

HOCHRESISTENTE ENTEROBAKTERIEN

# Systematisches Screening ist notwendig

Immer häufiger werden Enterobakterien isoliert, die eine Resistenz gegenüber Carbapenemen aufweisen und damit antibiotisch kaum noch behandelbar sind. Vor allem Krankenhäuser der Maximalversorgung müssen sich darauf einstellen.

Eine neue Generation von nahezu panresistenten Hospitalkeimen ist in Deutschland angekommen. Auch bei optimaler therapeutischer Ausnutzung verbliebener Antibiotika-Empfindlichkeiten ist die Sterblichkeit betroffener Patienten hoch. Am Universitätsklinikum Leipzig, das von Mitte 2010 bis Anfang 2013 von einem großen Ausbruch durch einen Carbapenemase-bildenden *Klebsiella pneumoniae*-Stamm betroffen war, wird daher bereits heute ein systemati-

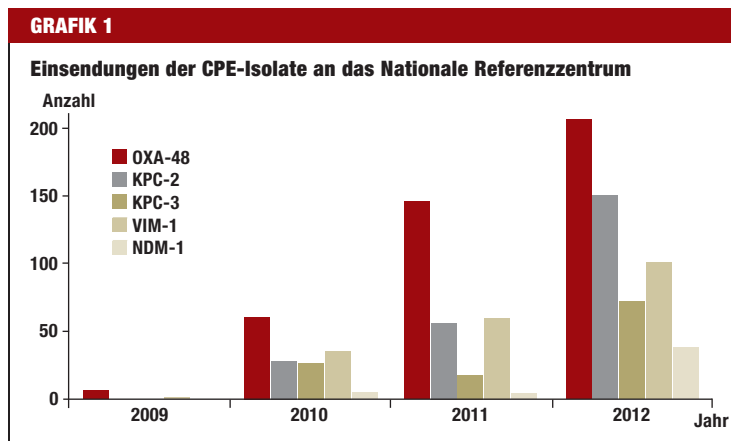
nen, ein Indiz für die rasche Ausbreitung von CPE auch in Deutschland. Dabei dominieren durch Carbapenemase vom Typ OXA-48 (Oxacillinase), KPC-2 und KPC-3 (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) sowie durch Metallo-Betalaktamase vom Typ VIM-1 (Verona Integron-encodete Metallo-Betalaktamase) und NDM-1 (New Delhi Metallo-Betalaktamase) vermittelte Resistenzen (Grafik 1). Ausbruchsartige Häufungen sind insbesondere für die Erregerspezies

*moniae*-Stämmen: So weisen heute bereits bis zu 70 Prozent der auf Intensivstationen großer Krankenhäuser in Griechenland gewonnenen *Klebsiellen*-Isolate eine KPC-Positivität auf, gerade einmal sechs Jahre nach Bekanntwerden des ersten Isolates in diesem Land (2, 3).

In Italien ist die Quote innerhalb weniger Jahre von circa zwei Prozent auf bis zu 20 Prozent angestiegen (2, 4). Eine kürzlich in Israel durchgeführte Untersuchung konnte nachweisen, dass aus der Akutbehandlung im Krankenhaus entlassene Patienten ohne vorbestehenden KPC-Nachweis bei gezielter Nachuntersuchung in Rehabilitations- und Pflegeeinrichtungen eine „stumme“ intestinale KPC-Trägerrate von zwölf Prozent aufwiesen (5).

Aus den bislang bekanntgewordenen CPE-Ausbrüchen lässt sich ableiten, dass es bei circa 60 Prozent der betroffenen Patienten zu einer Besiedelung mit CPE kommt und bei circa 40 Prozent behandlungsbedürftige Infektionen auftreten, insbesondere durch Sepsis, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, und Pneumonien (2, 6). Vor allem bei immunsupprimierten Patienten ist von einer hohen Progressionsrate der Besiedelung zur Infektion auszugehen.

Die fehlende Wirksamkeit von Carbapenem-Antibiotika (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem), die in der Klinik als eine Art „letzte Verteidigungslinie“ angesehen werden müssen, zeigt in zahlreichen Studien eine signifikante Korrelation mit einer Übersterblichkeit (2, 6, 7, 8). Diese liegt bei circa 40 Prozent in Ausbruchskollektiven und kann in bestimmten Risikogruppen wie Lebertransplantatempfängern oder allogenen Stammzelltransplantierten trotz adäquater antibiotischer The-



**Starker Anstieg:** Die Zahl der Isolate von hochresistenten Enterobacteriaceen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Bei den nationalen Einsendungen dominieren OXA-48-Carbapenemasebildner.

sches Aufnahme- und Langlieger-Screening auf Carbapenemase-bildende Enterobakterien durchgeführt.

Bei den gramnegativen Bakterien stellt die weltweite Ausbreitung von Enterobakterien mit enzymvermittelter Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika (Carbapenemase-produzierende Enterobakterien, CPE) die derzeit bedrohlichste Resistenzentwicklung dar (1). Seit 2009 ist eine stetige Zunahme der Einsendungen von CPE-Isolaten mikrobiologischer Laboratorien an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger an der Ruhr-Universität Bochum zu verzeich-

*Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii* bekanntgeworden. Dabei wurden KPC-2-bildende Erregerstämme bislang vor allem in Sachsen und Isolate mit KPC-3 überwiegend in Berlin nachgewiesen (1).

## Carbapenemasebildner haben hohes Transmissionspotenzial

Aus epidemisch betroffenen Ländern wie Griechenland, Italien, Israel, Indien, der Volksrepublik China, Puerto Rico, Kolumbien und den USA ist bekannt, dass CPE ein enorm hohes nosokomiales Transmissionspotenzial besitzen (2). Die meisten Berichte existieren hierbei zu KPC-bildenden *Klebsiella pneu-*

rapie auf bis zu 80 Prozent ansteigen (9, 10). Therapeutisch zum Einsatz kommen in erster Linie antibiotische Kombinationstherapien unter Verwendung von Tigecyclin (ein Glycylcyclin), Colistin (ein Polymyxin) und Gentamicin (ein Aminoglykosid). Dabei sind nach klinischen Beobachtungsstudien hohe therapeutische Dosierungen erforderlich, die teilweise über den empfohlenen, zugelassenen Dosierungen liegen (11, 12, 13).

**Übergreifendes Konzept zur Ausbruchskontrolle nötig**

Die erfolgreiche Eindämmung und Beendigung des Leipziger KPC-Ausbruchs, von dem bis Anfang 2013 insgesamt 103 Patienten betroffen waren, ist auf die konsequente Umsetzung eines übergreifenden Konzepts der Infektionskontrolle zurückzuführen:

- systematisches PCR-basiertes Screening auf CPE bei der Krankenhausaufnahme
- wiederholtes CPE-Screening bei längerem Krankenhausaufenthalt
- strikte Isolation und Kohortierung von CPE-positiven Patienten beziehungsweise Kontaktpatienten mit spezieller Personalzuordnung
- Optimierung des Gebrauchs von Breitspektrum-Antibiotika, insbesondere Carbapenemen (Antibiotic-Stewardship)
- konsequent praktizierte und kontrollierte Barrieremaßnahmen
- lückenlose Compliance bei der Händehygiene.

Dabei zeigte sich, dass ein systematisches Screening-Programm nicht nur ein wichtiger integraler Bestandteil eines Konzeptes zur Ausbruchsbewältigung, sondern auch unabdingbares Werkzeug zur Erkennung von CPE-Neueinträgen in das Klinikum war.

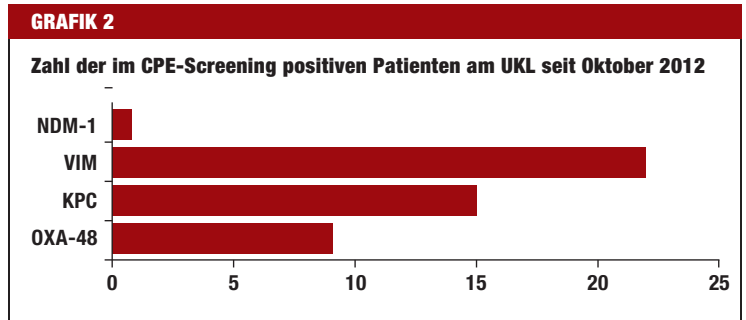
Seit Oktober 2012 wird am Universitätsklinikum Leipzig daher ein systematisches Screening auf CPE durchgeführt. Bei jeder Krankenhausaufnahme werden standardisiert von Pflegepersonal und Ärzten Festlegungen umgesetzt, die einen stratifizierten Einschluss in das CPE-Screening-Programm vorsehen bei:

- vorbestehendem Nachweis von CPE in der Anamnese
- stattgehabtem Kontakt zu CPE-Trägern
- vorausgegangener medizinischer Behandlung in Ländern mit hoher CPE-Prävalenz
- Aufnahme auf eine Intensivstation
- Organ- oder Stammzelltransplantation
- Langliegerstatus (mehr als 14 Tage, führt zu repetitivem wöchentlichem Screening)
- Dialysepatienten.

Im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie der Universität Leipzig

trüge kam es nach entsprechender Isolation auf einer speziell dafür vorgesehenen Kohortierungsstation, konsequenter Umsetzung von Barrieremaßnahmen und Identifizierung von Kontaktpatienten mit nachfolgender Isolation zu nosokomialen Transmissionen.

Aus den Erfahrungen an der Universitätsklinik Leipzig ergibt sich, dass zusätzlich zu dem bereits in vielen Krankenhäusern etablierten Screening auf Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* künftig auch ein systematisches Screening auf CPE erforderlich sein



**Carbapenemase-produzierende Bakterienstämme** von Patientenproben des Uniklinikums Leipzig (UKL). Ohne systematisches Screening wären die meisten CPE-Einträge nicht erfasst worden.

kommt dabei derzeit ein kommerzielles Multiplex-PCR-System (Primer-Sonden-Kombination der Firma TIB MolBiol, Berlin) zur Anwendung. Damit werden sämtliche bekannten Varianten der Metallo-Betalaktamasen vom Typ VIM, IMP und NDM sowie alle beschriebenen KPC-Varianten und das OXA-48 Gen erfasst (14, 15). Untersucht werden Stuhlproben und Rektalabstriche. Die Ergebnisse von Perianalabstrichen haben sich aufgrund falschnegativer Ergebnisse als nicht ausreichend zuverlässig erwiesen. Die seit Oktober 2012 im systematischen Screening auf CPE erhobenen Befunde sind in *Grafik 2* dargestellt.

Ohne systematisches Screening wären die meisten dieser Fälle vermutlich nicht erfasst worden und hätten für sich genommen jeweils Potenzial für einen neuerlichen CPE-Ausbruch gehabt. Allein die hohe Gesamtzahl von 47 positiven CPE-Nachweisen unterstreicht die Effektivität der Maßnahme.

Bei keinem der mittels CPE-Screening identifizierten Neuein-

wird, um Risikopopulationen unter den stationären Patienten effektiv vor Transmissionen schützen zu können.

**CPE-Screening ist notwendig für die Patientensicherheit**

Die Kosten für diese aufwendige, aber notwendige Diagnostik werden den Kliniken derzeit nicht separat erstattet und müssen bislang aus dem Gesamtbudget getragen werden. Eine Berücksichtigung dieses erhöhten Aufwandes im Interesse der Patientensicherheit wird künftig im Rahmen von Budgetverhandlungen mit den Krankenkassen einzufordern sein.

Dr. med. Christoph Lübbert  
Norman Lippmann  
Prof. Dr. med. Arne C. Rodloff

**Anschrift für die Verfasser**  
Dr. med. Christoph Lübbert  
Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie  
Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 20  
04103 Leipzig  
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

**@ Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit4613](http://www.aerzteblatt.de/lit4613)

## LITERATURVERZEICHNIS HEFT 46/2013, ZU:

## INFEKTIONEN MIT HOCHRESISTENTEN BAKTERIEN

# Systematisches Screening ist notwendig

Immer häufiger werden Enterobakterien isoliert, die eine Resistenz gegenüber Carbapenemen aufweisen und damit antibiotisch kaum noch behandelbar sind. Vor allem Krankenhäuser der Maximalversorgung müssen sich darauf einstellen.

## LITERATUR

1. Kaase M: Zur aktuellen Situation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien in Deutschland. *Epid Bull* 2013; 19: 167–71.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al.: Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785–96.
3. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trikka-Graphakos E, et al.: Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2013. doi: 10.1111/1469-0691.12341
4. Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, et al.: Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill* 2013; 18(22). doi:pii: 20489
5. Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Mishali H, Fridental I, Rubinovitch B, et al.: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in post-acute-care facilities in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 845–53.
6. Lübbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al.: Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008
7. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP: Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099–106.
8. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al.: Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 54–60.
9. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson DK, et al.: Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012; 4: 148ra116.
10. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, Huprikar S: Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2012; 18: 68–74.
11. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al.: Carbapenem-Sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 697–700.
12. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al.: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943–50.
13. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilyayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al.: Treatment outcome of bacteremia due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108–13.
14. Cunningham SA, Noorie T, Meunier D, Woodford N, Patel R: Rapid and simultaneous detection of genes encoding *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (blaKPC) and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (blaNDM) in Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1269–71.
15. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S: Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 906–9.