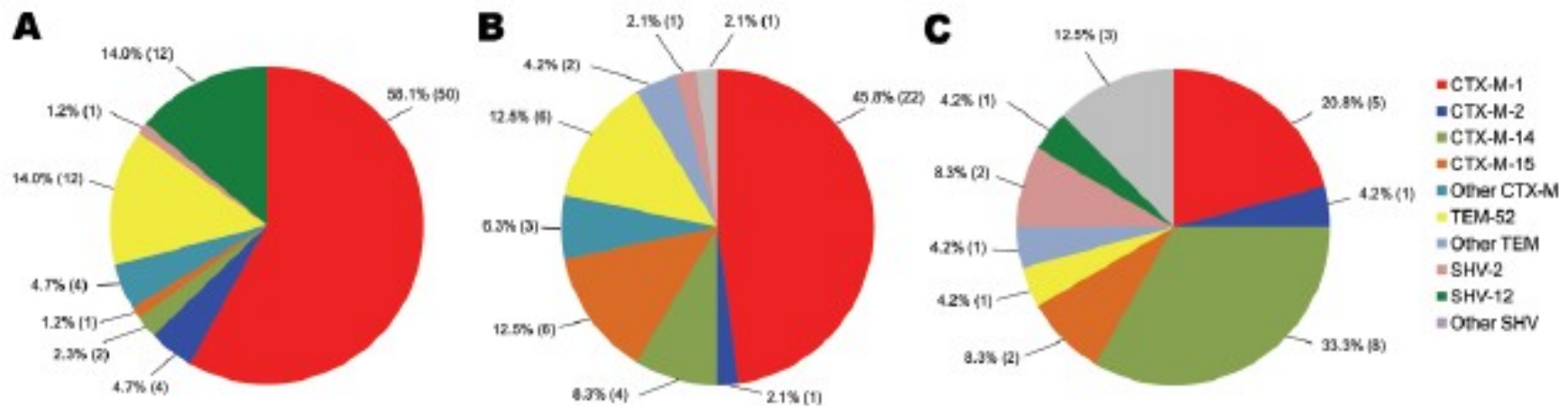
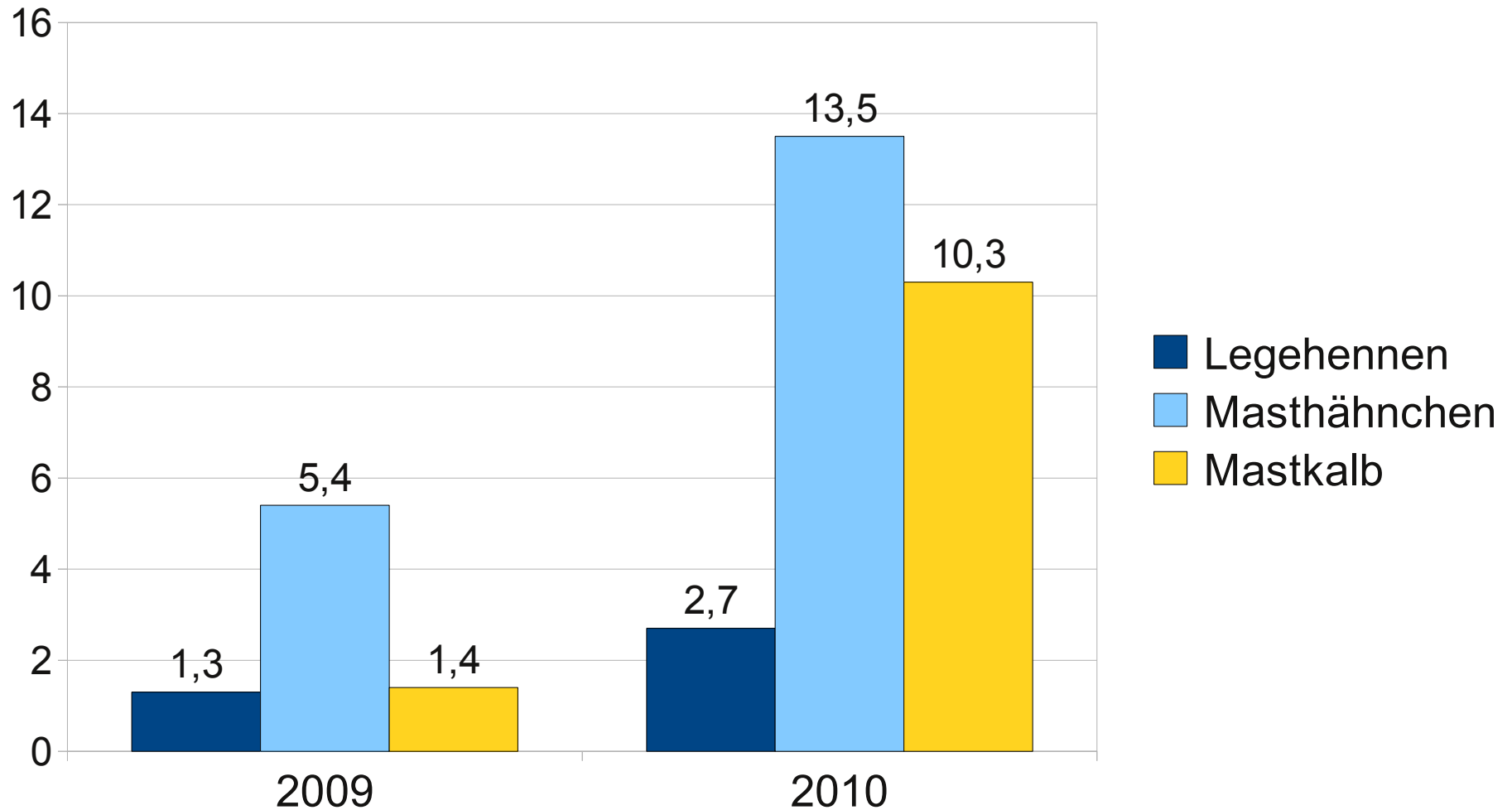


Figure 1. Distribution of extended-spectrum β -lactamase genes in chicken meat (A), human rectal swabs (B), and human blood cultures (C), the Netherlands. Values in parentheses are no. positive.

Cefotaxim-Resistenz (%) bei *E. coli* in Deutschland



Stellungnahme Nr. 002/2012 des BfR vom 5. Dezember 2011

Stichprobe aus Hähnchenfleisch: 50% ESBL *E. coli* positiv!

Ort	Supermarkt	Marke	Firma	MRSA	ESBL
Berlin	Edkeka	Heidegold	Wiesenhof	0	pos
Berlin	Edkeka	Heidegold	Wiesenhof	0	0
Berlin	Penny	Juwel	Stolle	0	pos
Berlin	Penny	Juwel	Stolle	0	pos
Hamburg	Netto	Gut Ponholz	Stolle	0	pos
Hamburg	Netto	Gut Ponholz	Stolle	pos	pos
Hamburg	Rewe	Wilhelm Brandenburg	Sprehe	pos	0
Hamburg	Rewe	Wilhelm Brandenburg	Sprehe	0	0
Köln	Netto	Gut Ponholz	Wiesenhof	0	0
Köln	Netto	Gut Ponholz	Wiesenhof	0	pos
Köln	Rewe	Astenhof	Sprehe	0	pos
Köln	Rewe	Astenhof	Sprehe	0	pos
Nürnberg	Aldi	geka	Wiesenhof	0	0
Nürnberg	Aldi	geka	Wiesenhof	0	0
Nürnberg	Edkeka	Astenhof	Sprehe	0	pos
Nürnberg	Edkeka	Astenhof	Sprehe	0	0
Stuttgart	Aldi	Landgeflügel	Rothkötter	0	0
Stuttgart	Metro	Astenhof	Sprehe	0	0
Stuttgart	Lidl	Landjunker	Wiesenhof	0	pos
Stuttgart	Kaufhof	Wiesenhof	Wiesenhof	0	0

Hähnchenhaltung in NRW

Tabelle 1: Anzahl der Tiere in Betrieben mit und ohne Antibiotikaaanwendung

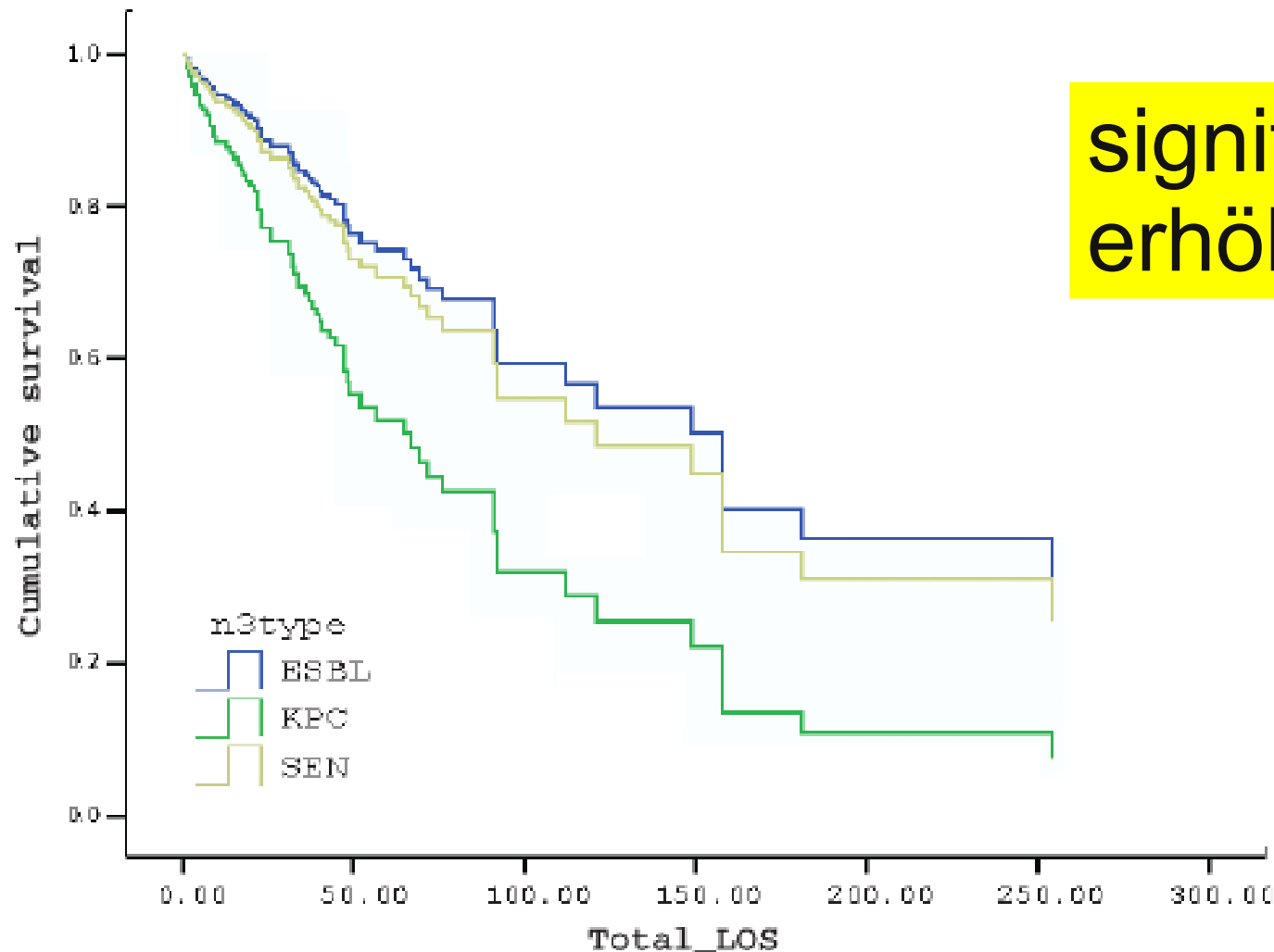
Anwendung von Antibiotika	Anzahl	Anzahl der Tiere	
			in %
mit	164	14.692.156	96,41
ohne	18	546.750	3,59
alle Betriebe	182	15.238.906	100,00

Abschlussbericht: Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes in der Hähnchenhaltung.
Landesamt für Natur, Umwelt- und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen,
14.11.2011

Multiresistenz bei Gramnegativen

- *Enterobacteriaceae* ESBL (\approx 3MRGN)
- *Enterobacteriaceae* Carbapenemasen (4MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- *Acinetobacter baumannii* (4MRGN)

Bakteriämie mit *K. pneumoniae* (Carbapenem resistent)

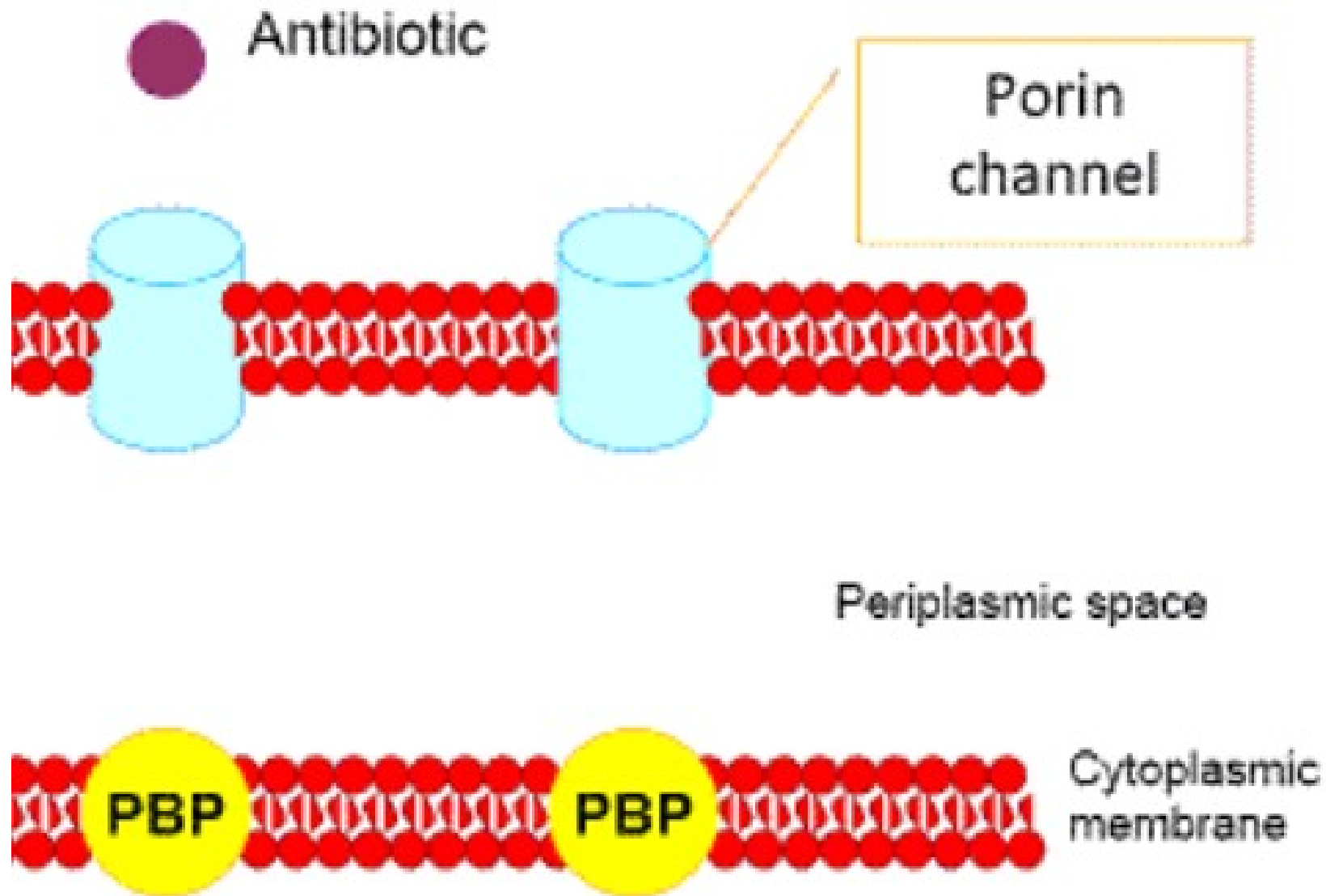


signifikant
erhöhte Letalität

Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae*

- **Porinverlust**
(in Kombination mit AmpC oder ESBL)

Porine



Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae*

- **Porinverlust**
(in Kombination mit AmpC oder ESBL)
- **Carbapenemasen**

Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae*

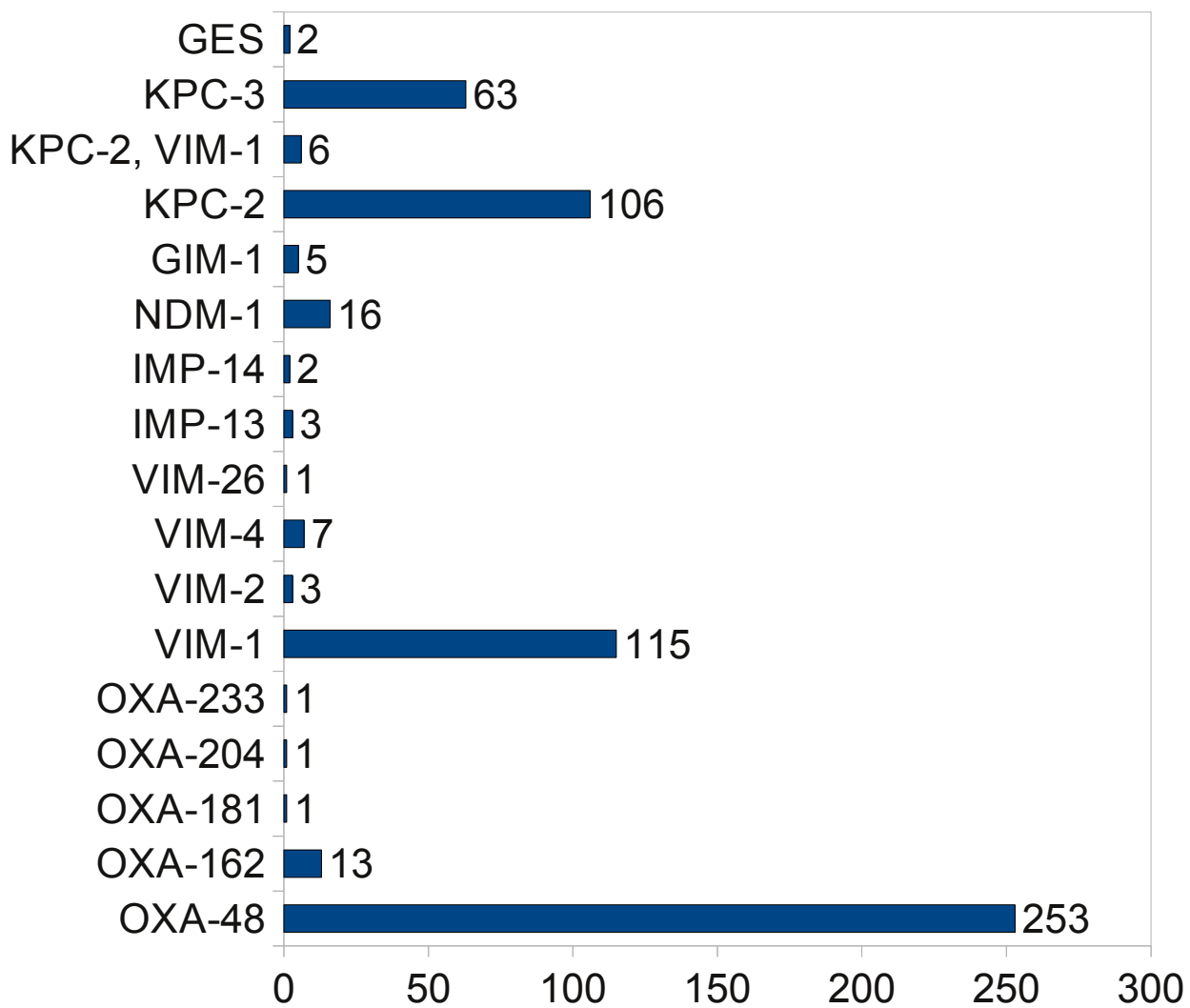
- **Porinverlust**
(in Kombination mit AmpC oder ESBL)
- **Carbapenemasen**
 - Ambler Klasse A
 - KPC
 - GES-4, GES-5, GES-6
 - SME, IMI, NMC-A
 - Metallo-Betalaktamasen
 - VIM, IMP, NDM, KHM, GIM
 - Klasse D
 - OXA-48

Carbapenem-Resistenz bei *Enterobacteriaceae*

- **Porinverlust**
(in Kombination mit AmpC oder ESBL)
- **Carbapenemasen**
 - Ambler Klasse A
 - **KPC**
 - GES-4, GES-5, GES-6
 - SME, IMI, NMC-A
 - Metallo-Betalaktamasen
 - **VIM**, IMP, **NDM**, KHM, GIM
 - Ambler Klasse D
 - **OXA-48**

Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012



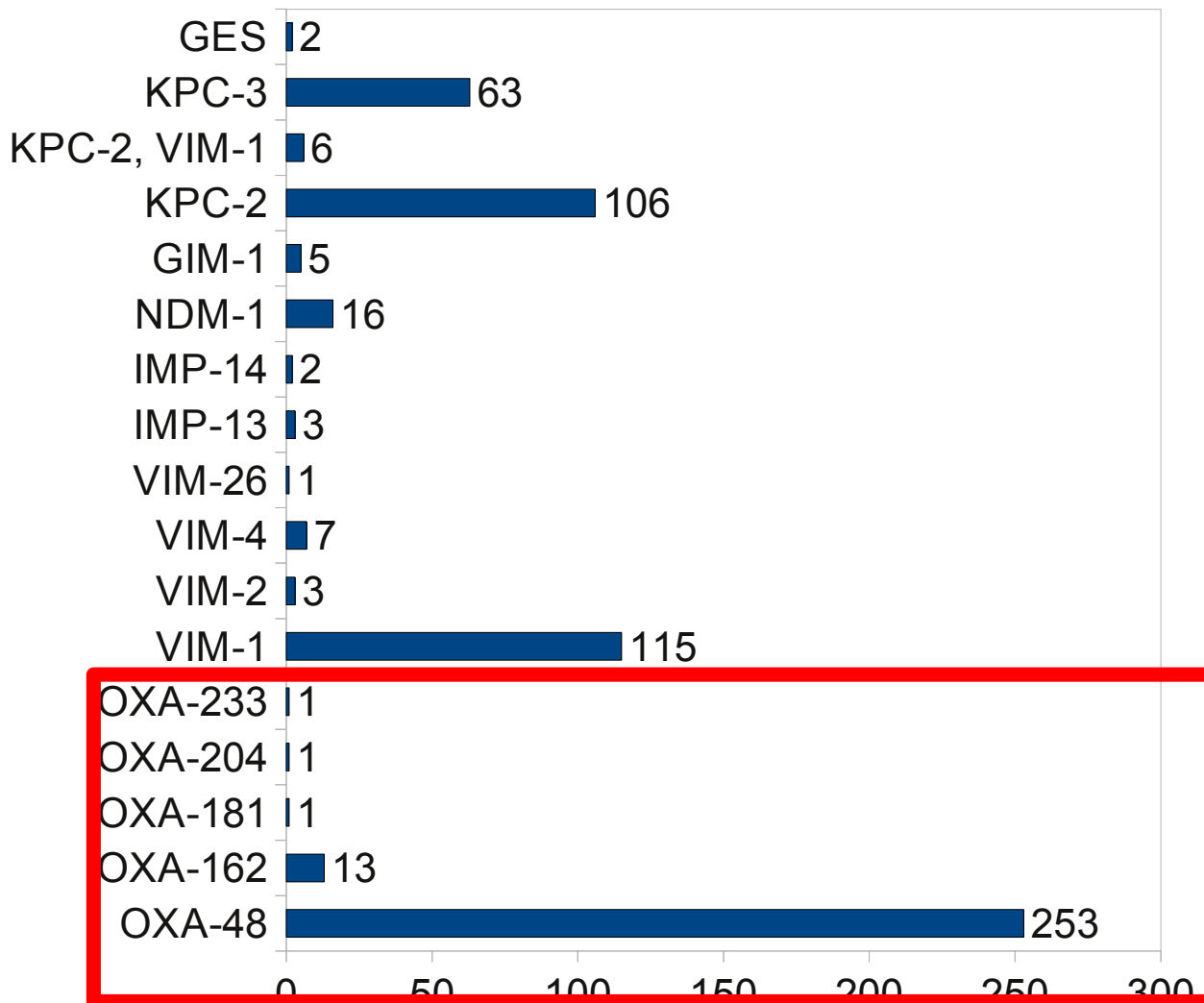
Klasse A-Carbapenemasen

Klasse B-Carbapenemasen
= Metallo-Betalaktamasen

Klasse D-Carbapenemasen
= OXA-Carbapenemasen

Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012

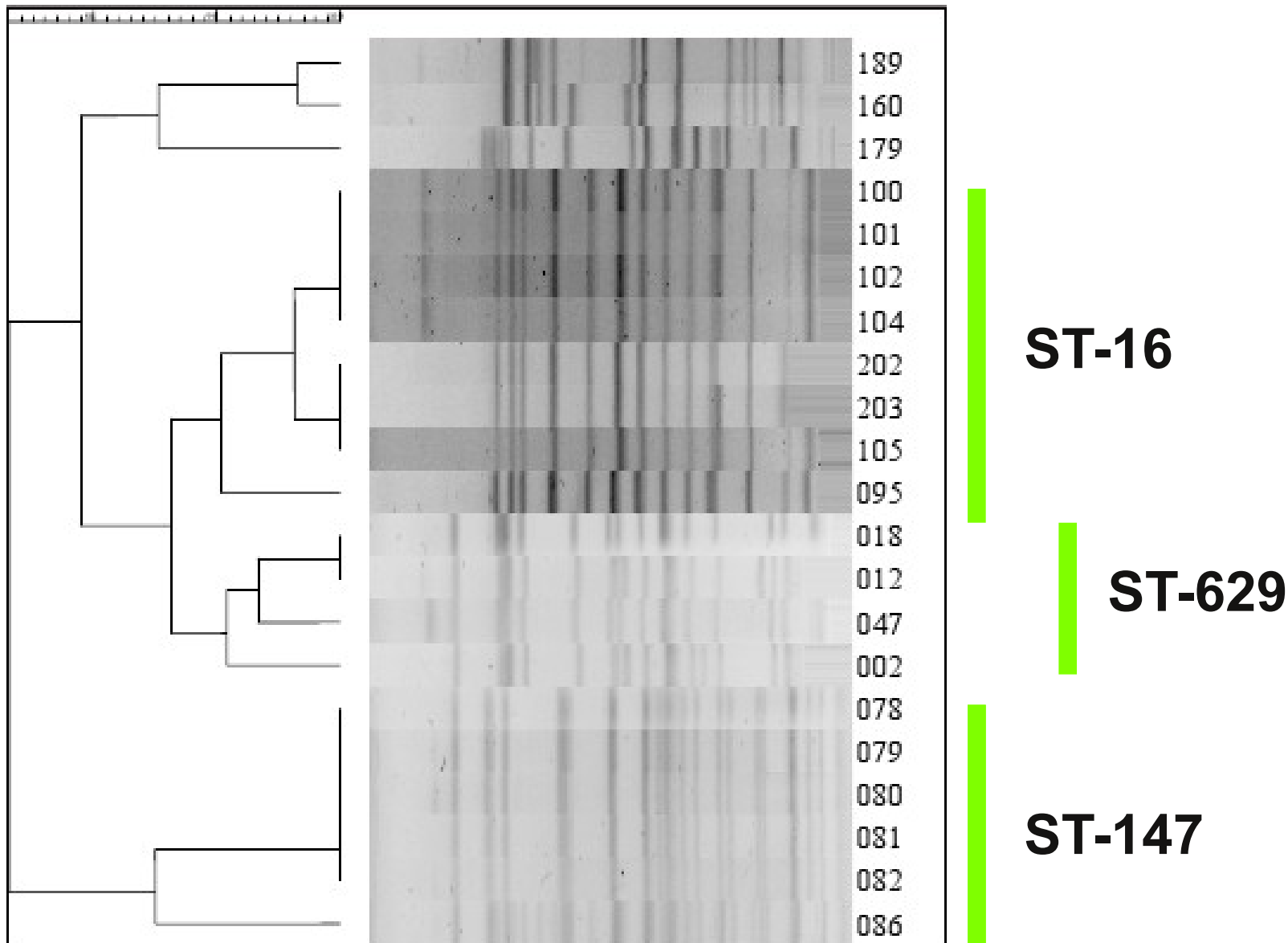


Klasse A-Carbapenemasen

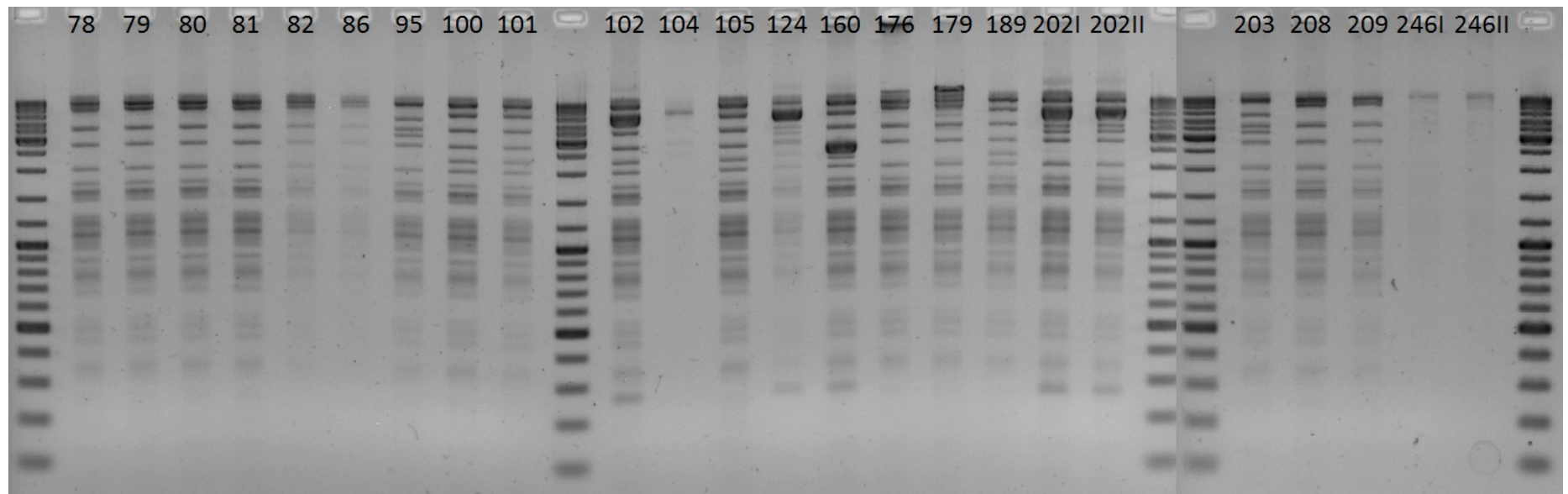
Klasse B-Carbapenemasen
= Metallo-Betalaktamasen

Klasse D-Carbapenemasen
= OXA-Carbapenemasen

Ausbrüche mit OXA-48 mit jeweils unterschiedlichen Klonen



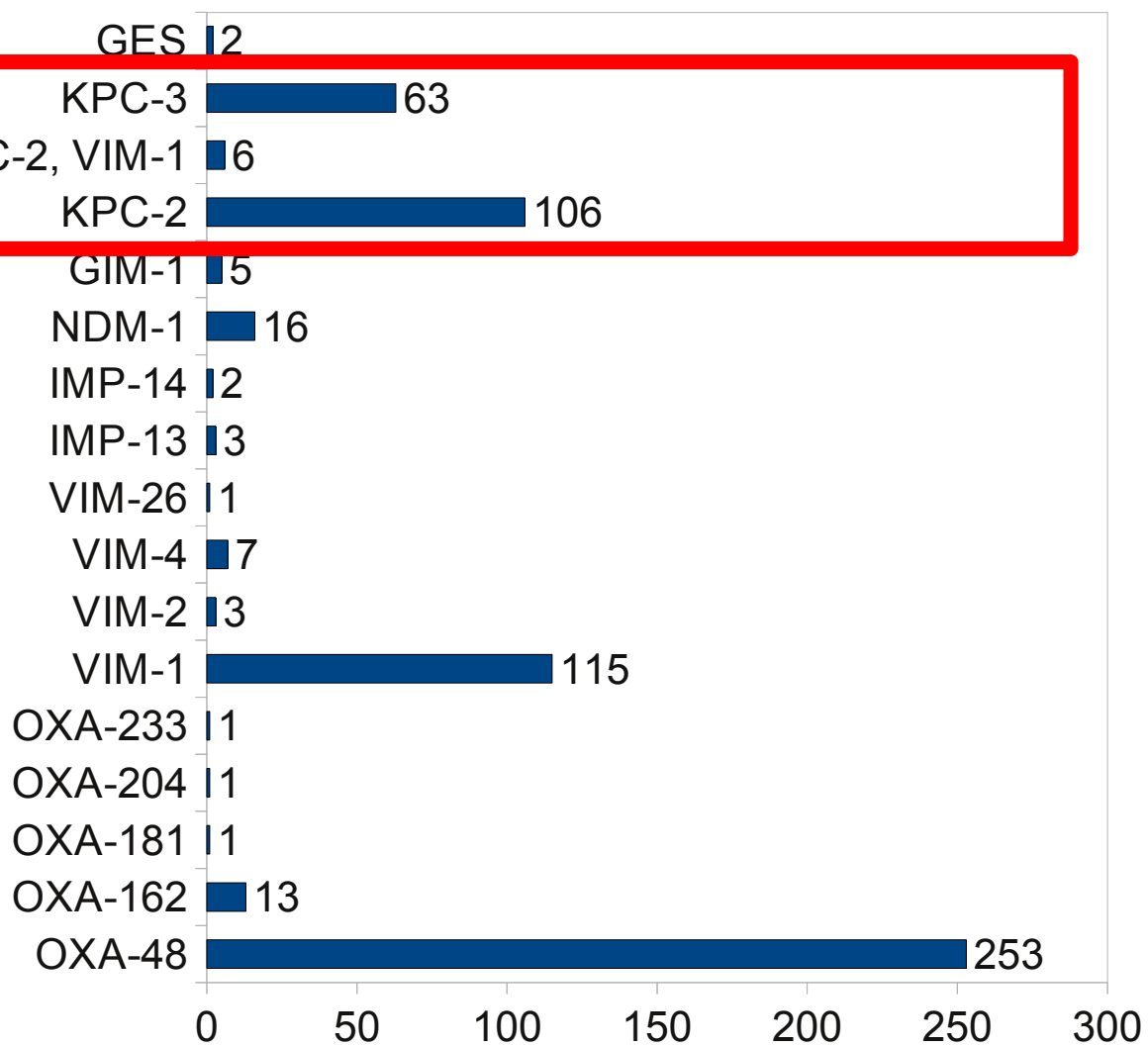
OXA-48 liegt auf eng verwandten Plasmiden



Restriktionsverdau mit PstI

Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012

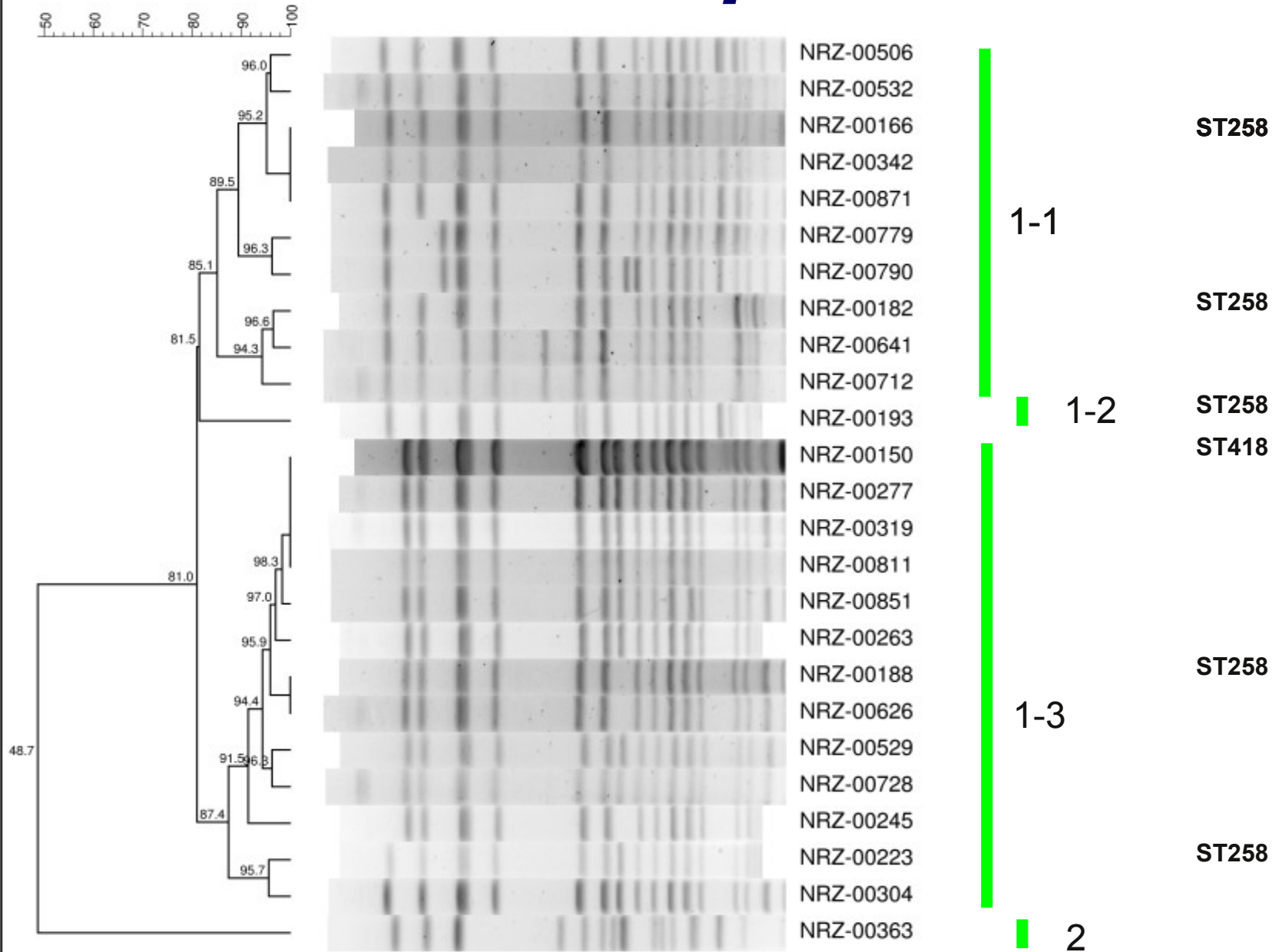


Klasse A-Carbapenemasen

Klasse B-Carbapenemasen
= Metallo-Betalaktamase

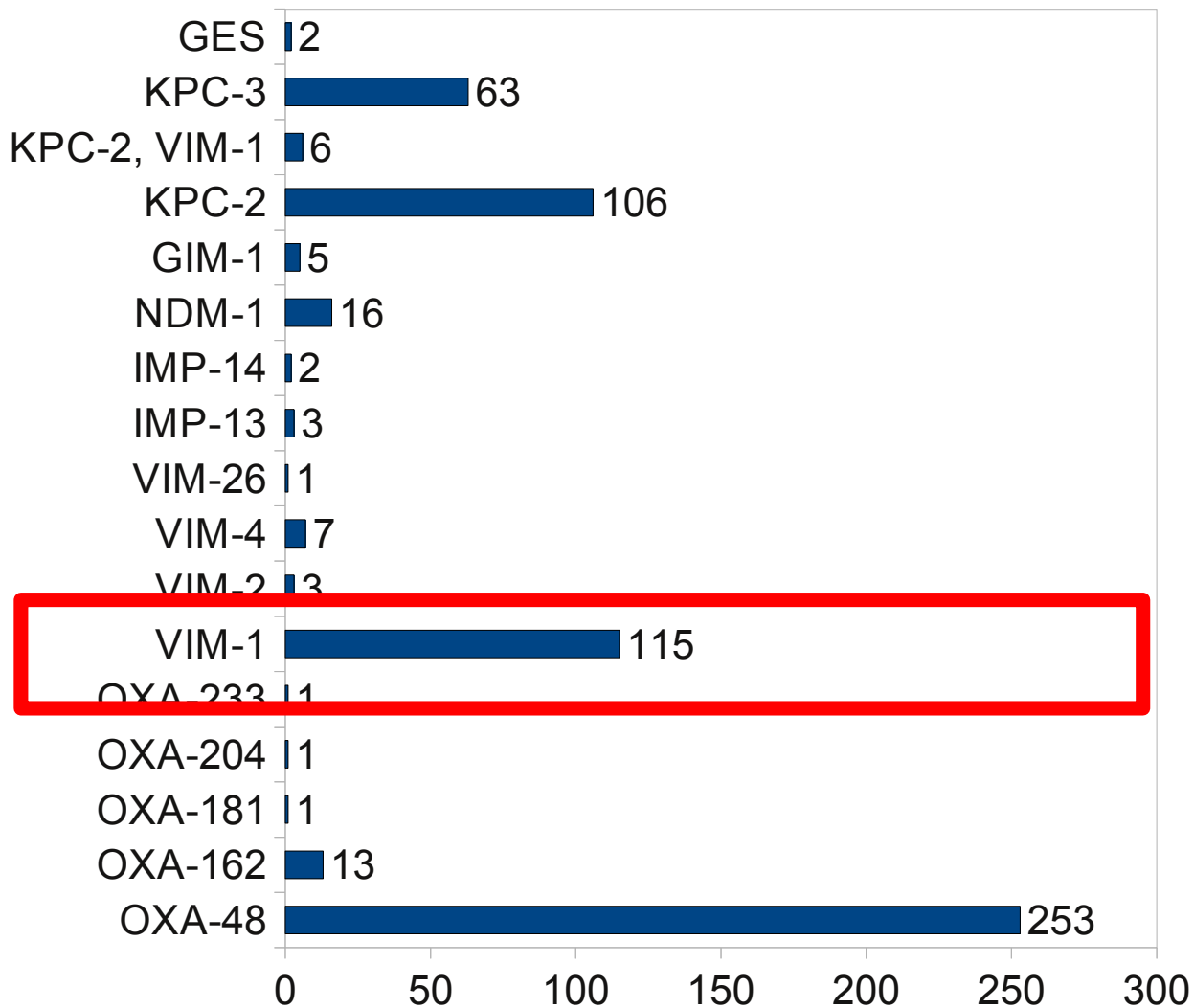
Klasse D-Carbapenemasen
= OXA-Carbapenemasen

Fast alle KPC-Stämme gehören zum Klon *K. pneumoniae* ST258



Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012



Klasse A-Carbapenemasen

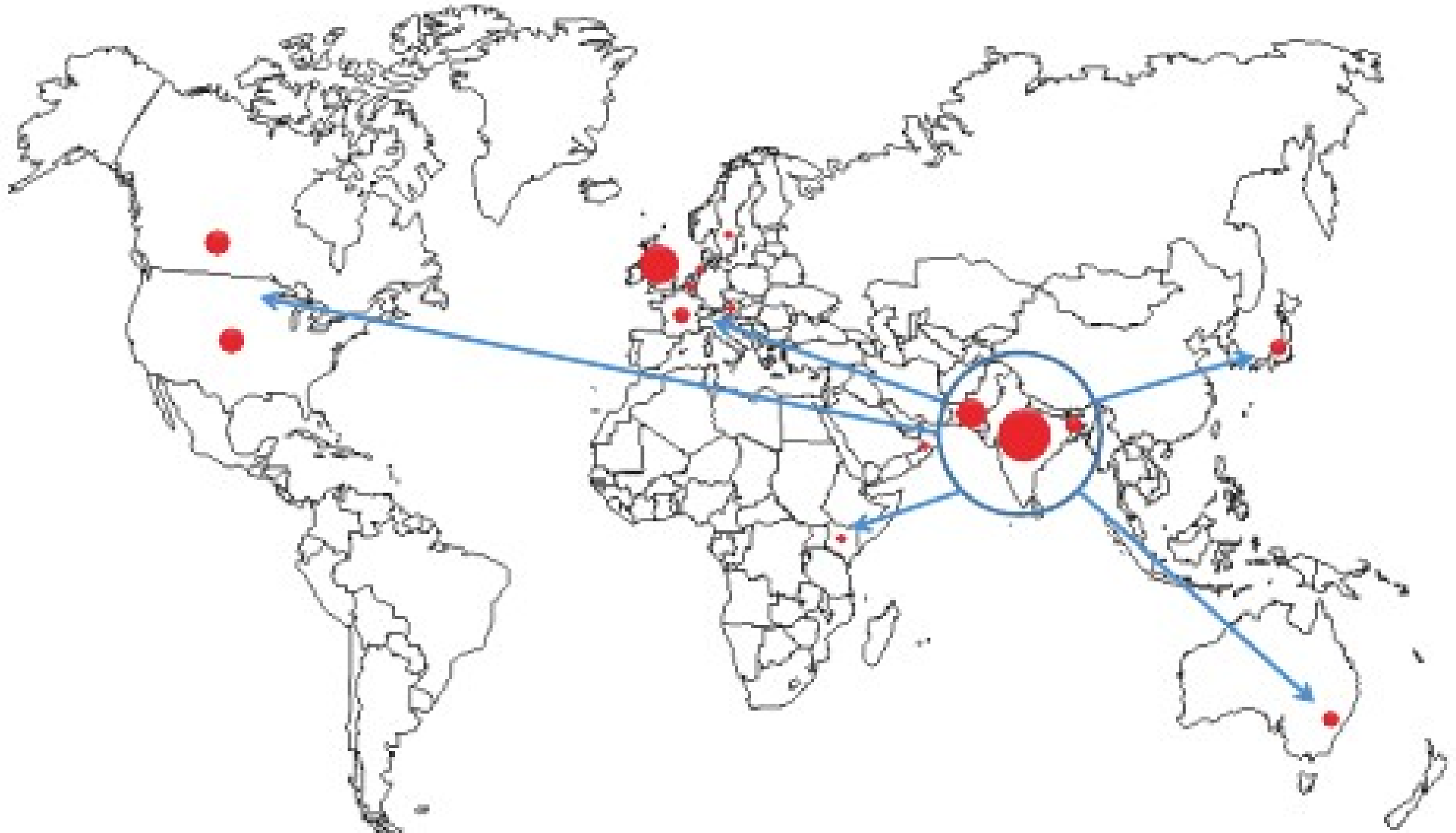
Klasse B-Carbapenemasen
= Metallo-Betalaktamasen

Klasse D-Carbapenemasen
= OXA-Carbapenemasen

NDM in Deutschland noch selten (Stand: Februar 2011)

- 2625 eingesandte Isolate
- davon NDM: 32 (1,2%)
 - *E. coli* (NDM-1): 5
 - *K. pneumoniae* (NDM-1): 6
 - *K. oxytoca* (NDM-1): 1
 - *E. cloacae* (NDM-1): 1
 - *P. mirabilis* (NDM-1): 1
 - *A. baumannii* (NDM-1): 15
 - *A. baumannii* (NDM-2): 1
 - *A. pittii* (NDM-1): 1
 - *A. junii* (NDM-1): 1

Ausbreitung von NDM-1 seit 2006



Multiresistenz bei Gramnegativen

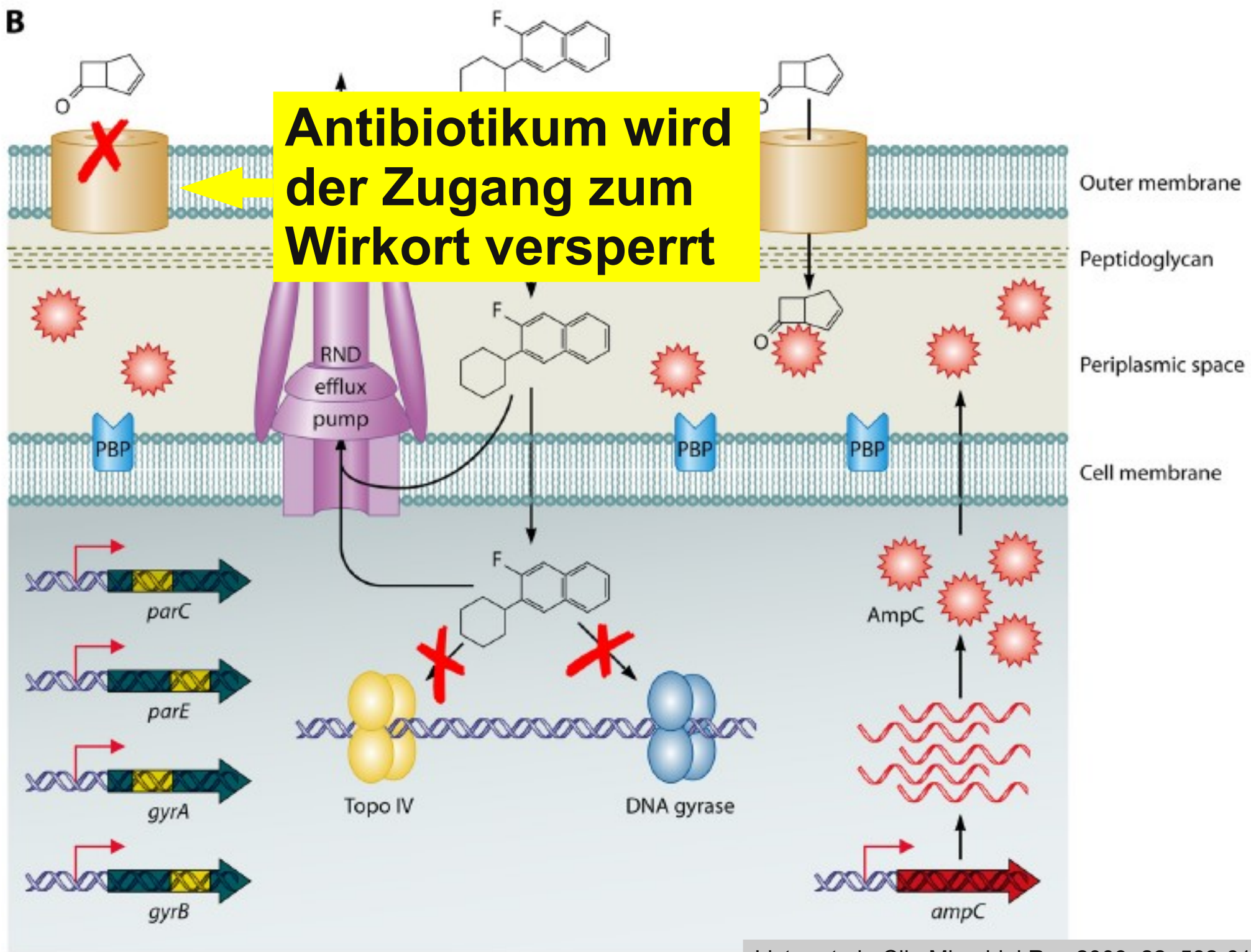
- *Enterobacteriaceae* ESBL (\approx 3MRGN)
- *Enterobacteriaceae* Carbapenemasen (4MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- *Acinetobacter baumannii* (4MRGN)

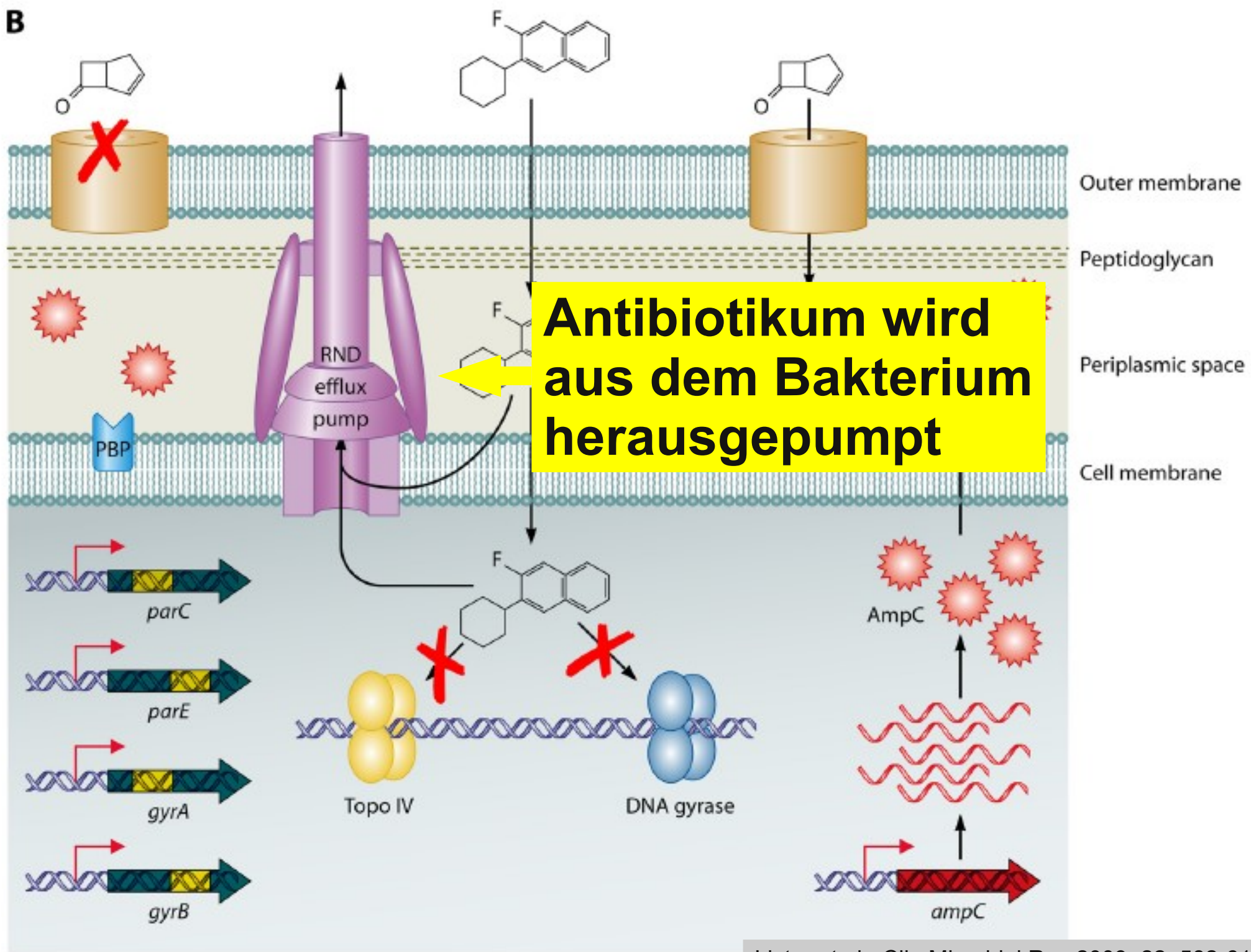
Besonderheit bei *P. aeruginosa*

P. aeruginosa kann resistent werden gegen **alle** Antibiotika, ohne fremde Gene aufzunehmen.

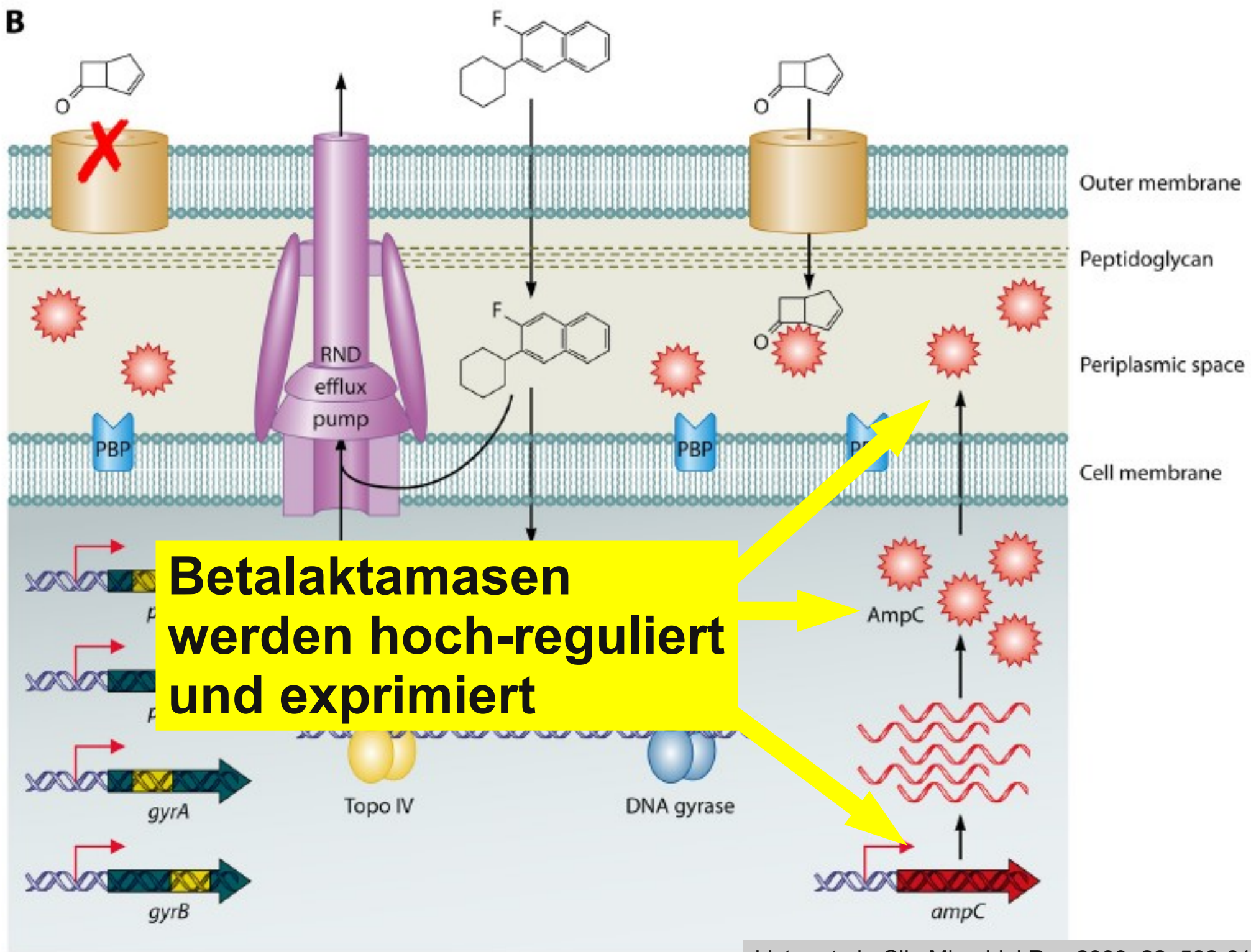
B

**Antibiotikum wird
der Zugang zum
Wirkort versperrt**

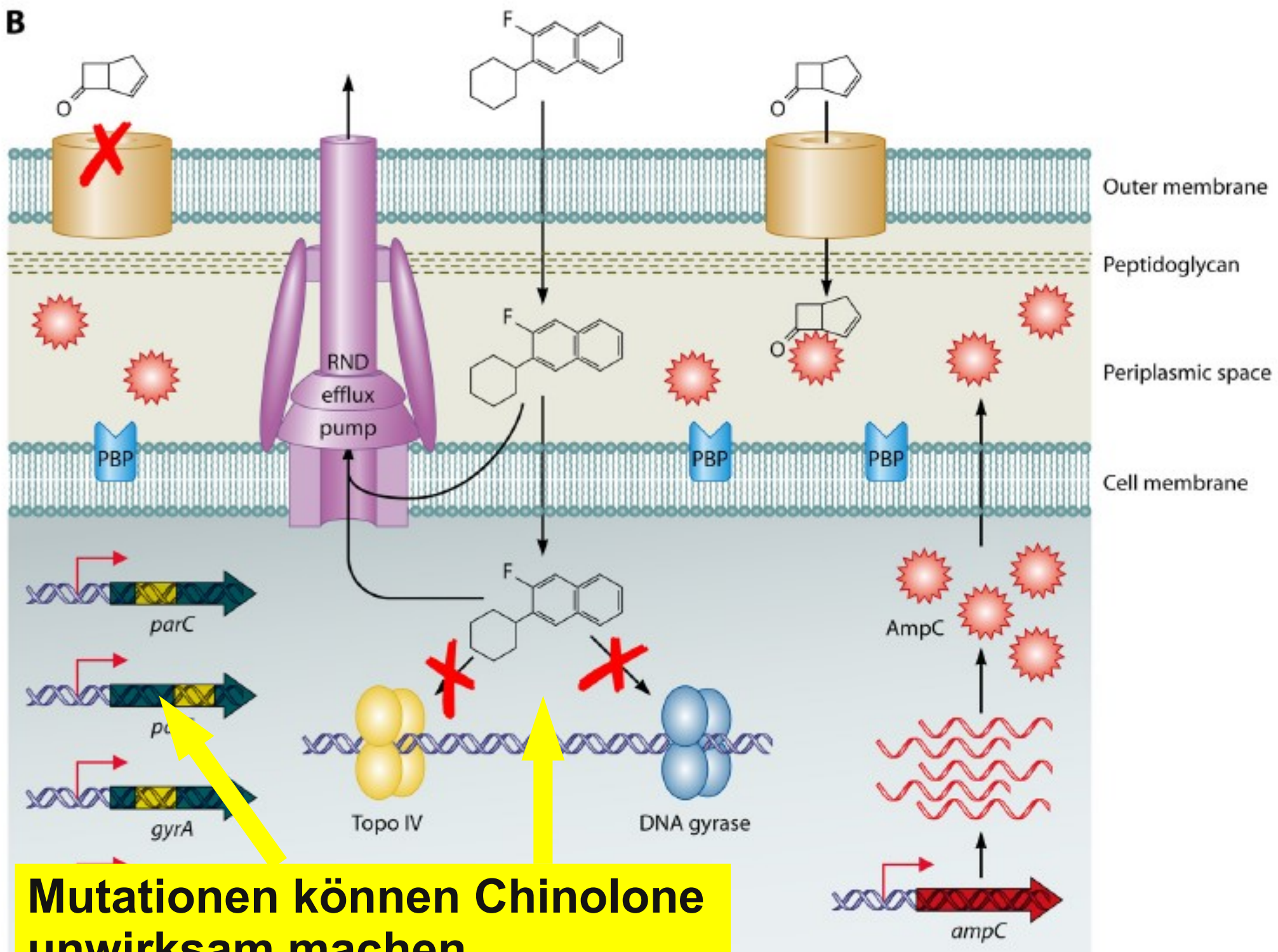


B

B



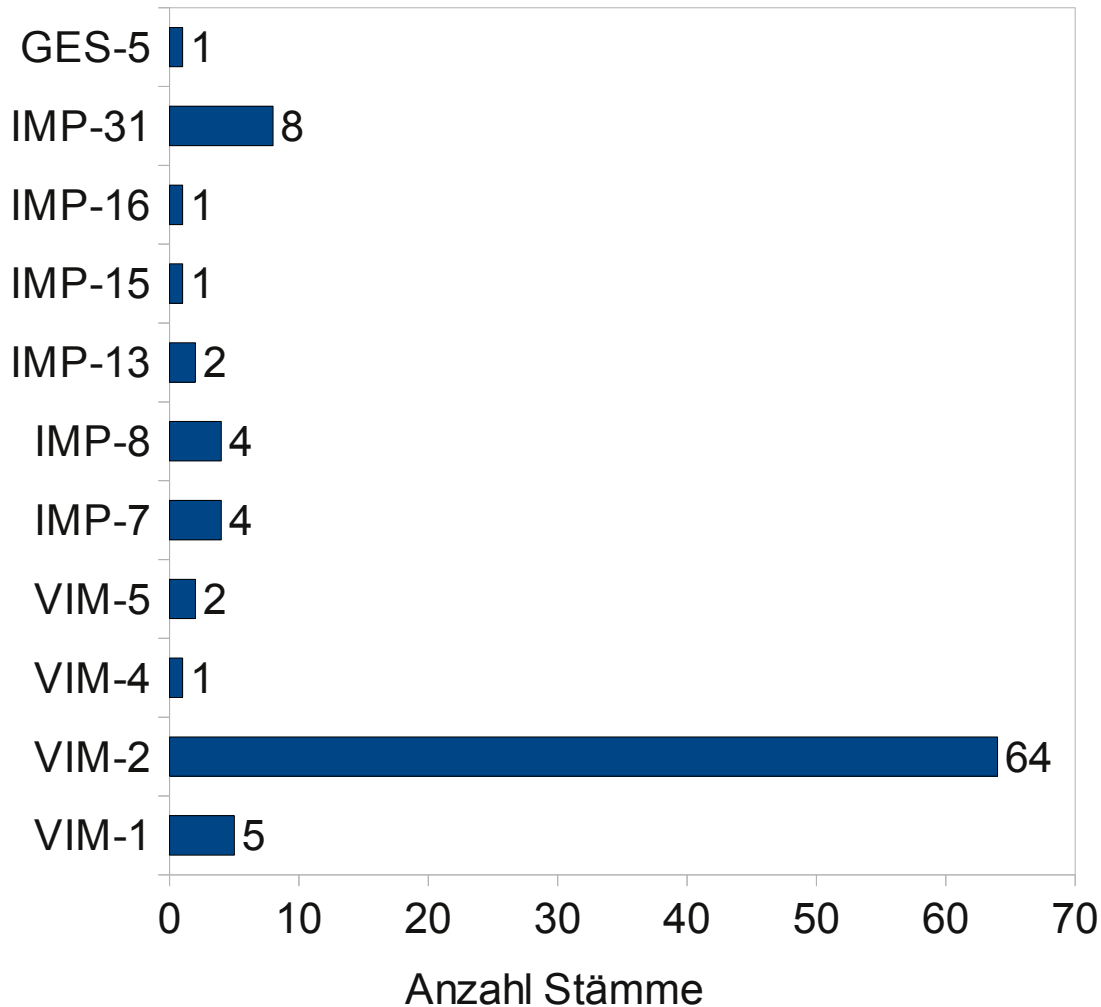
Betalaktamasen werden hoch-reguliert und exprimiert

B

nur <20% aller *P. aeruginosa*
mit Carbapenem-Resistenz
haben eine Carbapenemase

Carbapenemasen in *P. aeruginosa* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012



Klasse B-Carbapenemasen
= Metallo-Betalaktamasen

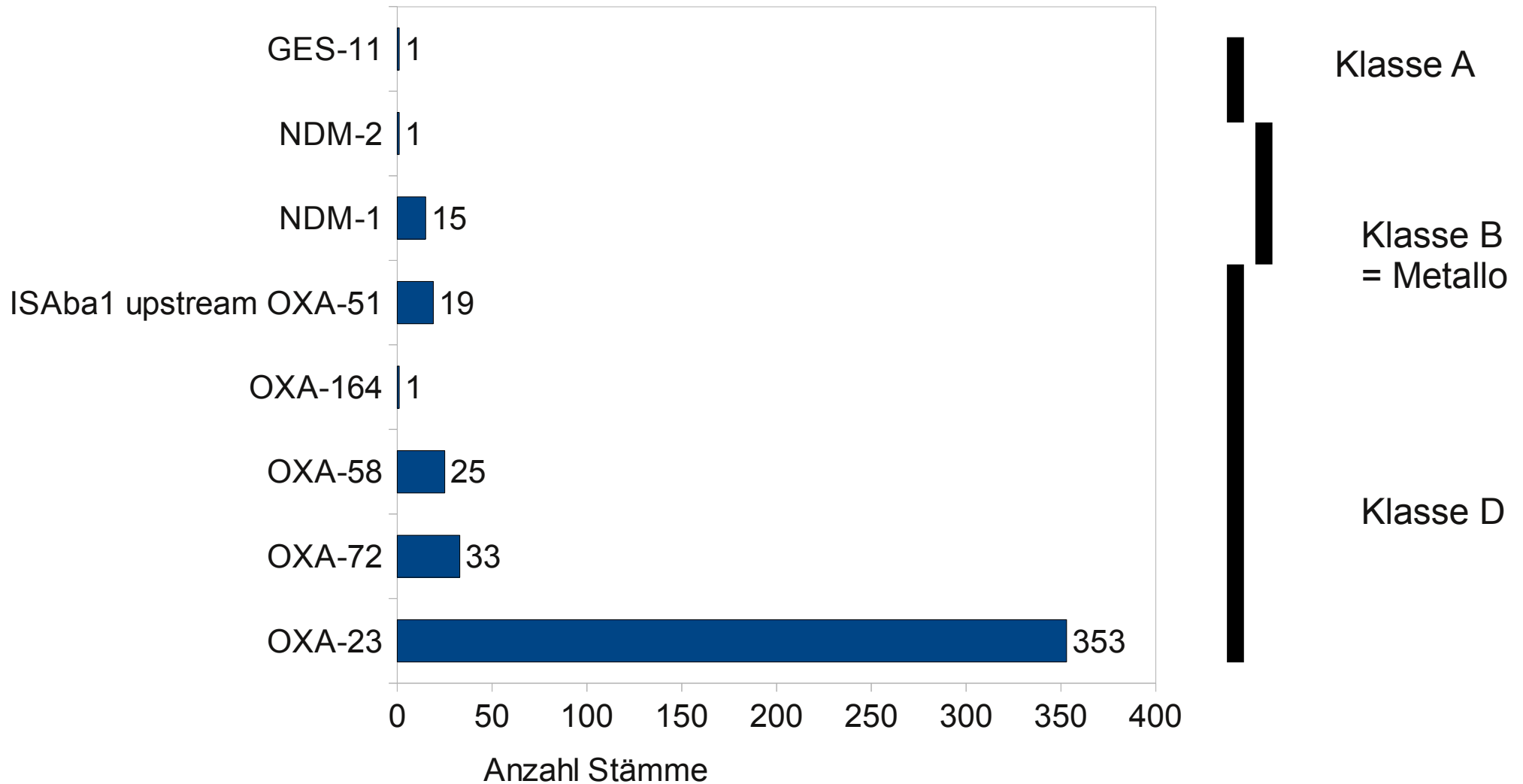
Multiresistenz bei Gramnegativen

- *Enterobacteriaceae* ESBL (\approx 3MRGN)
- *Enterobacteriaceae* Carbapenemasen (4MRGN)
- *Pseudomonas aeruginosa* (4MRGN)
- *Acinetobacter baumannii* (4MRGN)

Multiresistenz bei
Acinetobacter baumannii

Carbapenemasen in *A. baumannii* in Deutschland

September 2009 – Februar 2012



Prävention

Hygiene (1)

Händedesinfektion

Hygiene (2)

		Normalbereich	Risikobereich
<i>Enterobacteriaceae</i>	3MRGN	Standard	Isolierung
	4MRGN	Isolierung	Isolierung
<i>P. aeruginosa</i>	3MRGN	Barriere	Barriere
	4MRGN	Barriere	Barriere
<i>A. baumannii</i>	3MRGN	Standard	Isolierung
	4MRGN	Isolierung	Isolierung

Hygiene (3)



ECDC TECHNICAL REPORT

Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE)

through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer

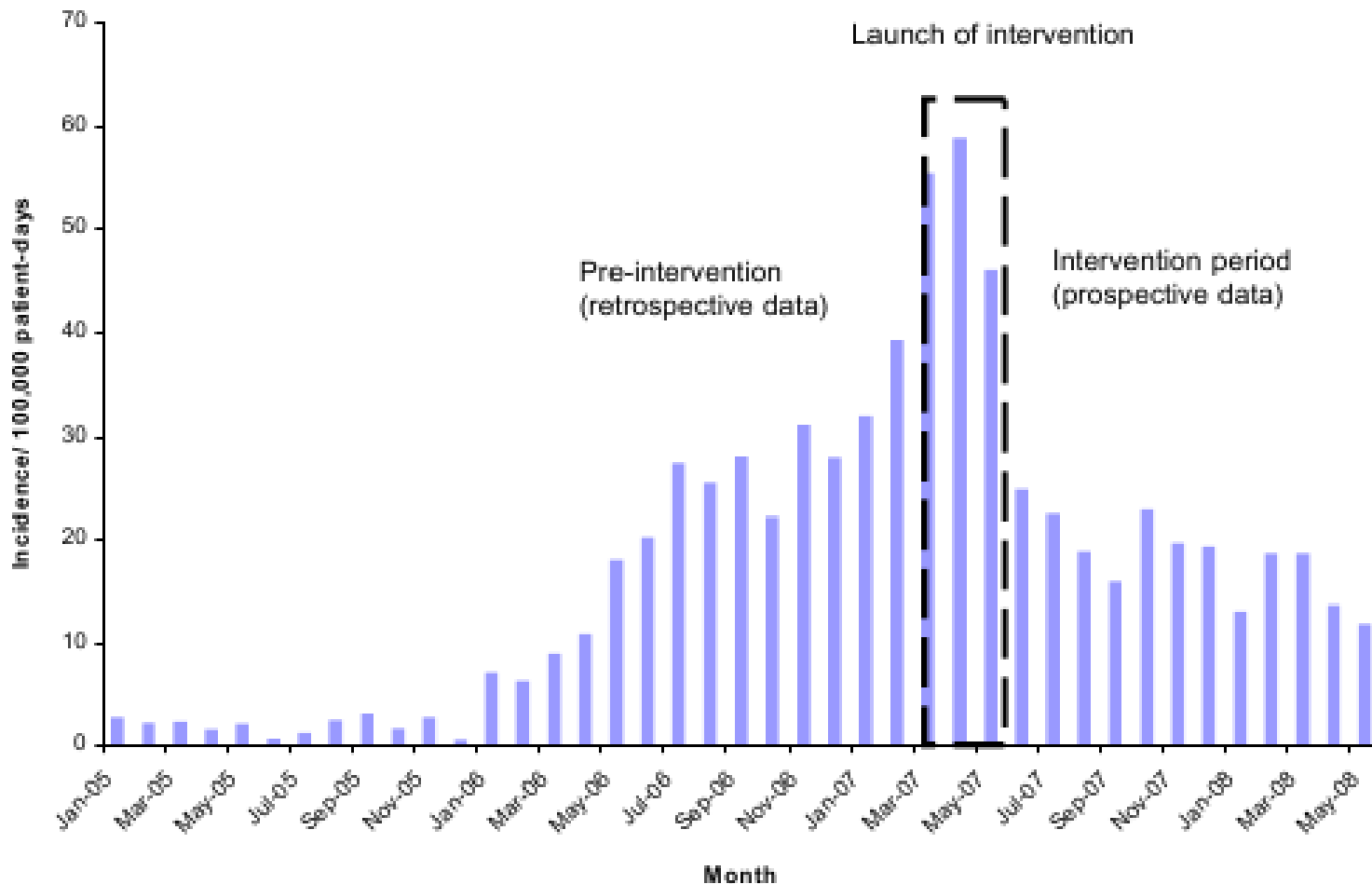
Jeder Patient, der im Ausland hospitalisiert war, muss gescreent werden.

Hygiene (4)

Sanierung?

Nein!

Ausbruch mit *K. pneumoniae* (KPC) in Israel



Ausbruch mit *K. pneumoniae* (KPC) in Israel

- Isolierung/Kohortierung
- Pflegepersonal nur für KPC-Patienten
- nationale Task Force



Multiresistente gramnegative Bakterien und der ÖGD

Meldung von Carbapenemasen?

Befunde des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger:

Nach §7 Abs. 2 IfSG sind in §7 nicht genannte Krankheitserreger zu melden, deren örtliche und zeitliche Häufung auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist. Aus fachlicher Sicht spricht viel dafür, dass der Nachweis von Carbapenemasen meldepflichtig ist. **Wir bitten daher darum, den Befund an das zuständige Gesundheitsamt zu melden.**

Meldung von Carbapenemasen?

Befunde des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger:

Nach §7 Abs. 2 IfSG sind in §7 nicht genannte Krankheitserreger zu melden, deren örtliche und zeitliche Häufung auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist. Aus fachlicher Sicht spricht viel dafür, dass der Nachweis von Carbapenemasen meldepflichtig ist. **Wir bitten daher darum, den Befund an das zuständige Gesundheitsamt zu melden.**



making public health reporting of CPE mandatory;

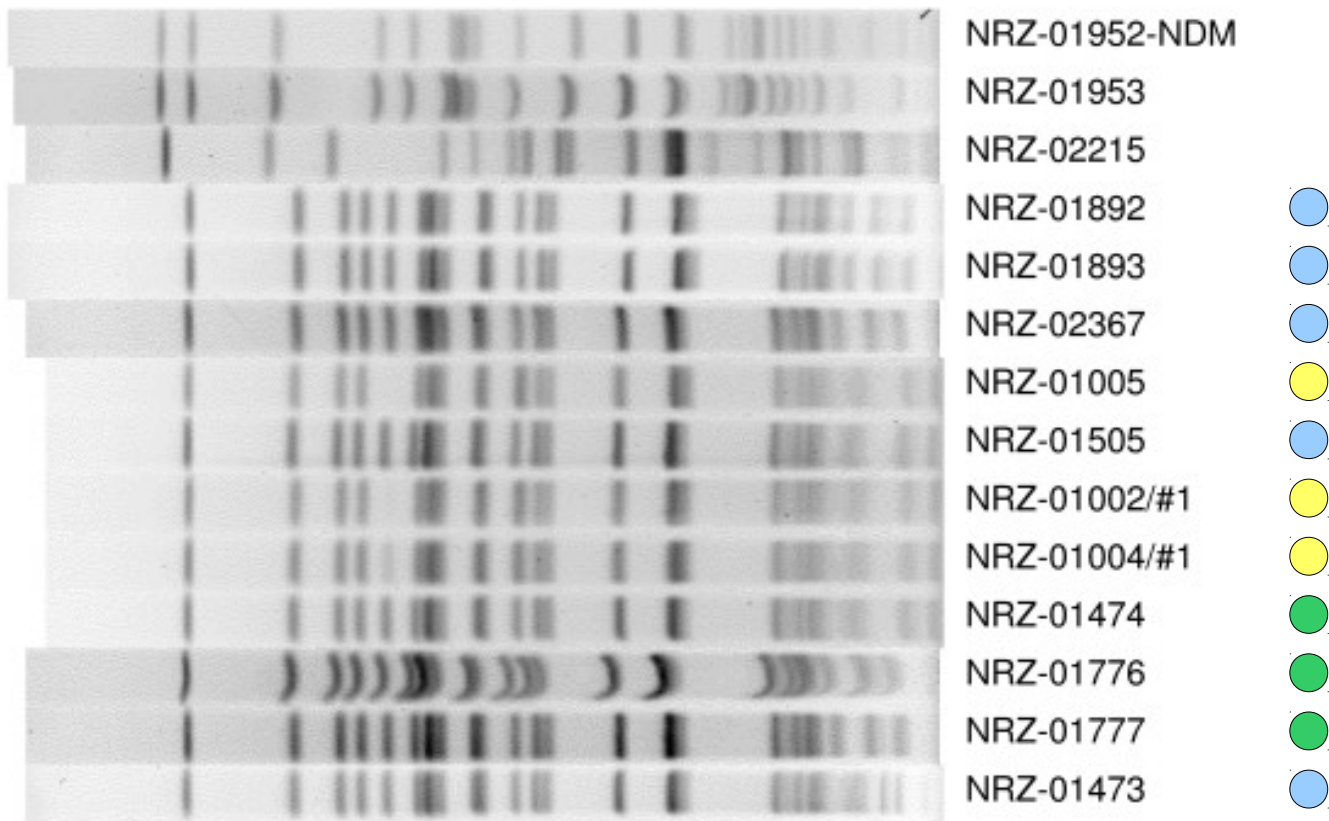
Meldung von Carbapenemasen: Was sollte erfasst/nachgefragt werden?

übliche Daten und zusätzlich:

- Bakterienspezies
- Carbapenemase-Typ
(KPC-2, KPC-3, OXA-48, ...)
- Krankenhäuser etc., die Patient in letzten 6
Monaten besucht hat
- Auslandsanamnese des Patienten
- eher mitgebracht oder im aktuellen
Krankenhaus erworben?

überregionaler Ausbruch in Deutschland

A. baumannii mit NDM-1: September 2010 – November 2011



Aktives Nachfragen in den Krankenhäusern

- Wie hoch ist Ihre ESBL-Rate für
 - *E. coli*
 - *K. pneumoniae*?
- Wieviele Patienten mit Carbapenemasen hatten Sie?
 - *K. pneumoniae* und andere *Enterobacteriaceae*
 - *A. baumannii*
 - *P. aeruginosa*
- Haben Sie ein Aufnahmescreening für Patienten mit Hospitalisierung im Ausland etabliert?

Zusammenfassung

- **alle wichtigen Carbapenemasen werden mittlerweile auch in Deutschland gefunden**
- **nur Kombination aus Hygiene + rationaler Antibiotikatherapie kann Entwicklung verzögern**
- **ÖGD kann**
 - **Bewusstsein schaffen**
 - **regionale Ausbrüche erkennen**

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**