Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1401–1404
DOI 10.1007/s00103-012-1552-x
Online publiziert: 21. Oktober 2012
© Springer-Verlag 2012

M. Kaase
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum

Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland

Daten des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger

Die Multiresistenz bei gramnegativen Bakterien stellt ein weltweit zunehmendes Problem dar. Von besonderer Bedeutung ist dabei eine Resistenz gegen Antibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme, da diese bisher noch als Reserveantibiotika zur Behandlung schwerer Infektionen verwendet werden konnten. Eine Zunahme der Resistenz gegen Carbapeneme beeinträchtigt die therapeutischen Möglichkeiten deutlich. Erschwerend kommt hinzu, dass in den kommenden Jahren nicht mit der Zulassung neuer innovativer Antibiotika gegen gramnegative Bakterien zu rechnen ist.

Resistenzen gegen Carbapeneme können durch unterschiedliche Mechanismen bedingt sein. Die besorgniserregendste Entwicklung der letzten Jahre ist aber die Ausbreitung von Carbapenemase-produzierenden gramnegativen Bakterien. Carbapenemasen sind bakterielle Enzyme, die neben den Carbapenem-Antibiotika auch noch fast alle anderen β-Laktam-Antibiotika zerstören können. Carbapenemasen werden auf Basis ihrer Aminosäuresequenzen in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Die genetische Information für die Synthese von Carbapenemasen liegt meistens auf Plasmiden und ist somit von Bakterium zu Bakterium übertragbar.

Weltweit ist eine Ausbreitung von Carbapenemase-produzierenden gramnegativen Bakterien zu beobachten. Die Analyse der molekularen Epidemiologie solcher Bakterienstämme ist aufgrund ihrer immensen therapeutischen und krankenhaushygienischen Bedeutung auch von nationalem Interesse. Diese Aufgabe nimmt seit Mitte 2009 das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger an der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie der Ruhr-Universität Bochum wahr. Mikrobiologische Laboratorien aus Deutschland können multiresistente gramnegative Bakterien, die bestimmte Kriterien erfüllen, an das NRZ senden, um den der Carbapenem-Resistenz zugrunde liegenden Mechanismus untersuchen zu lassen.

Zu den auch weltweit wichtigsten Carbapenemasen gehören die *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase (KPC), die Verona-Integron-Metallobetalaktamase (VIM), die New-Delhi-Metallobetalaktamase (NDM) und OXA-48. Während KPC ursprünglich im Nordosten der USA beobachtet wurde und sich später insbesondere nach Israel und Griechenland ausbreitete, traten Carbapenemasen vom Typ VIM zuerst in Südeuropa in Erscheinung. Die momentan vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass NDM seinen Ursprung auf dem indischen Subkontinent hat. OXA-48-Carbapenemasen wurden anfänglich in der Türkei detektiert, finden sich mittlerweile aber auch in weiteren Mittelmeerstaaten.

An das NRZ eingesandte Stämme

Mikrobiologische Laboratorien in Deutschland wurden gebeten, multiresistente gramnegative Bakterien einzu-

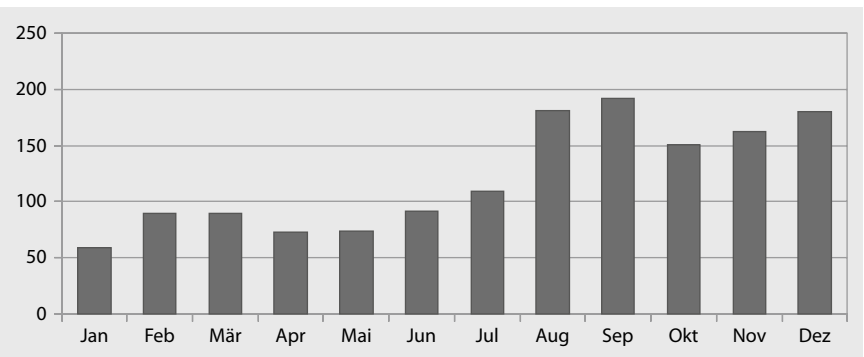

Abb. 1 ▲ Einsendungen zur Carbapenemase-Detektion an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger im Jahr 2011

senden, die die folgenden Kriterien erfüllen:

a) *Enterobacteriaceae* mit einer erhöhten minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Carbapeneme (MHK ≥ 2 für Ertapenem, Imipenem oder Meropenem) oder mit verminderten Hemmhöfen für Carbapeneme (≤21 mm für Ertapenem oder Meropenem) mit Ausnahme von *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. oder *Serratia* spp. mit lediglich erhöhter MHK für Imipenem bei unauffälliger MHK für Meropenem,
b) *P. aeruginosa* mit Resistenz gegen Imipenem und Meropenem und Ceftazidim,
c) *A. baumannii* mit Resistenz gegen Imipenem und Meropenem.

Im Jahr 2011 wurden 1454 Isolate an das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger geschickt, wobei insgesamt eine steigende Zahl von Einsendungen zu verzeichnen war (**Abb. 1**).

Ergebnisse der Testungen

Alle eingesandten Bakterien wurden zunächst mittels PCR und Sequenzierung auf die bei den jeweiligen Spezies häufigsten Carbapenemasen untersucht. Zusätzlich wurden mehrere phänotypische Verfahren angewandt, mit deren Hilfe auch seltenere oder bisher unbekannte Carbapenemasen gefunden werden können.

Eine Carbapenemase fand sich bei *Enterobacteriaceae* in 38,4 %, bei *P. aeruginosa* in 19,9 % und bei *A. baumannii* in 96,3 % der eingesandten Isolate. Bei den *Enterobacteriaceae* stellt *Klebsiella pneumoniae* mit Abstand die häufigste Spezies mit Carbapenemasen dar. So wurden 229 *K. pneumoniae* mit Carbapenemasen detektiert; das entspricht 52,4 % der eingesandten *K.-pneumoniae*-Isolate.

Es wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Carbapenemasen gefunden (**Tab. 1**). Außer in Bremen wurden im Jahr 2011 in jedem Bundesland gramnegative Erreger mit Carbapenemasen nachgewiesen.

Bei *Enterobacteriaceae* kommen am häufigsten Carbapenemasen vom Typ OXA-48 (oder verwandte Typen) vor (n=159; 51,5 %), gefolgt von KPC (n=74; 23,9 %) und VIM-1 (n=60; 19,4 %). Im Gegensatz dazu gehören fast alle Carbapenemasen bei *P. aeruginosa* zu den Metallobetalaktamasen mit VIM-2 als häufigstem Vertreter (n=40; 64,5 %). Bei *A. baumannii* stehen wiederum völlig andere Carbapenemasen im Vordergrund, nämlich bestimmte OXA-Carbapenemasen. OXA-23 ist hier der mit Abstand häufigste Carbapenemase-Typ (n=231; 81,1 %).

Diskussion

Wenngleich die erhobenen Ergebnisse nicht streng repräsentativ sind, da sie auf einer freiwilligen Einsendung durch mikrobiologische Laboratorien beruhen, handelt es sich dennoch bei ihnen um die derzeit besten Daten zur relativen Häufigkeit unterschiedlicher Carbapenemasen in Deutschland.

Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen lässt sich außer durch die Produktion von Carbapenemasen auch über andere Resistenzmechanismen erklären. So ist für *Enterobacteriaceae* eine Kombination aus der Expression von Extended-Spectrum-Betalactamasen (ESBL) oder Amp-C-Betalactamase in Verbindung mit einem Porinverlust als Ursache für die Carbapenem-Resistenz beschrieben, die wahrscheinlich auch in den hier untersuchten Carbapenemase-negativen Stämmen zugrunde liegt. Für *P. aeruginosa* ist schon lange bekannt, dass diese Spezies durch die Expression intrinsischer Betalaktamasen, einen Porinverlust oder die Überexpression von Exporterpumpen eine Carbapenem-Resistenz ausbilden kann. Offensichtlich war das hier in gut 80 % der Isolate der Fall.

Anders als in anderen Ländern wie in Griechenland, Israel oder in den USA stellt in Deutschland OXA-48 die häufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* dar. Diese Carbapenemase wurde auch von Pfeifer et al. [1] in deutschen Isolaten beschrieben. KPC ist die zweithäufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae*. *K. pneumoniae* mit KPC-2 wurden auch von anderen Gruppen beschrieben [2, 3, 4]. VIM-1 ist die dritthäufigste Carbapenemase bei *Enterobacteriaceae* und kommt in einem breiten Spektrum unterschiedlicher Spezies wie *E. cloacae*,

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1401–1404
DOI 10.1007/s00103-012-1552-x
© Springer-Verlag 2012

M. Kaase

Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland. Daten des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger

Zusammenfassung
Die Ausbreitung Carbapenemase-produzierender gramnegativer Bakterien stellt eine der drängendsten Herausforderungen der Gegenwart dar. Seit 2009 beobachtet das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger die molekulare Epidemiologie von Carbapenemasen in Deutschland. Im Jahr 2011 wurden 1454 eingesandte Bakterienisolate auf das Vorliegen von Carbapenemasen untersucht. Bei *Enterobacteriaceae* fanden sich Carbapenemasen in 38,4 %, bei *P. aeruginosa* in 19,9 % und bei *A. baumannii* in 96,3 % der eingesandten Isolate. Die häufigsten Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae* waren OXA-48, KPC und VIM-1, bei *P. aeruginosa* VIM-2 und bei *A. baumannii* OXA-23.

Schlüsselwörter
Carbapenemasen · KPC · VIM · OXA-48 · NDM

Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres

Abstract
The spread of carbapenemase-producing gram-negative bacteria is one of the major challenges of the present. Since 2009, the National Reference Laboratory for gram-negative nosocomial pathogens has observed the molecular epidemiology of carbapenemases in Germany. In 2011, 1,454 referred bacterial isolates were tested for the presence of carbapenemases. Carbapenemase was found in 34.4 % of Enterobacteriaceae isolates, in 19.9 % of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and in 96.3 % of *Acinetobacter baumannii* isolates. The most frequent carbapenemases in Enterobacteriaceae were OXA-48, KPC and VIM-1; in *P. aeruginosa* it was VIM-2 and in *A. baumannii* OXA-23.

Keywords
Carbapenemases · KPC · VIM · OXA-48 · NDM

Tab. 1 Nachweis von Carbapenemasen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger im Jahr 2011

	BW	BY	BE	BB	HB	HH	HE	MV	NI	NW	RP	SL	SN	ST	SH	TH
P. aeruginosa mit GES-5								1								
A. baumannii mit GES-11		1														
E. coli mit GES			1													
K. pneumoniae mit KPC-2	13	7	1				6		1	6			22			
K. pneumoniae mit KPC-2 und VIM-1							1									
E. coli mit KPC-3											1					
K. pneumoniae mit KPC-3	1	5	7	1						2	1					
C. freundii mit GIM-1										1						
Acinetobacter guillouiae mit GIM-1										1						
Acinetobacter lwoffii mit GIM-1										1						
Acinetobacter pittii mit GIM-1										4			1			
E. cloacae mit GIM-1										1						
P. aeruginosa mit IMP-7		2														
P. aeruginosa mit IMP-8	7															
P. aeruginosa mit IMP-13							3									
E. cloacae mit IMP-14	1															
P. aeruginosa mit IMP-15													1			
P. aeruginosa mit IMP-31										5						
A. baumannii mit NDM-1		2	5	8												
A. pittii mit NDM-1				1												
E. cloacae mit NDM-1																
E. coli mit NDM-1	1									1						
K. oxytoca mit NDM-1		1														
K. pneumoniae mit NDM-1		1														
C. freundii mit VIM-1											1					
E. cloacae mit VIM-1	2	6	3					1	2	6	5		5			
E. coli mit VIM-1			1	1						3						
K. oxytoca mit VIM-1		4								1			2			5
K. pneumoniae mit VIM-1		3								3	1		1	2	1	
S. marcescens mit VIM-1															1	
P. aeruginosa mit VIM-1							1			2						
P. putida mit VIM-1	1															
A. hydrophila mit VIM-2	1															
E. cloacae mit VIM-2											1					
P. aeruginosa mit VIM-2	3	14	1			1			1	2			5		13	
E. cloacae mit VIM-4													1			
K. oxytoca mit VIM-4																
K. pneumoniae mit VIM-4			1										2			
P. aeruginosa mit VIM-4	1															
P. aeruginosa mit VIM-5															1	
K. pneumoniae mit VIM-26	1															
A. baumannii mit OXA-23	27	26	68	5		14	3	1	3	63		3	9	8	1	2
A. pittii mit OXA-23									1							
E. aerogenes mit OXA-48			1													
E. cloacae mit OXA-48			2													
E. coli mit OXA-48		2	4							4	1					
K. pneumoniae mit OXA-48	6	8	37	29		1	3	1		23	15	5			2	
S. fonticola mit OXA-48		1														
S. marcescens mit OXA-48			1							1						
A. baumannii mit OXA-58	4	3	1													
A. baumannii mit OXA-72	2	6	2				1			2					1	

Tab. 1 Nachweis von Carbapenemasen im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger im Jahr 2011 (Fortsetzung)

	BW	BY	BE	BB	HB	HH	HE	MV	NI	NW	RP	SL	SN	ST	SH	TH
K. pneumoniae mit OXA-162			5				4									
A. baumannii mit OXA-164	1															
K. pneumoniae mit OXA-181										1						
K. pneumoniae mit OXA-204										1						
C. freundii mit OXA-233		1														
A. baumannii mit ISAba1 upstream von bla_{OXA-51}			12	1						2						

BW Baden-Württemberg, **BY** Bayern, **BE** Berlin, **BB** Brandenburg, **HB** Bremen, **HH** Hamburg, **HE** Hessen, **MV** Mecklenburg-Vorpommern, **NI** Niedersachsen, **NW** Nordrhein-Westfalen, **RP** Rheinland-Pfalz, **SL** Saarland, **SN** Sachsen, **ST** Sachsen-Anhalt, **SH** Schleswig-Holstein, **TH** Thüringen.

K. oxytoca, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. coli* und *K. pneumoniae* vor.

Bei *P. aeruginosa* ist in Deutschland VIM-2 die häufigste Carbapenemase. Diese Metallobetalaktamase wurde auch bereits von weiteren Autoren in deutschen Isolaten beschrieben [2, 5, 6].

OXA-23 ist die häufigste Carbapenemase bei *A. baumannii*, und es gibt bereits eine Beschreibung eines Ausbruchs durch derartige Stämme aus Deutschland [7].

Isolate mit der vom indischen Subkontinent stammenden Metallobetalaktamase NDM-1 kommen in Deutschland vor, sind aber derzeit noch sehr selten. Berichte darüber gibt es auch von anderen Gruppen [8, 9]. Auffällig ist das Vorkommen von NDM in vielen unterschiedlichen Spezies (**Tab. 1**), was die große genetische Mobilität des Gens für NDM widerspiegelt. Angesichts der schnellen weltweiten Ausbreitung dieser Metallobetalaktamase sollte die weitere Ausbreitung von NDM in Deutschland sorgfältig beobachtet werden.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Daten zeigen deutlich, dass das Problem der Ausbreitung Carbapenemase-produzierender gramnegativer Bakterien in Deutschland angekommen ist. Eine fortlaufende Surveillance der diesbezüglichen molekularen Epidemiologie ist für die Bewältigung des Problems unabdingbar.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Kaase
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie,
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstr. 150, 44801 Bochum
martin.kaase@rub.de

Danksagung. Das NRZ für gramnegative Krankenhauserreger bekommt Finanzmittel vom Robert Koch-Institut, Berlin. Das NRZ bedankt sich bei den mikrobiologischen Laboratorien für die eingesandten Isolate. Der Autor dankt Anja Kaminski, Susanne Friedrich, Doris Jaromin, Michaela Stieglitz-Rumberg, Anke Albrecht, Brigitte Hemmerle, Marion Schmidt und Svenja Hirle für exzellente technische Unterstützung.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E et al (2012) Emergence of OXA-48-Type carbapenemase-producing enterobacteriaceae in German hospitals. Antimicrob Agents Chemother 56:2125–2128
2. Hentschke M, Goritzka V, Campos CB et al (2011) Emergence of carbapenemases in Gram-negative bacteria in Hamburg, Germany. Diagn Microbiol Infect Dis 71:312–315
3. Steinmann J, Kaas M, Gatermann S et al (2011) Outbreak due to a Klebsiella pneumoniae strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill 16:pii: 19944
4. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH et al (2010) First outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29:563–570
5. Elias J, Schoen C, Heinze G et al (2010) Nosocomial outbreak of VIM-2 metallo-β-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa associated with retrograde urography. Clin Microbiol Infect 16:1494–1500
6. Henrichfreise B, Wiegand I, Sherwood KJ, Wiedemann B (2005) Detection of VIM-2 metallo-beta-lactamase in Pseudomonas aeruginosa from Germany. Antimicrob Agents Chemother 49:1668–1669
7. Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG et al (2009) Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. J Med Microbiol 58:1499–1507
8. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E et al (2011) Molecular characterization of blaNDM-1 in an Acinetobacter baumannii strain isolated in Germany in 2007. J Antimicrob Chemother 66:1998–2001
9. Pfeifer Y, Witte W, Holfelder M et al (2011) NDM-1-producing Escherichia coli in Germany. Antimicrob Agents Chemother 55:1318–1319