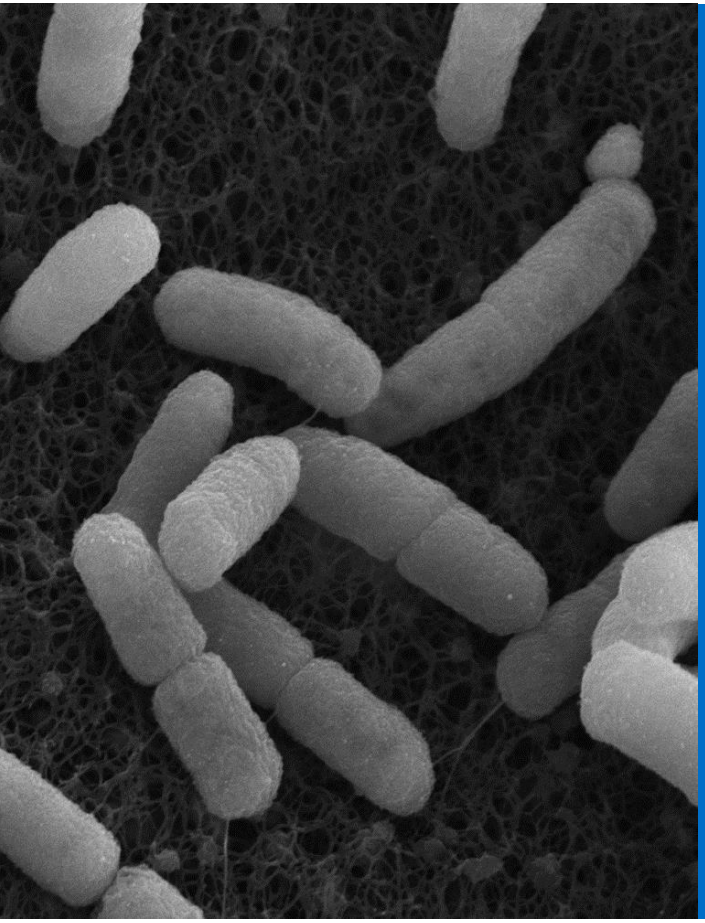
ROBERT KOCH INSTITUT



ESBL, Carbapenemase und Co.: Transferwege multiresistenter Gram-negativer Bakterien

Yvonne Pfeifer

Netzwerk MRE Landkreis Stendal

Netzwerktreffen Multiresistente Erreger des Landkreises Stendal

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Arbeitsgruppe *Acinetobacter baumannii*

Gottfried Wilharm

Arbeitsgruppe *Salmonella & Camphylobacter*

Roman Gerlach

Fachgebiet 11
Bakterielle darmpathogene Erreger und Legionellen

Antje Flieger

Rita Prager
Angelika Fruth
Sandra Simon

Nationales Referenzzentrum Salmonellen u.a. Enteritiserreger

Fachgebiet 13
Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen

Guido Werner
Ingo Klare

Nationales Referenzzentrum Staphylokokken (MRSA) und Enterokokken

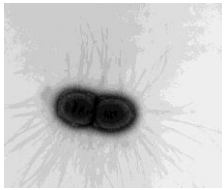
Franziska Layer
Birgit Strommenger
Jennifer Bender
Christiane Cuny

Arbeitsgruppe Gram-negative Infektionserreger

Yvonne Pfeifer

Gram-negative Bakterien als Infektionserreger

- Relevante Spezies:



  - ***Escherichia coli***
  - ***Klebsiella pneumoniae***
  - Andere Enterobacteriaceae (*Enterobacter* spp. *Citrobacter* spp., *K. oxytoca*, *Proteus* spp. etc.)
  - ***Acinetobacter baumannii***
  - ***Pseudomonas aeruginosa***

- Relevante Resistenzen:

  - **Beta-Laktam-Antibiotika: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme**
  - **Fluorchinolone**
  - Andere: Colistin, Tigecyclin, Fosfomycin

März 2017: WHO veröffentlicht globale Liste resistenter Problemkeime

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant
Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

- **RKI Arbeitsgruppe Gram-negative (multiresistente) Infektionserreger:**

Warum sind die Erreger resistent?

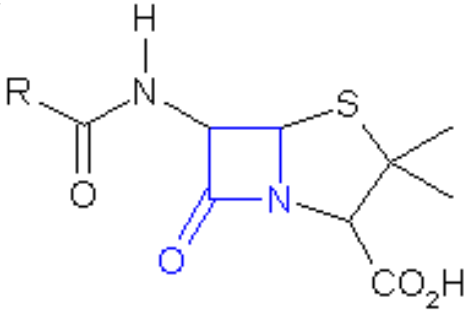
- Molekulare Untersuchung der Resistenzmechanismen

Wie werden resistente Erreger/Resistenzgene übertragen (Transferwege)

- Molekulare Verwandtschaftsanalyse (u.a. Ganzgenom-Sequenzierung)

β-Laktam Antibiotika

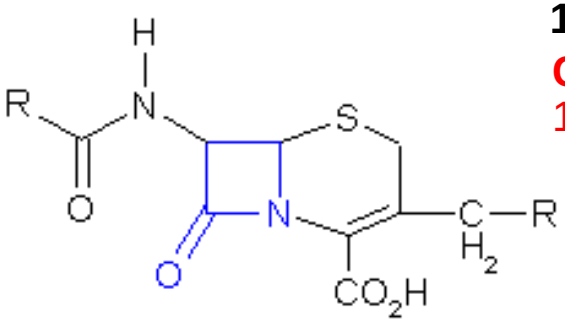
1960er Jahre
Penicilline



Penicillin nucleus

Ampicillin
Piperacillin

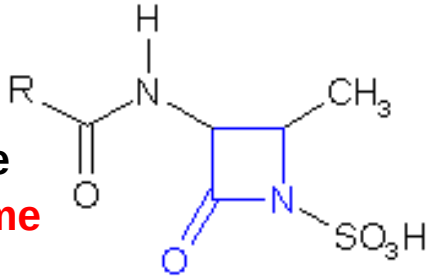
1970-90er Jahre
Cephalosporine
1.-4. Generation



Cephalosporin nucleus

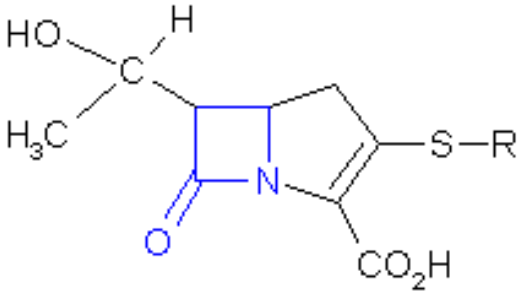
Cefuroxim
Cefotaxim
Ceftazidim
Cefepim

1980er Jahre
Monobactame



Monobactam nucleus

Aztreonam



Carbapenem nucleus

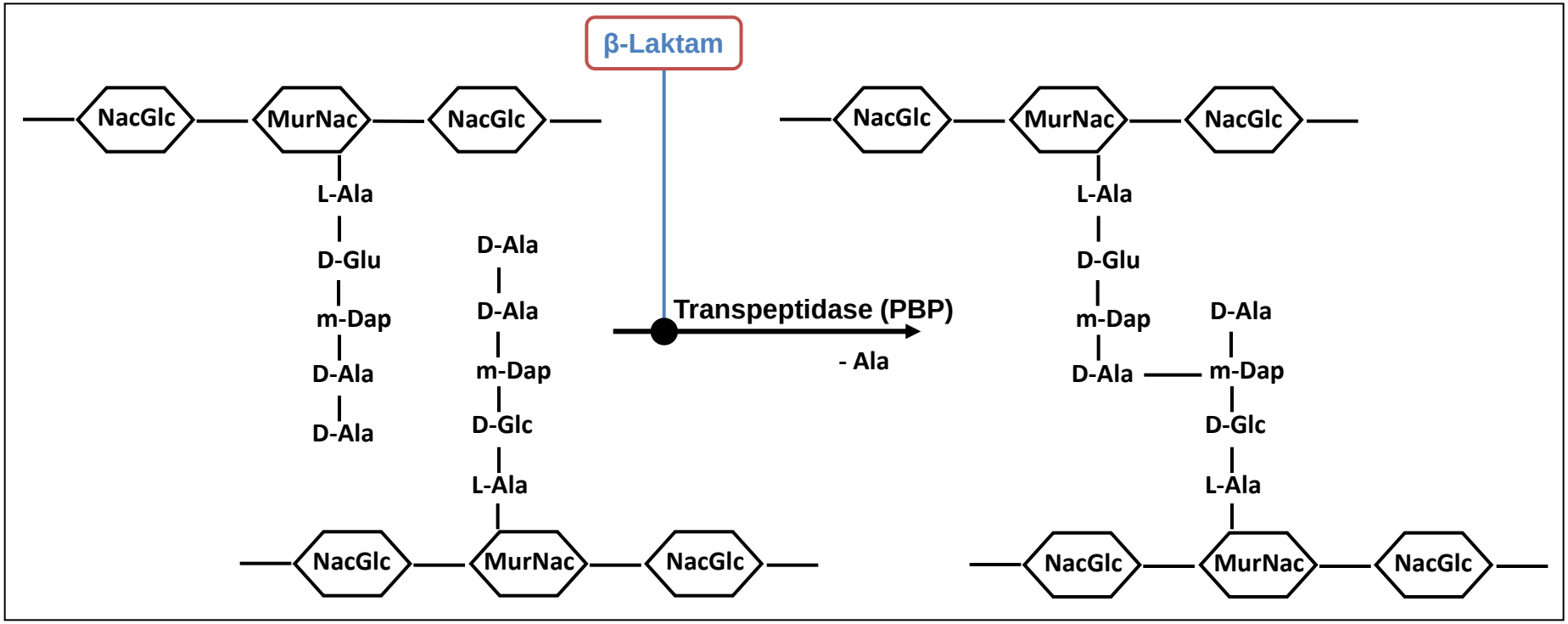
1990er Jahre
Carbapeneme

Imipenem
Meropenem
Ertapenem
Doripenem

http://homepage.ntlworld.com/diamonddove/03_Blactams/Blactam_Antibiotics.htm

Wirkmechanismus β-Laktam Antibiotika

- Hemmung der bakteriellen Zellwandsythese durch Inaktivierung der **Transpeptidase = Penicillin Binding Protein (PBP)**



NacGlc, N-Acetylglucosamine; MuNac, N-Acetylmuraminsäure; m-Dap, meso-Diaminopimelinsäure

β-Laktam Resistenzmechanismen

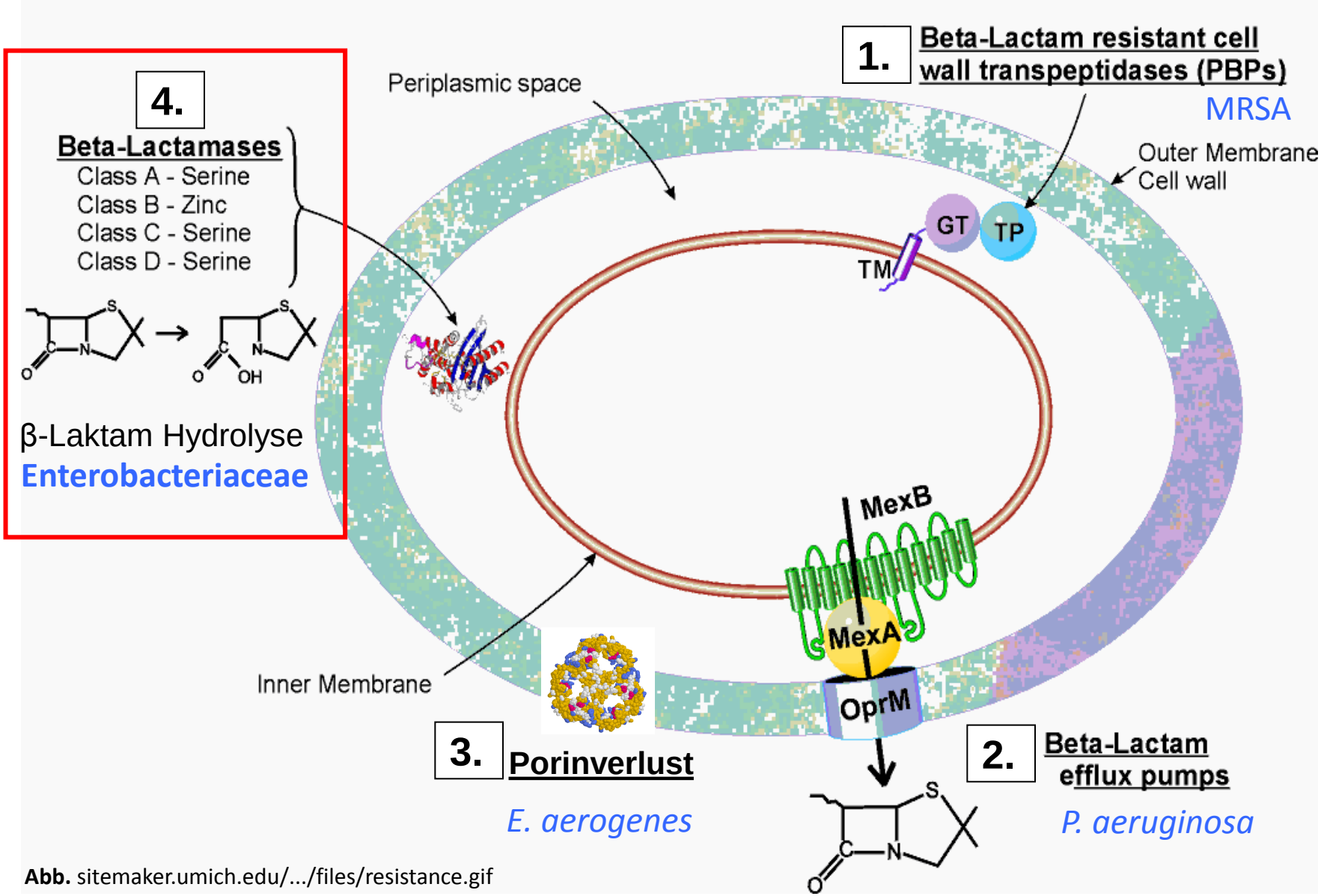
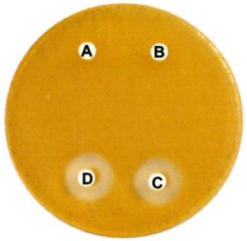


Abb. sitemaker.umich.edu/.../files/resistance.gif

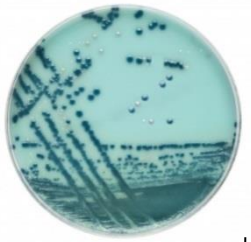
Multiresistente Erreger (MRE) und β-Laktamase Bildung

- **ESBL =** „extended-spectrum β-lactamase“
  - → Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine
  - → **ESBL-Gene sind zwischen gram-negativen Bakterien übertragbar**
  - → Häufige Enzymvarianten sind **CTX-M**-ESBL sowie **TEM-** und **SHV**-ESBL

- **AmpC-β-Laktamasen**
  - → Resistenz gegen Penicilline und Cephalosporine
  - → AmpC-Gene sind z.T. zwischen gram-negativen Bakterien übertragbar
  - → Häufige Plasmid-kodierte Enzymvarianten: **CMY, DHA, ACC**



- **Carbapenemasen**
  - → Resistenz gegen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme
  - → **Carbapenemase-Gene sind zwischen gram-negativen Bakterien übertragbar**
  - → Häufige Enzymvarianten: **KPC, OXA-48, VIM, NDM**



MRE: Sowohl ESBL- als auch Carbapenemase-Bildner sind neben der β-Laktamresistenz - häufig auch resistent gegenüber Substanzen anderen Antibiotikaklassen (Fluorchinolone, Aminoglykoside, Sulfonamide etc.), bedingt durch andere Resistenzmechanismen

MRGN – Multiresistente Gram-negative Erreger

KRINKO-Definition Bundesgesundheitsblatt 10/2012
Epidemiologisches Bulletin 42/2013

Die MRGN-Definition der Multiresistenz dient vorwiegend hygienerelevanten Fragestellungen im Krankenhaus:

2MRGN-NeoPäd: Resistenz gegenüber **Penicillinen** (Piperacillin) und **3. Gen. Cephalosporinen** (Cefotaxim/Ceftazidim)

3MRGN: Resistenz gegenüber **Penicillinen** (Piperacillin), **3. Gen. Cephalosporinen** (Cefotaxim/Ceftazidim) und **Fluorchinolonen** (Ciprofloxacin)

Enerobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* mit:
ESBL
AmpC

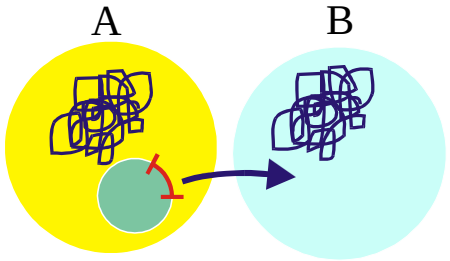
4MRGN: Resistenz gegenüber **Penicillinen** (Piperacillin), **3. Gen. Cephalosporinen** (Cefotaxim/Ceftazidim), **Fluorchinolonen** (Ciprofloxacin) und **Carbapenemen** (Imipenem/Meropenem) bzw. **Nachweis einer Carbapenemase**

Enerobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* mit:
ESBL
AmpC
Carbapenemasen

Seit Mai 2016: **Bundesweite Meldepflicht für 4MRGN (Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp.)**

MRE/MRGN – Verbreitungsstrategien

Verbreitung der Resistenzgene durch Horizontalen Gentransfer (HGT)

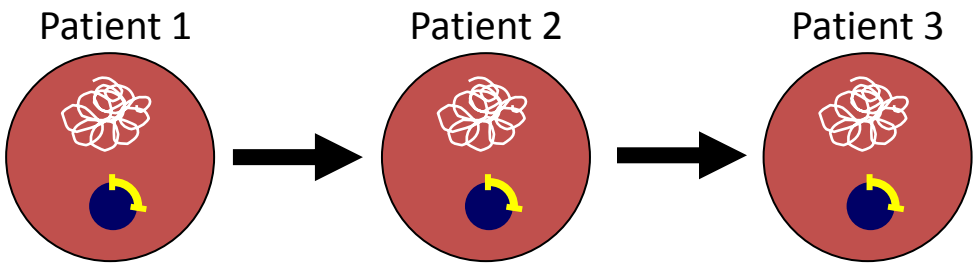


Ausbreitung von Resistenz-Plasmiden zwischen verschiedenen Spezies

A Donor
B Rezipient

Lage der Resistenzgene innerhalb von mobilen genetischen Elementen (z.B. Transposons) auf **konjugativen Plasmiden**

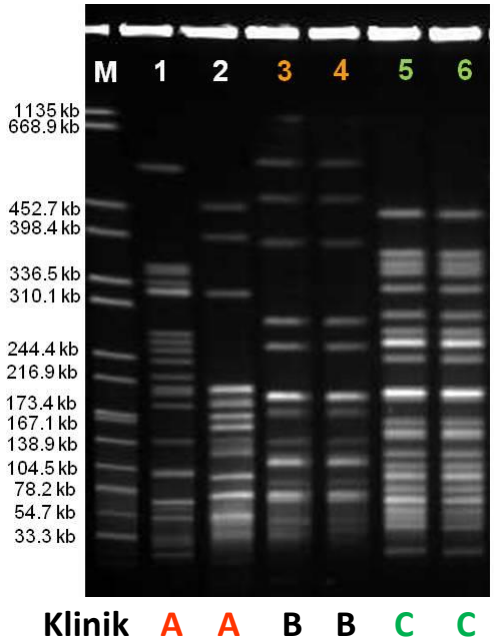
Klonale Verbreitung resistenter Bakterien-Stämme (Klone)



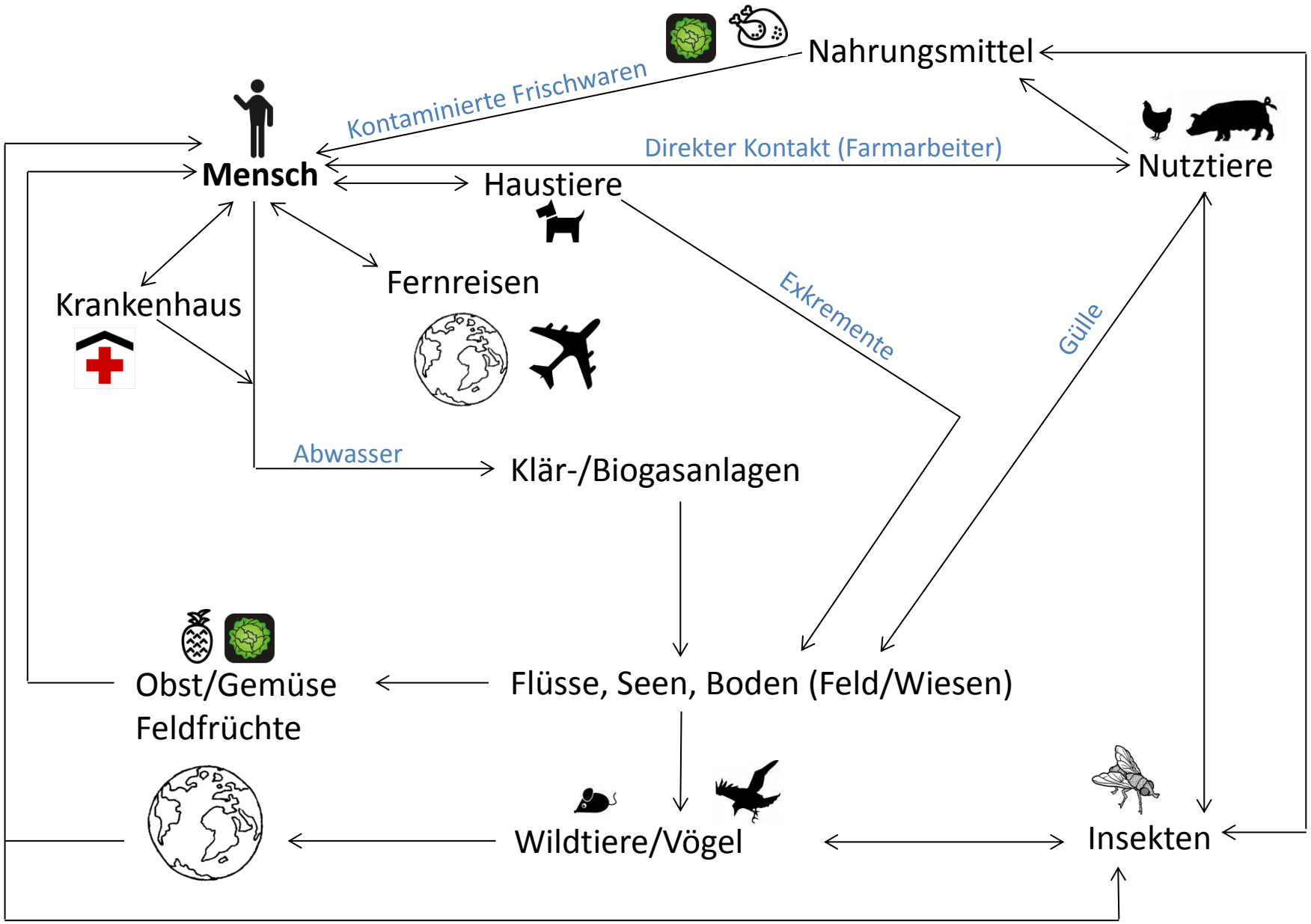
Erreger-Typisierung:

a) DNA-Makrorestriktion + Pulsfeld-Gelektrophorese →

b) MultiLocus Sequence Typing (MLST): Sequenzierung von 7 „Haushaltsgenen“ → internat. vergleichbarer Sequenztyp (ST)



Transferwege Multiresistenter Erreger



Risikobewertung Multiresistente Erreger

Sind Reisen ein Risiko für die Deutsche Bevölkerung?

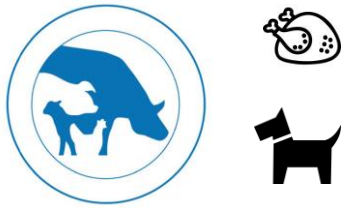
MRE Import und Verbreitung durch kolonisierte:

…Fernreisende?
…Medizintouristen?
…Asylsuchende?

Ist die Tierproduktion ein Risiko für die deutsche Bevölkerung?

MRE Import und Verbreitung durch kolonisierte:

Nutztiere?
Tierprodukte?
Haustiere?

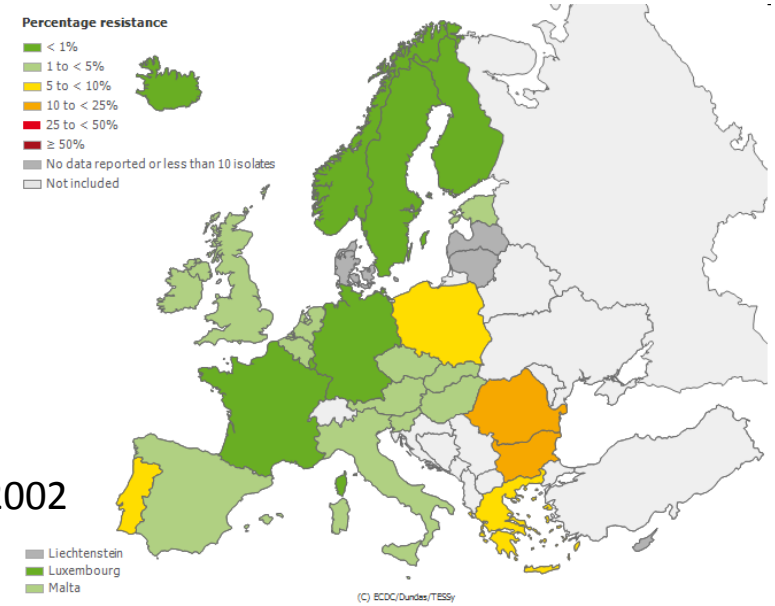


Gibt es andere Faktoren, die ein Risiko für die deutsche Bevölkerung darstellen?

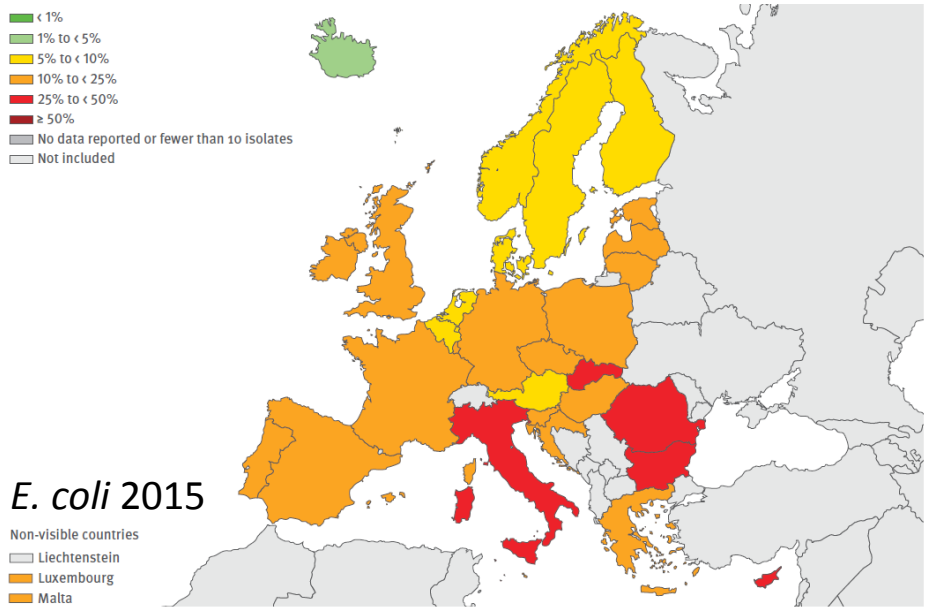
Wildtierbewegungen
Nahrungsmittelimporte

Eintrag in Seen und Flüsse
Eintrag durch Feldfrüchte

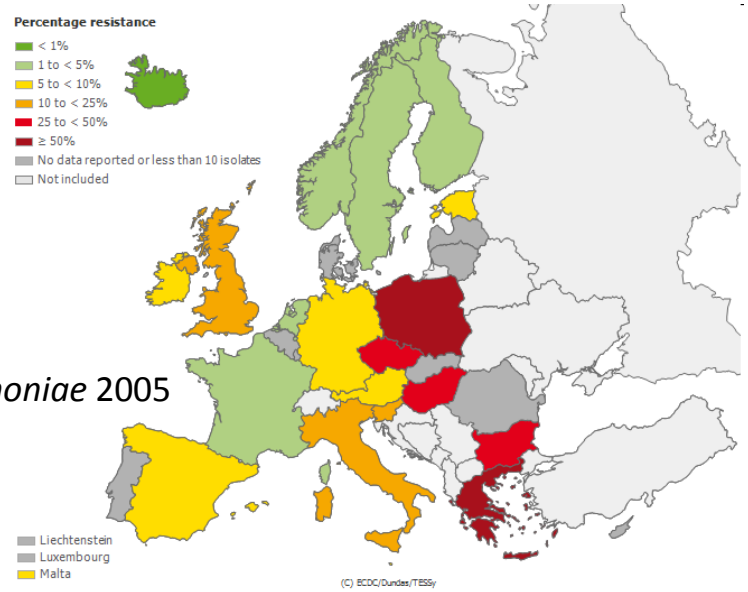
3rd gen. cephalosporin resistance (EARS-Net)



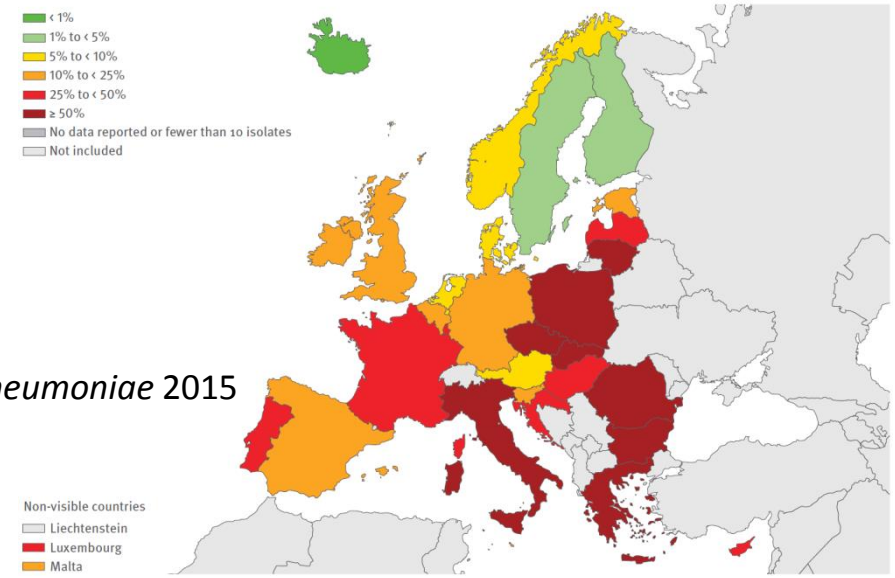
E. coli 2002



E. coli 2015



K. pneumoniae 2005



K. pneumoniae 2015

3. Gen. Cephalosporinresistenz in Deutschland

Cefotaximresistenz ***E. coli* Hospital**

Intervall	Resistent		Total
Jahr	n	%	n
2016	19057	12,7	150195
2015	15981	12,0	133215
2014	10297	11,6	88402
2013	12982	11,2	115738
2012	11283	10,2	110452
2011	5463	9,4	58106
2010	4424	8,8	50520
2009	3119	7,6	40994
2008	1679	6,4	26103

Cefotaximresistenz ***K. pneumoniae* Hospital**

Intervall	Resistent		Total
Jahr	n	%	n
2016	4725	13,7	34604
2015	3741	12,7	29536
2014	2512	13,7	18341
2013	3209	14,3	22439
2012	2627	12,3	21362
2011	1213	11,2	10846
2010	1115	11,3	9886
2009	907	11,5	7892
2008	456	9,5	4824

Antibiotika Resistenz Surveillance

(Stand 14.02.2018)

https://ars.rki.de

- **Cefotaximresistenz ambulanter Bereich:**

  E. coli 2016: **7,8 %**

  K. pneumoniae 2016: **9,6%**

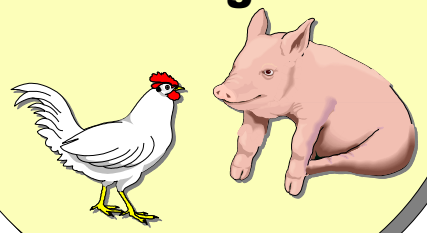
- > 95% aller Cefotaxim-resistenten *E. coli/K. pneumoniae* bilden ESBL
- **3MRGN Anteil ist abhängig von der Studienpopulation (30-75%)**

RESET-Verbund (2011-2017)

www.reset-verbund.de

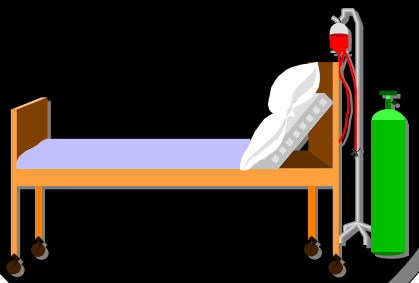
RESET

ESBL in Nutztieren und Nahrungsmitteln



?

ESBL im Krankenhaus



Analysen ESBL- bildender *E. coli von* Mensch, Tier, Tierprodukt

?

?

ESBL in der Bevölkerung

BfR

Freie Universität Berlin

FLI Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE HANNOVER, FOUNDATION

ROBERT KOCH INSTITUT

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

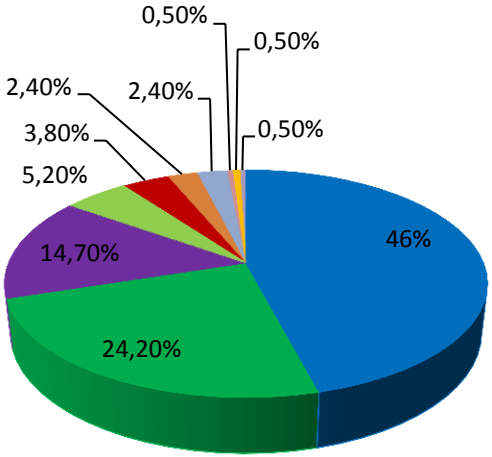
CHARITÉ

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

ESBL-*E. coli* beim Mensch

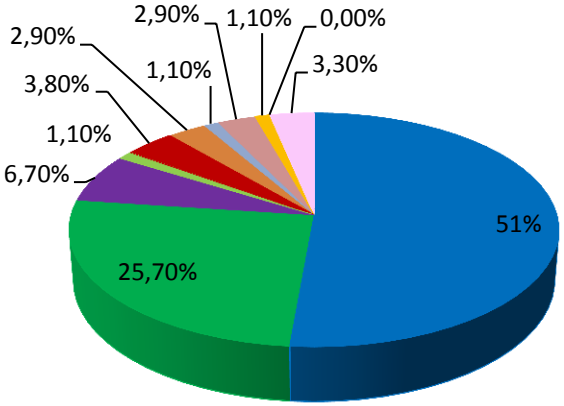
Rektale Besiedlung
(ESBL-*E. coli* gesunder Probanden)
Kolonisationsrate: 6,3%

Anteil 3MRGN: 28,9%
Anteil *E. coli*-ST131: 12,3%



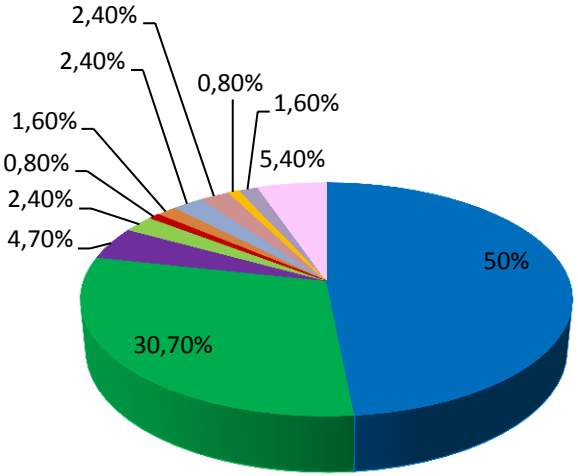
Ambulante Infektion
(ESBL-*E. coli* Harnwegsinfekte)

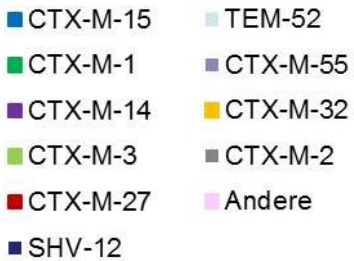
Anteil 3MRGN: 75,2%
Anteil *E. coli*-ST131: 40%



Krankenhausinfektion
(nosokomiale ESBL-*E. coli*)

Anteil 3MRGN: 71,9%
Anteil *E. coli*-ST131: 32,3%





Häufigste ESBL: **CTX-M-15**, CTX-M-1, CTX-M-14

Häufigste klonale Linie: ***E. coli*-ST131 (12-40%)**

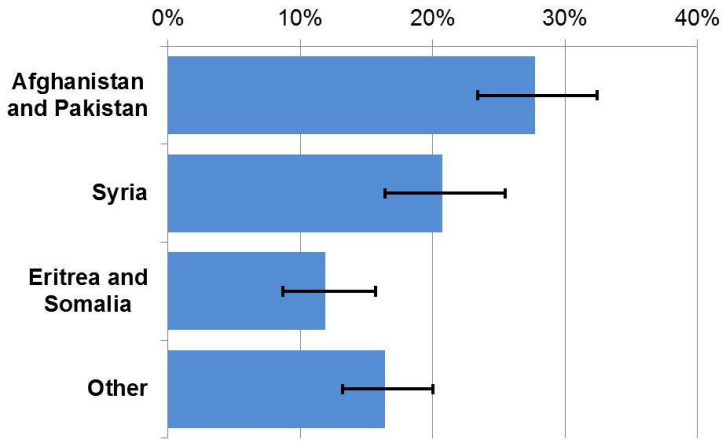
Pietsch *et al.*, VETMIC 2015
Valenza *et al.*, AAC 2014

ESBL-*E. coli* Transferwege Mensch

- ESBL-Multicenter-Studie Deutschland 2014: **8,5%** der Patienten sind ESBL-positiv bei Krankenhausaufnahme
  Hamprecht A. *et al.* JAC 2016

- Hohe Trägerraten von **>30%** ESBL-*E. coli* bei Fernreisenden ohne vorherigen stationären Aufenthalt; Abnahme der Kolonisation über die Zeit
  Lübbert *et al.* Int J Med Microbiol. 2015
  Barreto Miranda *et al.* J Travel Med. 2016

- Erhöhte Prävalenz von ESBL-Kolonisation bei Asylsuchenden (**10-45%**)
  Heudorf *et al.* Euro Surveill. 2016
  Reinheimer *et. al.* Euro Surveill. 2016
  Tenenbaum *et al.* ICHE 2016



Ehlkes L. *et al.* preliminary data

ESBL-*E. coli* in Tieren und Umwelt

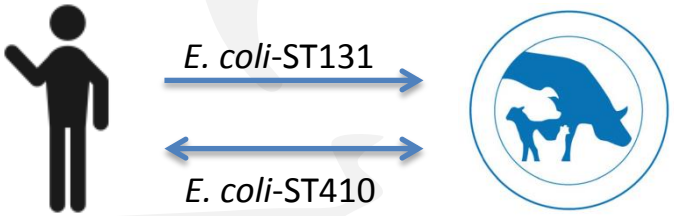
- ESBL-Studien Nutztierfarmen Deutschland: ESBL-*E. coli* in **> 50%** der Betriebe nachweisbar (Kolonisationsraten bis zu 100%)

- ESBL-Studien Tierprodukte: **50%** oder Geflügelfleischproben aus (Bio)Supermärkten in Deutschland sind ESBL-*E. coli* positive

- ESBL-Studien Fliegen: **> 15%** der Fliegen tragen ESBL-*E. coli*

- ESBL-Studien Wildtiere: Berliner Kanalratten und Greifvögel in der Mongolei tragen ähnliche ESBL-*E. coli* wie Krankenhauspatienten

- Molekulare Analysen:
  ESBL-*E. coli*-ST131 ist häufig beim Mensch aber selten bei Nutzieren
  ESBL-*E. coli*-ST410 Isolates von Mensch und Tier sind genetisch verwandt



Laube *et al.* VetMic 2014
Kola *et al.* JAC 2010
Günther *et al.* PlosOne 2012
Falgenhauer *et al.* IJAA 2016
Von Salvati *et al.* VetMic 2015
Schaumburg *et al.* IJMM 2016
Pietsch *et al.* VetMic *2015*

AmpC-*E. coli* in der Produktionskette

- **Beispiel Norwegen:**
  ***E. coli* mit AmpC-β-Laktamase (CMY-2) in der Produktionskette Huhn**

Emergence of AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production chain in a country with a low antimicrobial usage profile. Solveig Sølverød Mo *et al.* Vet Microb 2014

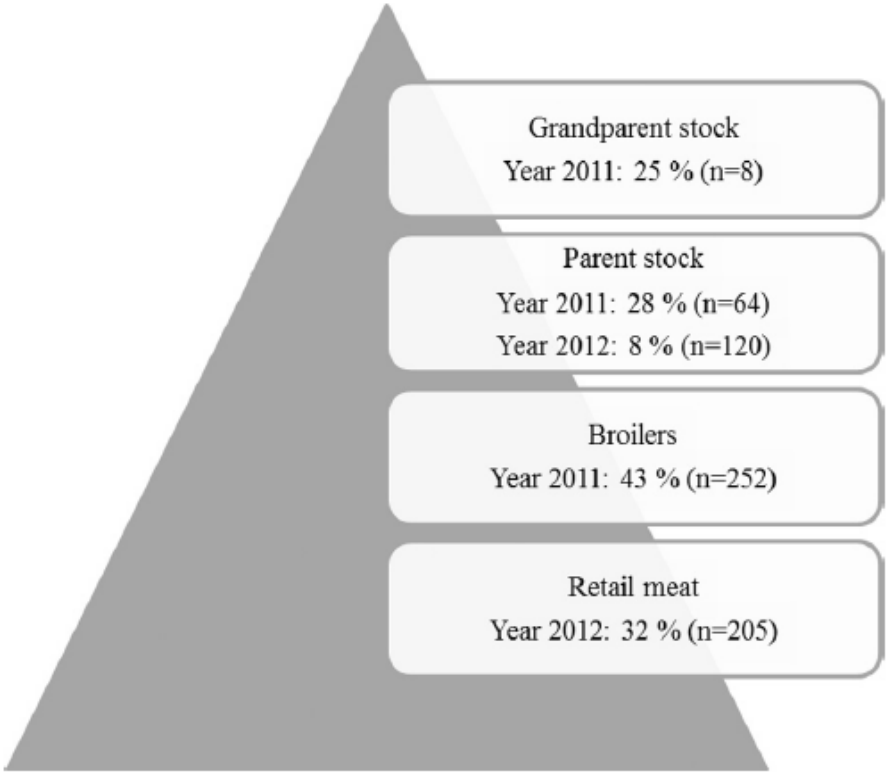


Fig. 1. Prevalence of plasmid mediated AmpC-producing *Escherichia coli* at the different levels of the broiler production pyramid in Norway during the study period (2011–2012).

Bereits Elterntiere tragen **CMY**-2-*E. coli*

↓

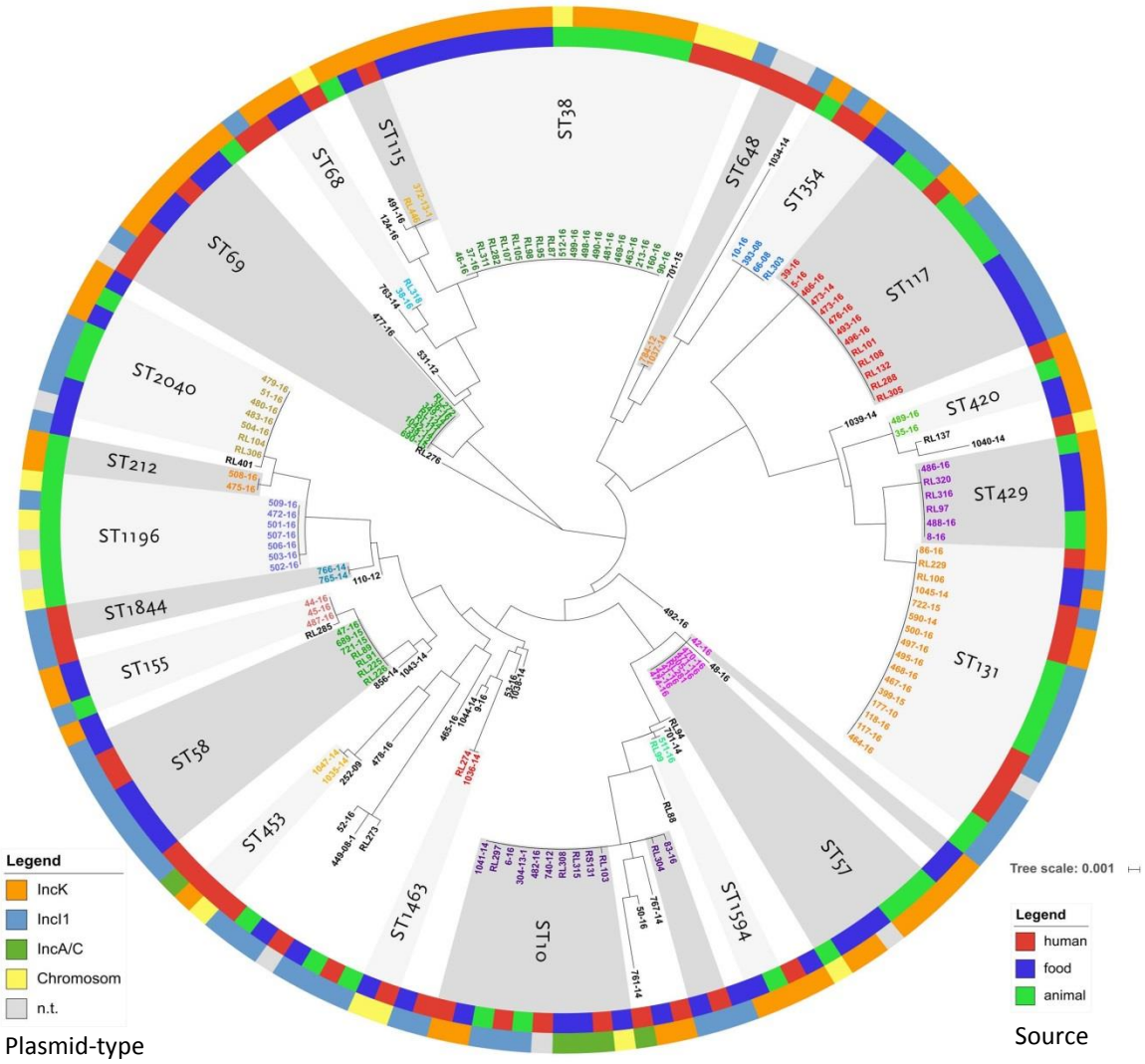
Steigende Prävalenz der resistenten Erreger während der Mastperiode (Risiko Antibiotikagabe?)

↓

Kontamination der Fleischprodukte mit **CMY-2**-bildenden *E. coli*
Kreuzkontaminationen im Schlachtprozess möglich

Vergleich: CMY-2-*E. coli* bei Mensch und Tier

RESET-Projekt: Ganzgenom-Vergleiche CMY-2-*E. coli* von Mensch und Nutztier(produkt)



Prävalenz **CMY-2** bei Cephalosporin-resistenten *E. coli*:

Mensch Besiedlung/Infektion: **ca.1%**
Geflügel Besiedlung: **>30%**
Geflügelfleisch: **>30%**

MLST-Analyse (NGS-based):

51 CMY-2-*E. coli* (Mensch)
56 CMY-2-*E. coli* (Geflügel)
63 CMY-2-*E. coli* (Fleisch)

Hohe Stamm-Diversität aber:
Häufigste Sequenztypen bei Mensch und Tier/Produkt:

CMY-2-*E. coli*-ST131
CMY-2-*E. coli*-ST38
CMY-2-*E. coli*-ST10

Pietsch M. *et al.* 2017, IJMM, Poster 899/ZOP

Carbapenem-Einsatz in Europa (Krankenhäuser)

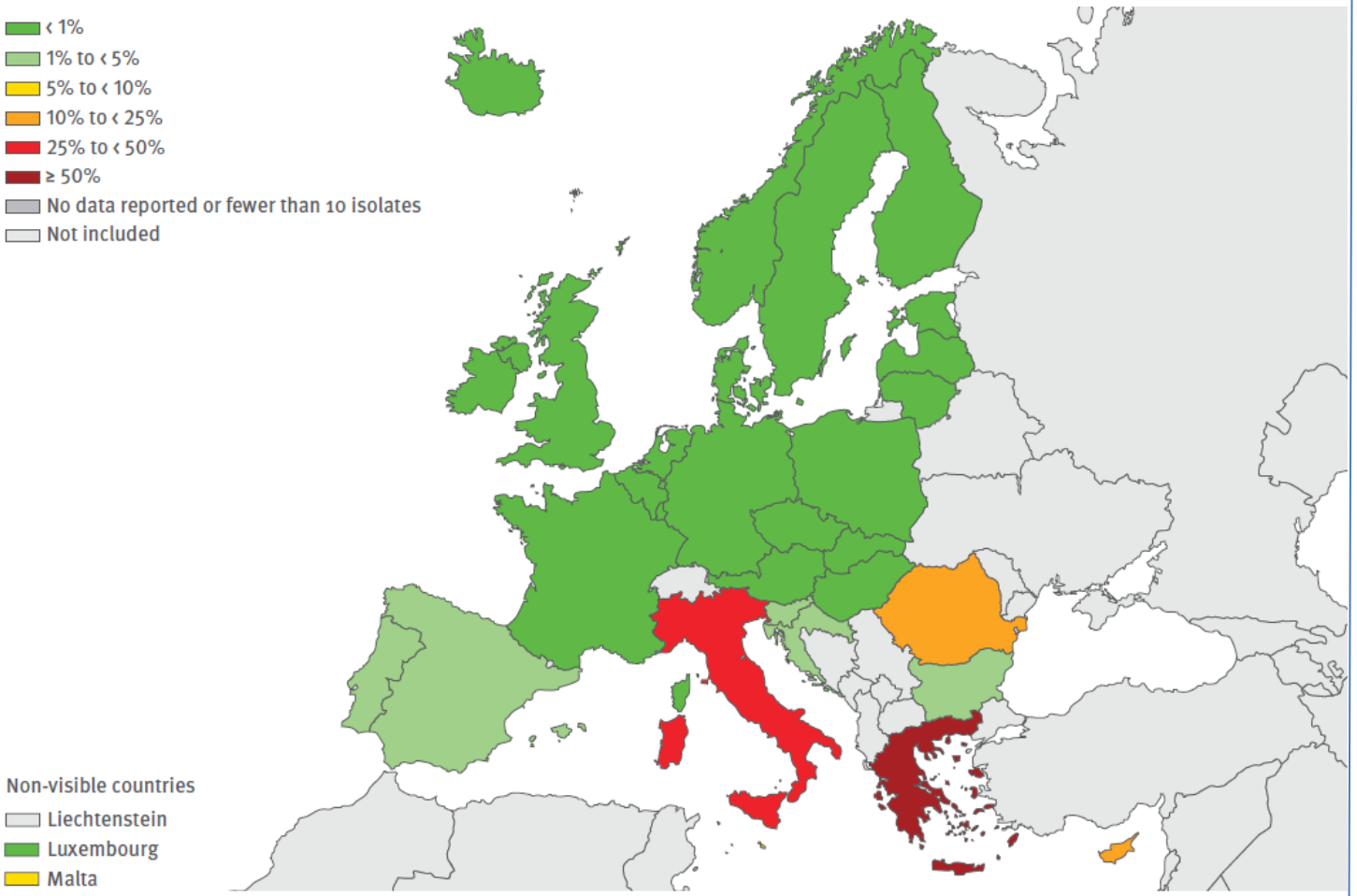
Country	2011	2012	2013	2014	2015	Trends in consumption of carbapenems, 2011–2015	Average annual change 2011–2015	Statistically significant trend
Bulgaria	0.013	0.013	0.014	0.020	0.019		0.002	>
Poland (a)				0.024	0.020			N/A
Netherlands	0.018	0.019	0.020	0.019	0.021		0.001	>
Latvia	0.029	0.019	0.022	0.027	0.033		0.002	
France	0.030	0.021	0.033	0.033	0.035		0.002	
Norway	0.044	0.045	0.046	0.047	0.039		-0.001	
Hungary	0.028	0.032	0.037	0.042	0.046		0.005	>
Lithuania (a)		0.026	0.026	0.033	0.046			N/A
Slovakia (a)		0.027	0.034	0.042	0.048			N/A
Romania	0.023*	0.024*	0.024*	0.032*	0.049*		0.006	
Estonia	0.036	0.036	0.033	0.043	0.050		0.003	
Sweden	0.052	0.053	0.056	0.053	0.050		<0.001	
EU/EEA	**0.048**	**0.053**	**0.060**	**0.058**	**0.054**		**0.002**	
Italy	0.039	0.073	0.076	0.081	0.056		0.004	
Finland (b)	0.094	0.074	0.088	0.081	0.065		-0.005	
Belgium	0.079	0.062	0.062	0.063	0.065		-0.003	
United Kingdom (a)			0.064	0.071	0.071			N/A
Slovenia	0.078	0.074	0.061	0.066	0.072		-0.002	
Croatia	0.058	0.065	0.060	0.073	0.079		0.005	>
Denmark	0.060	0.063	0.087	0.085	0.083		0.007	
Luxembourg	0.086	0.101	0.095	0.087	0.089		-0.001	
Ireland	0.057	0.061	0.088	0.109	0.091		0.011	
Malta	0.105	0.052	0.066	0.101	0.107		0.005	
Cyprus	0.087*	0.102*	0.118*	0.121*	0.132*		0.011	>
Portugal (c)	0.139	0.143	0.146	0.139	0.133		-0.002	
Greece	0.130	0.133	0.135	0.143	0.137		0.002	>

European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network **ESAC-Net**

http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-ESAC-Net%20Summary%202016.pdf

Carbapenemresistenz in Europa

EARS-Net Surveillance Report: carbapenem resistance in invasive *Klebsiella pneumoniae* 2015



Germany

https://ars.rki.de

(Stand 14.02.2018)

Imipenemresistenz

***E. coli* (2016)**

stationär: ≤ 0,1%

ambulant: ≤ 0,1%

***K. pneumoniae* (2016)**

stationär: 0,3%

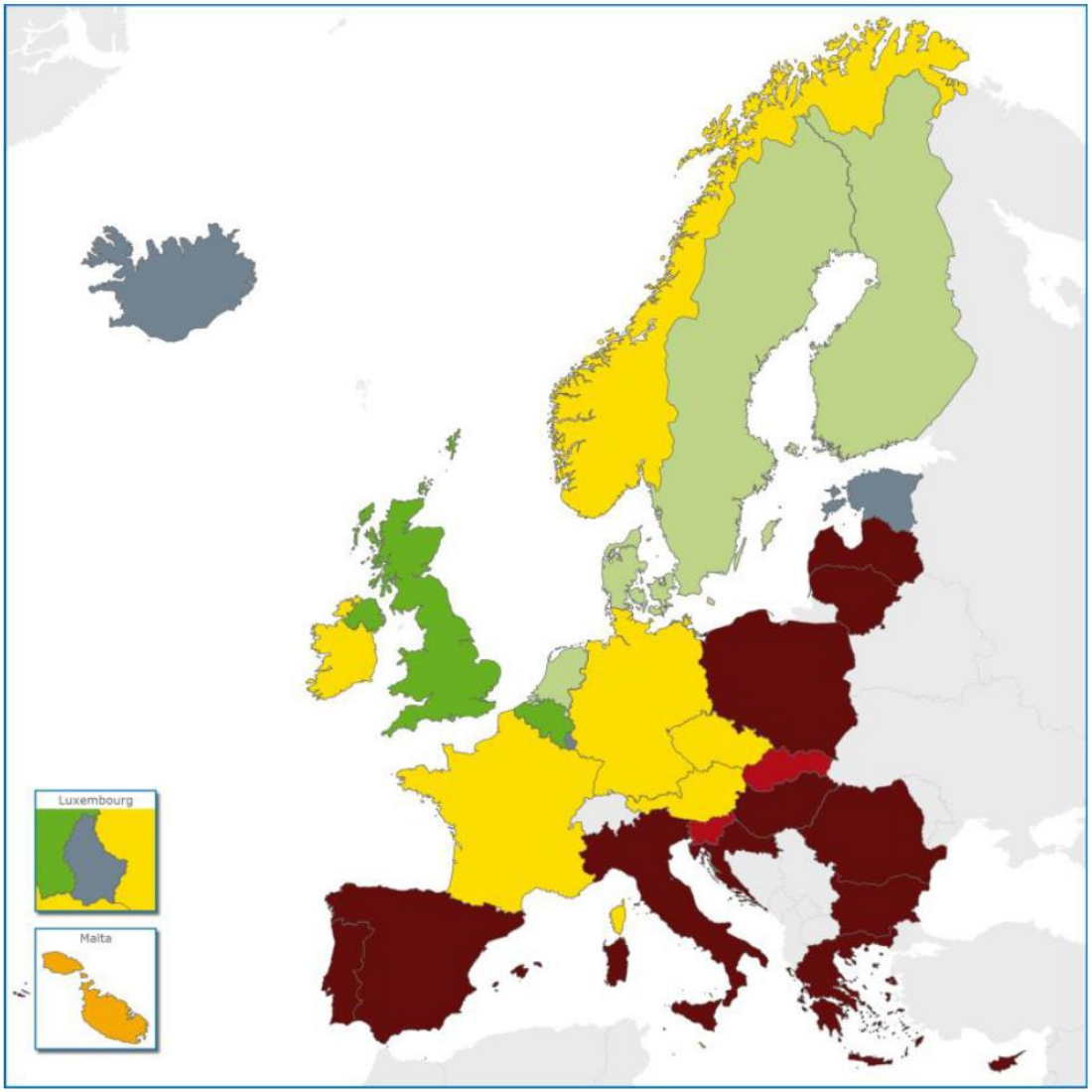
ambulant: 0,1%

***A. baumannii* (2016)**

stationär: 3,2%

ambulant: 1%

Carbapenemresistenz in Europa



EARS-Net Surveillance Report: carbapenem resistance in invasive *A. baumannii* 2015

***A. baumannii* (2016)**

stationär: 3,2%

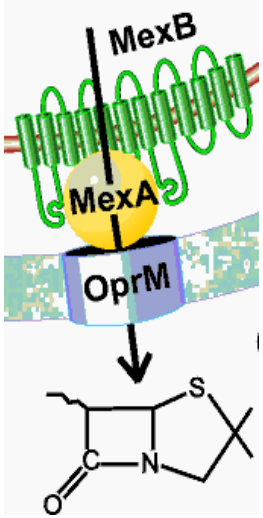
ambulant: 1%

Antibiotika Resistenz Surveillance

- <1%
- 1% to <5%
- 5% to <10%
- 10% to <25%
- 25% to <50%
- ≥50%
- No data reported or fewer than 10 isolates

Mechanismen der Carbapenemresistenz

- **Efflux-Pumpen**



Inner membrane

Periplasmic space

Outer membrane

Abb. sitemaker.umich.edu/.../files/resistance.gif

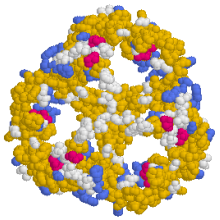
Aktiver Transport von antibiotischen Substanzen nach außen; z.B. häufig bei ***P. aeruginosa* (>80%)**

- **Porinverlust**

Mutationen in Poringenen führen zum Porinverlust (Permeabilitätsverlust)
Porine = Außenmembranproteine (OMP, outer menbrane proteins)

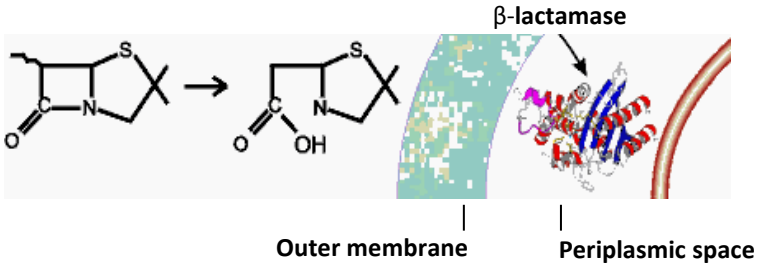
Kommt ESBL/AmpC-Bildung hinzu → Carbapenem-Resistenz (ETP, MPM)

Häufig bei ***Enterobacter aerogenes* (>90%), *K. pneumoniae***



- **Carbapenemase-Bildung**

Enzymatische Spaltung der Carbapeneme durch spezielle β-Laktamasen
= Carbapenemasen



Carbapenemresistenz & Carbapenemase-Bildung

► Der Mechanismus der Carbapenemresistenz ist abhängig von der Spezies:

	Anzahl der getesteten Isolate	Anteil der Carbapenemase-produzierenden Isolate
Enterobacteriaceae	3.215	1.427 (44,4 %)
E. coli	572	306 (53,5 %)
K. pneumoniae	1.317	670 (50,9 %)
E. cloacae	531	201 (37,9 %)
E. aerogenes	256	6 (2,3 %)
andere *Enterobacteriaceae*	539	244 (45,3 %)
P. aeruginosa	1.460	360 (24,7 %)
A. baumannii	459	431 (93,9 %)

Tab. 3: Anteil der Carbapenemase-positiven Isolate bezogen auf die häufigsten Spezies in 2016

Quelle: Epidemiologisches Bulletin 26/2017

Nachweis einer Carbapenemase = 4MRGN = Meldepflicht = Höchste Kategorie der Präventionsmaßnahmen im Krankenhaus

Carbapenemasen

KPC → „*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase“ überwiegend in *K. pneumoniae*
Import aus „Endemiegebieten“ (z.B. Griechenland, Israel, Italien)

OXA-48 → in Enterobacteriaceae; Import überwiegend aus Türkei, Nordafrika, Indien

VIM → „Verona Integron-borne Metallo-Beta-Laktamase“ in Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa*
Import aus Mittelmeerregion (Italien, Griechenland)

NDM → „Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase“ in Enterobacteriaceae und *A. baumannii* aus Indien, Nordafrika, Balkan, Arab. Raum

IMP → selten in *E. cloacae, K. pneumoniae;* häufiger in *P. aeruginosa*

GIM → „German Imipenemase“ vereinzelt in NRW vorkommend in *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. pittii*

AIM → „Adelaide Imipenemase“ Einzelnachweis in *P. aeruginosa*

FIM → „Florence Imipenemase“ Einzelnachweise in *P. aeruginosa*

DIM → „Dutch Imipenemase“ Einzelnachweise in *Pseudomonas spp.*

SIM → „Seoul Imipenemase“ Einzelnachweis in *A. baumannii*

SPM → „São Paulo metallo-β-lactamase“ Einzelnachweis in *P. aeruginosa*

Metallo-Beta-Laktamasen (MBL)

OXA-23/72/58 → ausschließlich und weit verbreitet in *Acinetobacter* spp.

Carbapenemase-Nachweise Deutschland

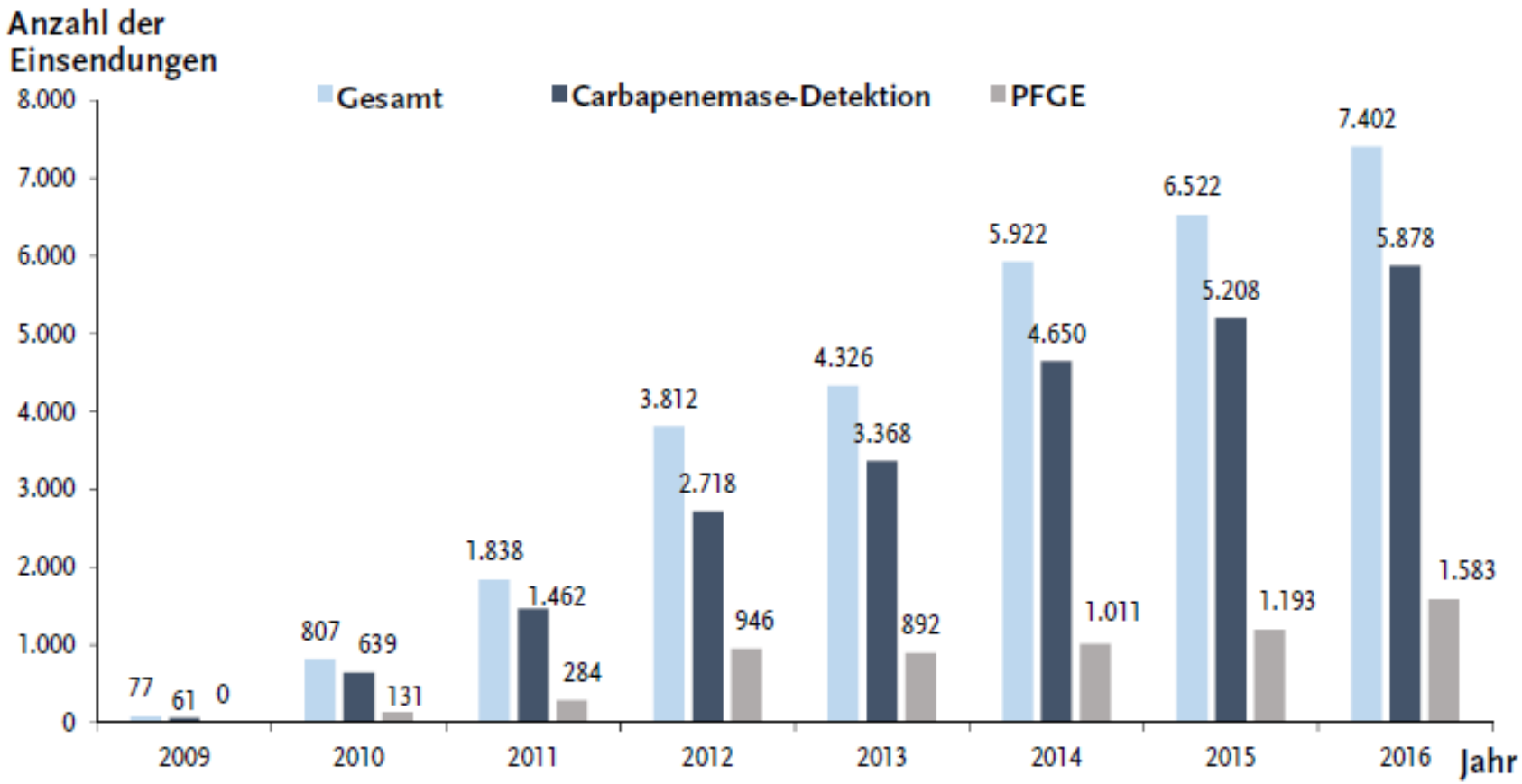


Abb. 1: Anzahl der jährlichen Einsendungen an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger; 2009–2016

Quelle: Epidemiologisches Bulletin 26/2017

Carbapenemase-Nachweise Deutschland

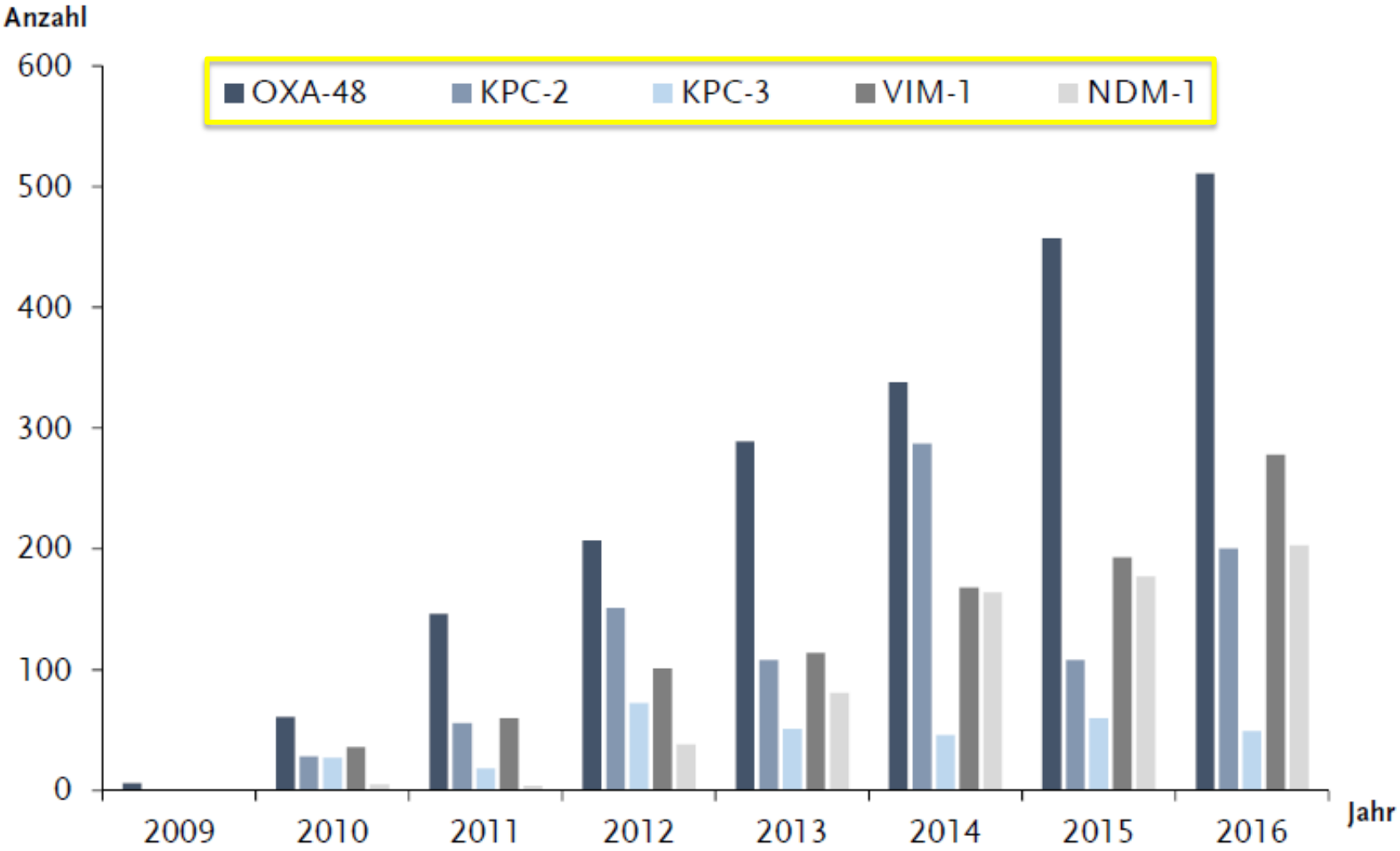


Abb. 3: Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* im zeitlichen Verlauf 2009–2016

Quelle: Epidemiologisches Bulletin 26/2017

Transferwege Carbapenemase-Bildner

- 4MRGN Kolonisation bei gesunden Probanden: Einzelfälle **(<0,5%)**
- 4MRGN Kolonisation bei Krankenhauspatienten: Einzelfälle **(ca. 1%)**
- 4MRGN Kolonisation bei Flüchtlingen: niedrige Prävalenz **(0-2%)**
- 4 MRGN Kolonisation bei Patienten aus Krisenregionen: **18-51% !**
  Screening: Kolonisation mit mehreren 4MRGN Spezies möglich
- 4 MRGN Prävalenz bei invasiven Isolaten (z.B. Italien/GR): **ca. 50% !**
- Steigende Zahl von 4MRGN Ausbrüchen in deutschen Krankenhäusern
- 4MRGN Kolonisation von Haustieren bzw. Nutztieren (Schweine und Masthähnchen) 2012/2011 in Deutschland erstmals nachgewiesen!

Valenza *et al.* AAC 2014
Hamprecht A. *et al.* JAC 2016
Heudorf *et al.* GMS 2016
Lohr *et al.* MDR 2017
Hammerum *et al.* IJMM 2012
Reinheimer *et al.* BMC ID 2017
Epidemiol. Bulletin 24/2014
Epidemiol. Bulletin 25/2016
Wendt *et al.* EJCMID 2010
Ehrhard *et al.* BGBL 2014
Kola *et al.* ARIC 2015
Roschanski *et al.* VETMIC 2015
Ewers *et al.* JAC 2013

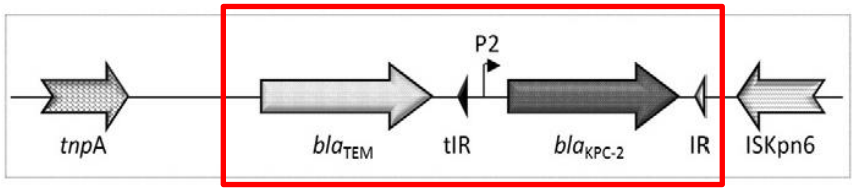
Multispezies-Ausbruch: 4MRGN in Hessen

Epidemiol. Bulletin 24/2014

- Oktober 2013 bis Sept 2014:
  Nachweis **KPC-2 Carbapenemase-bildender** **Enterobacteriaceae** in einer Klinik bei **132 Patienten**
  (meist rektale Kolonisation älterer, multimorbider Patienten, die eine Antibiose erhielten)

- Umgebungsuntersuchungen:
  Nachweis KPC-2 bildender Spezies in Abflüssen der Patientenzimmer, Abflüsse/Fettabscheider der Zentralen Küche und in frischen Lebensmitteln (Pudding, Kartoffelsalat)

- Mikrobiologische/molekularbiologische Analyse (NRZ Bochum/Uni Gießen): Yao *et al*. 2014
  übertragbares ***bla*$_{KPC-2}$-Gen ist in einzigartiger genetischer Umgebung auf einem 54kb IncN-Plasmid** bei verschiedensten Spezies nachweisbar, u.a. ***Citrobacter freundii, K. oxytoca, K. pneumoniae, E. coli, E. cloacae*** **etc.**



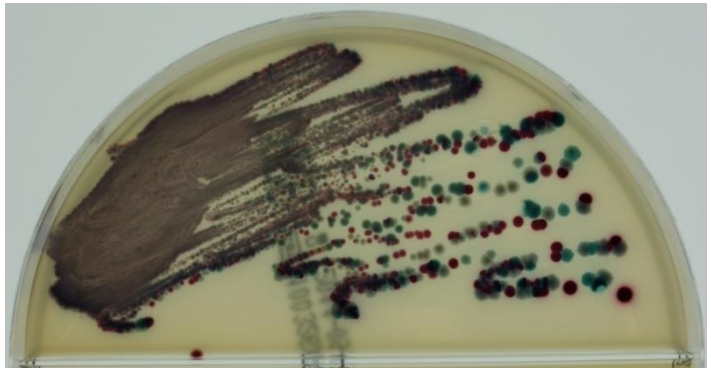
Mit diagnostischer PCR einfach detektierbar und von „klassischen“ KPC-2-bildenden *K. pneumoniae*-ST258/ST512 abgrenzbar

Genetische Umgebung *bla*$_{TEM-1}$ --- *bla*$_{KPC-2}$ im transposon Tn4401f erstmals 2008 in Israel nachgewiesen
Chmelnitsky *et al.* Diagn Microb Infect Dis 2014

Multispezies-Ausbruch: 4MRGN in Hessen

RKI-Untersuchungen 2014: (A. Schielke, M. Pietsch)

- Folgescreening von 13 Patienten des Ausbruchsgeschehens mit zuvor nachgewiesener Besiedlung durch KPC-2-Bildner
- 3-5 Rektalabstriche pro Patient (Tag 1,3,5,7,9) auf Screeningagar getestet:



Pfeifer *et al.* DGHM 2015, Poster MSP 170

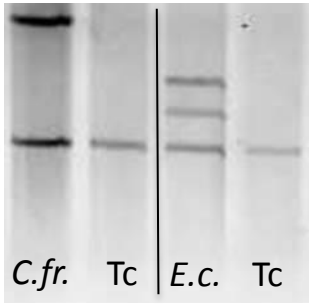
Carba-Smart Agar (Biomerieux)

KPC-2 *E. coli*

KPC-2 *K. pneumoniae*

KPC-2 *Citrobacter* spp. u.a.

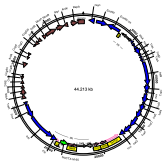
S1-PFGE: Plasmide



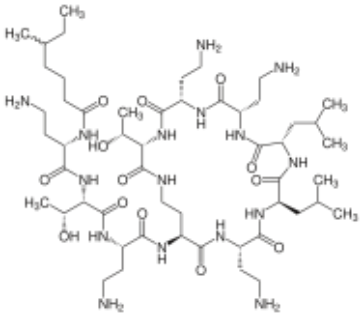
Pasmid *bla*$_{KPC-2}$ (ca.65-70kb, IncN)

Tc, Transconjugant

- Mirobiologische/molekulare Analyse von 306 Screening-Isolaten: 8 der 13 Patienten waren noch Träger KPC-2-bildender Spezies,



- PFGE-Analyse der 306 Isolate: Nachweis von 7 *C. freundii*-Klonen, 12 *E. coli*-Klonen, 4 *K. pneumoniae*-Klonen und 2 *K. oxytoca*-Klonen jeweils mit KPC-2-Bildung



Colistin

- **Colistin = polymyxin E:** kationisches Polypeptid, dass mit dem Lipopolysaccharid (LPS) der Zellwand Gram-negativer Bakterien interagiert
- **Humanmedizin:** seit 1959 selten eingesetzt, z.B. zur Behandlung von *Pseudomonas* spp. Infektionen bei Patienten mit Mukoviszidose
- Revival in den letzten 10 Jahren durch weltweite Zunahme der Infektionen mit multiresistenten Erregern, insbes. Carbapenem-resistente Gram-negative Bakterien (WHO 2016: „**critically important antibiotic**“)
- **Veterinärmedizin: breiter Einsatz in der Nutztierproduktion**:
  Deutschland: 2011→127 Tonnen; 2014→ 107 Tonnen; 2016→ 69 Tonnen
  China: ab April 2017 Verbot von Colistineinsatz als Wachstumsförderer
  → 8000 Tonnen/Year

Velkov *et al.* 2013, Eichhorn *et al.* 2018, Irrgang *et al.* 2016, Wang *et al.* 2017

Plasmid-vermittelte Colistinresistenz (Mcr)

- ***mcr* Gene**: kodieren für Phosphoethanolamintransferasen
  → Lipid A (LPS) modification → Colistinresistenz

mcr Gen	Vermuteter Gen-Ursprung	Plasmide	Referenz
mcr-1	*Moraxella* spp.	IncI2, IncHI2, IncX4, IncP	Liu et al. 2015; Baron et al. 2016; Snesrud *et al.* 2018;
mcr-2	*Paenibacillus/Moraxella spp.*	IncX4	Xavier *et al.* 2016; Sun *et al.* 2017
mcr-3	*Aeromonas* spp.	IncHI2	Yin *et al.* 2017; Eichhorn *et al.* 2018
mcr-4	*Shewanella* spp.	ColE	Carattoli et al. 2017
mcr-5	*Cupriavidus gilardii*	ColE	Borowiak et al. 2017; Hammerl *et al.* 2018

- **November 2015, China:** *mcr-1* Prävalenz in *E. coli/K. pneumoniae* in Nutztieren/Fleischproben 15-25%; Einzelisolate vom Mensch (1%)

- **Veterinärmedizin (Routine screening):** BfR
  5-10% Colistinresistenz in *E. coli* aus Nutztieren/Fleischproben, überwiegend verursacht durch *mcr-1* (*mcr-2/3/5* in sporadic cases)

Irrgang *et al.*, PlosOne 2016
Schwarz *et al.*, JAC 2016

Colistinresistenz – Humanmedizin

- Colistin resistance in Europe: EARS-Net Report 2014 (invasive isolates)

Spezies	Resistenzrate	Getestete Isolate
A. baumannii	4%	2238
P. aeruginosa	2%	4807
K. pneumoniae	**8.2%**	4985
E. coli	0.6%	12000

- Resistenzstudie 2013 (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)

Spezies	Resistenzrate	Getestete Isolate
K. pneumoniae	3.9%	304
K. pneumoniae ESBL	**9.4%**	53
E. cloacae	4.6%	187
E. coli	0.2%	596

- **Molulare Analysen Deutschland:**

  Sporadische Fälle **(<1%) von *mcr-1*** in *E. coli* vom Mensch

  Geringe aber zunehmende Anzahl von Colistin-resistenten 4MRGN (*K. pneumoniae*)

- **Problem: bisher keine Routinetestung der Colistinresistenz**

  ! Colistin-resistente Isolate bitte an NRZ bzw. RKI senden !

Falgenhauer *et al.* 2016; Fritzenwanker *et al.* 2016; Epidemiol. Bulletin 46/2016

Schlussfolgerungen

Patienten, die zuvor in Ländern mit hoher 4MRGN Prävalenz hospitalisiert waren, sind Risikopatienten! → Screening empfohlen

Flüchtlinge/Asylsuchende, Fernreisende ohne vorherige Hospitalisation in Ausland sind keine Risikopatienten (niedrige 4MRGN Prävalenz; ESBL-Kolonisation nimmt zeitlich ab)

ESBL/AmpC-Bildner (inklusive 3MRGN) sind weit verbreitet und zunehmend
ESBL-*E. coli*-ST131 ist die häufigste klonale Linie beim Menschen
ESBL-*E. coli*-ST410, CMY-2-*E. coli* kommen bei Mensch und Tier vor
→ Antibiotic stewardship und resistance surveillance in Human- und Veterinärmedizin nötig

Kaum Therapiealternativen bei 4MRGN: Gefahr der Resistenzentwicklungen bei zunehmendem Colistineinsatz; Neuentwicklungen Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam als Chance mit Einschränkungen

Vielen Dank!

Robert Koch-Institut
Wernigerode/Berlin

Guido Werner
Michael Pietsch
Sibylle Müller-Bertling
Kirstin Ganske
Angelika Fruth
Martin Mielke
Muna Abu Sin
Anika Schielke
Hans-Peter Blank

MVZ Diamedes GmbH
Bielefeld

Corinna Woelke

Yvonne Pfeifer: pfeifery@rki.de

Bundesministerium für Gesundheit

RESET

Herzlichen Dank an alle Einsender!