



hmm

*institut für hygiene und
medizinische mikrobiologie*

RESISTENZBERICHT 2019

Resistenzverhalten von Bakterien
und Pilzen gegenüber Antibiotika
und Antimykotika



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Vorwort

Das Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie ist bemüht, einen Überblick über die Resistenzsituation des Jahres 2019 für weite Teile Tirols zu geben. Es sollen die wichtigsten Erreger und deren Resistenzen, sowie Problemkeime übersichtlich dargestellt werden, um präventive Maßnahmen in der Praxis umsetzen zu können. Antibiotika werden erfolgreich gegen viele schwere Infektionskrankheiten eingesetzt. Verstärkt treten aber auch schwere bis nicht beherrschbare Infektionen auf, die zum Teil durch antibiotikaresistente Erreger bedingt sind. Für das Gesundheitswesen ist damit ein ernsthaftes Problem entstanden; Infektionen, die von multiresistenten Bakterien verursacht werden sind schwierig zu therapieren, verlängern die Behandlungsdauer und führen zu einer erhöhten Mortalität sowie zu höheren Behandlungskosten. Die Entwicklung und Ausbreitung humanpathogener Erreger wird ursächlich mit dem extensiven Antibiotikaeinsatz in der Massentierhaltung in Verbindung gebracht.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Dr. Manfred Fille, Dr. Peter Kreidl, Dr. Miriam Knoll und allen MitarbeiterInnen für diese Berichterstellung und das Engagement herzlich bedanken, insbesondere auch für das komplexe Datenmanagement durch Frau Maria Pühringer.



Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl

Erstellt von

Dr. Peter Kreidl, Dr. Manfred Fille, Dr. Miriam Knoll, BMA Maria Pühringer, Dr. Philipp Nelles

unter Mitarbeit von Dr. Ingrid Heller, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss*

Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

*Universitätsklinik für Innere Medizin II, Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie

Medizinische Universität Innsbruck

Inhalt

Einleitung.....	3
Häufige Erreger in Blutkulturen	5
Tertiärkrankenhaus	5
Periphere Krankenhäuser.....	7
Hefepilze aus Blutkulturen	9
Schimmelpilze aus infektionsrelevanten Regionen.....	10
Resistenzlage für die empirische Antibiotikatherapie.....	11
Harn.....	12
Respirationstrakt.....	14
Blutkulturen.....	15
Multiresistente Erreger und Antibiotikaverbrauch.....	17
Multiresistente Enterobakterien und Nonfermenter	17
Imipenem- oder Meropenem resistente (=4MRGN) Enterobakterien	20
3MRGN Enterobakterien	22
Multiresistente Nonfermenter	23
4MRGN Nonfermenter	24
3MRGN Nonfermenter	24
Multiresistente grampositive Kokken	25
Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	27
Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE).....	29
Linezolid-Resistenz bei grampositiven Erregern	30
Antibiotikaverbrauch.....	32
Appendix	33
Methoden.....	33
Definitionen.....	33
Referenzen	35
Abkürzungen	35

Einleitung

Im bakteriologisch–mykologischen Labor am Institut für Hygiene und Med. Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck wird Probenmaterial des Tertiärkrankenhauses sowie anderer öffentlicher und privater Krankenanstalten und von niedergelassenen ÄrztInnen und FachärztInnen in Tirol untersucht. Im Jahr 2019 gelangten insgesamt ca. 191.000 Probenmaterialien von 66.885 PatientInnen zur Untersuchung.

Im **Resistenzbericht 2019** werden die multiresistenten Erreger in einem eigenen Kapitel abgehandelt und der Verbrauch häufig eingesetzter Antibiotika dem Auftreten von resistenten Erregern gegenübergestellt. Die Probenauswertung für Blutkulturen erfolgte dieses Jahr getrennt für periphere Krankenhäuser und das Tertiärkrankenhaus (LKI). Neu ist eine Evaluierung der Resistenzlage für die häufigsten Erreger aus dem Harn, Respirationstrakt und Blutkulturen hinsichtlich der jeweiligen Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie. Diese wurden im Sinne der Benutzerfreundlichkeit als Ampeldiagramme dargestellt.

Die Keim- und Resistenzspektren werden für verschiedene Untersuchungsmaterialien angeführt. In einem eigenen Kapitel wird auf multiresistente Erreger wie Methicillin-resistente Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*, MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae und multiresistente Nonfermenter (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) eingegangen.

Bei der Auswertung wurde jeweils ein PatientInnen-Erstisolat berücksichtigt.

Das Ausmaß der Antibiotikaresistenz unterliegt einem stetigen Wandel: Aufgabe einer kontinuierlichen Überwachung ist es, diese Dynamik frühzeitig zu erfassen und auf neu auftretende Resistenzprobleme aufmerksam zu machen. Im Jahr 2008 wurden von der gesamtösterreichischen „Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz“ bestimmte „Indikatorkeime“ und „Antibiotika“ für Klinik und niedergelassene ÄrztInnen in allen Bundesländern festgelegt. Dadurch sollen die in den einzelnen Bundesländern erhobenen Daten vergleichbar werden, um lokale Unterschiede im Resistenzverhalten zu erkennen. Die erhobenen gesamtösterreichischen Daten werden jährlich im Resistenzbericht (AURES) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) veröffentlicht.

Im Jänner 2012 wurde vom Bundesministerium für Gesundheit die „Nationale Initiative zur Bekämpfung der Resistenz gegen antimikrobiell wirksame Arzneimittel“ gegründet. Eines der Ziele ist der Aufbau eines Frühwarnsystems für die Erkennung von Ausbruchssituationen mit antibiotikaresistenten Keimen.

Unser Ziel ist es, mit dem Resistenzbericht die KlinikerInnen wie auch die PraktikerInnen in der Auswahl der Antibiotika zu unterstützen. Leitlinien zur mikrobiologischen Probenabnahme finden sich im 2017 herausgegebenen „Laborhandbuch für mikrobiologische Proben“. Antibiotische, antimykotische und antivirale Therapieempfehlungen finden sich im „Innsbrucker Infektionsbüchlein“. Empfehlungen zur Infektionsprävention im Krankenhaus sind im Handbuch „www Infektionsprävention“ nachzulesen.

Telefonische Befundauskunft:

Bakteriologie-Labor 0512-9003-70750

Probenannahmezeiten:

Montag – Freitag von 08.00 – 18.00 Uhr

Samstag von 08.00 – 11.00 Uhr und 16.00 - 17.00 Uhr

Sonn- und Feiertag von 08.00 – 10.00 Uhr

tel. Bereitschaft an Samstagen: 17.00 – 18.00 Uhr

MitarbeiterInnen:

LASS-FLÖRL Cornelia, Direktorin

AIGNER Maria, Mykologie

BERKTOLD Michael, Krankenhaushygiene

FILLE Manfred, Bakteriologie, Tuberkulosedagnostik

FUCHS Stefan, Molekulare Diagnostik

HELLER Ingrid, Bakteriologie, Parasitologie

KNABL Ludwig, Bakteriologie

KNOLL Miriam, Bakteriologie

KREIDL Peter, Public Health

KUPPELWIESER Bettina, Bakteriologie, Krankenhaushygiene

MANGO Monica, Bakteriologie

NELLES Philipp, Bakteriologie

POSCH Wilfried, Molekulare Diagnostik

RISSLEGGER Brigitte, Bakteriologie

Häufige Erreger in Blutkulturen

Tertiärkrankenhaus

	Anzahl Isolate	In Prozent
Koagulase negative Staphylokokken	360	32,6%
<i>E. coli</i>	204	18,4%
<i>S. aureus</i>	101	9,1%
<i>Streptococcus</i> spp.	80	7,2%
andere Enterobakterien	67	6,1%
<i>Klebsiella</i> spp.	62	5,6%
<i>Enterococcus</i> spp.	51	4,6%
Anaerobier	48	4,3%
Hefepilze	42	3,8%
andere grampositive Erreger	37	3,4%
<i>Pseudomonas</i> spp.	31	2,8%
andere Nonfermenter	13	1,2%
andere gramnegative Erreger	10	0,9%
Gesamt	1106	100,0%

Tabelle 1: Zusammenfassung der am häufigsten isolierten Erreger aus Blutkulturen vom Tertiärkrankenhaus.

In Tabelle 1 wurden die am häufigsten isolierten Erreger in Gruppen zusammengefasst aufgelistet. Bei den am häufigsten isolierten **Koagulase negativen Staphylokokken** (KNS) ist die klinische Bedeutung oftmals unklar, da sie häufig als Kolonisation zu werten sind. *E. coli* stellt gefolgt von *S. aureus* den am häufigsten isolierten obligat pathogenen Erreger in Blutkulturen aus dem Jahr 2019 dar. ***Streptococcus* spp.** bezieht sich auf Pneumokokken, hämolysierende Streptokokken der Gruppen A und B sowie einige weitere fakultativ pathogene Streptokokkenarten. Im Vergleich zu peripheren Krankenhäusern wurden weniger *Streptococcus pneumoniae* gezüchtet (14 vs. 40 Isolate peripher). Unter dem Begriff „**andere Enterobakterien**“ wurden verschiedene Spezies wie *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. und *Proteus* spp. zusammengefasst, welche eine ähnliche Pathogenität aufweisen. Ausgenommen von dieser Gruppe wurde ***Klebsiella* spp.** Zu den **Anaerobiern** wurde auch *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* gezählt, welches häufig eine Kontamination durch Hautflora darstellt. Die Gruppe **anderer grampositiver Erreger** ist sehr heterogen und enthält zu unterschiedlichen Anteilen Listerien, *Aerococcus* spp., Corynebakterien etc.

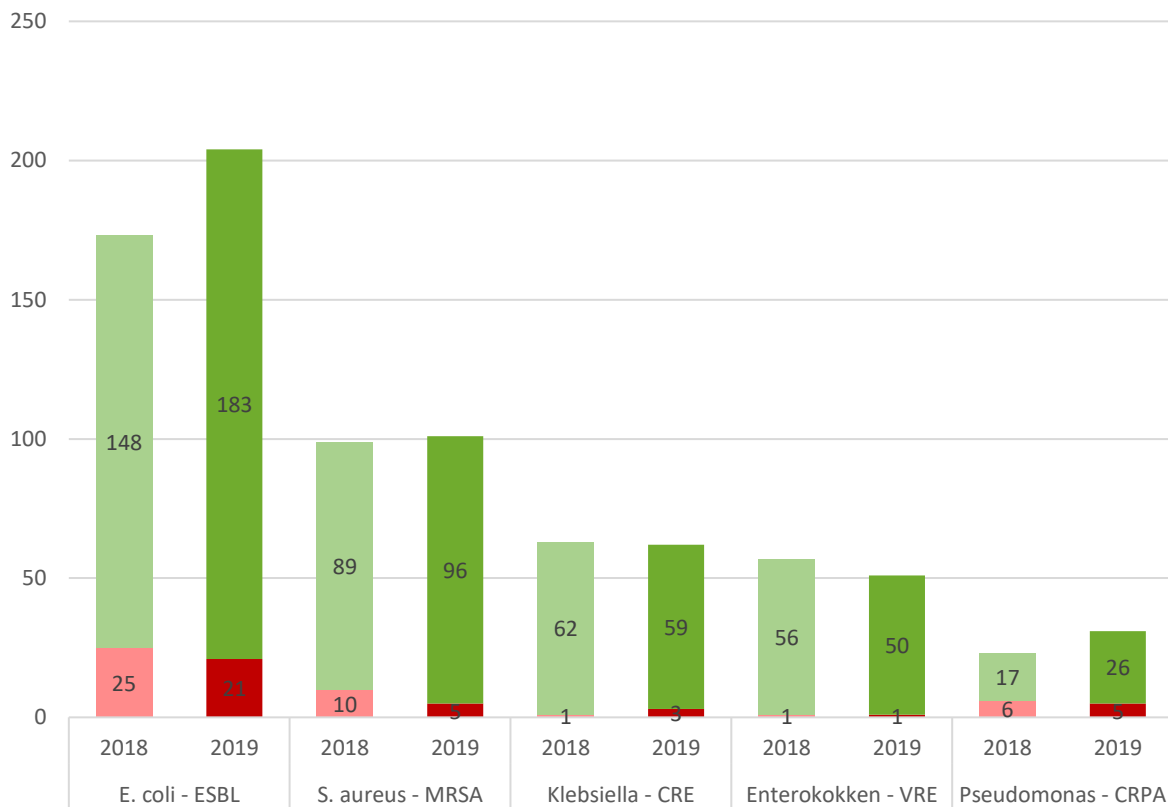


Abbildung 1: Absolute Häufigkeiten der fünf relevantesten Erreger in Blutkulturen im Vergleich zum Vorjahr. Multiresistente Erreger wie Extended Spectrum Betalactamase-bildende (ESBL) *E. coli*, Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), Carbapenem-resistente Klebsiellen (CRE), Vancomycin-resistente Enterokokken sowie Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) wurden in Rot dargestellt.

Abbildung 1 gibt Aufschluss über die Häufigkeit der fünf relevantesten Erreger in Blutkulturen aus dem Tertiärkrankenhaus im Vergleich zum Vorjahr. In Tabelle 2 wurden die Anteile multiresistenter Erreger an der Gesamtzahl der isolierten Spezies dargestellt und mit dem Vorjahr verglichen. Im Hinblick auf multiresistente Erreger lässt sich im Vergleich zum Vorjahr eine niedrigere **ESBL**-Rate der isolierten *E. coli* erkennen. Auch der Anteil von **MRSA** an der Gesamtzahl der isolierten *S. aureus* war niedriger als im Vorjahr. Ein steigender Anteil an **Carbapenemresistenzen** ließ sich für *Klebsiella* spp. beobachten. Der Trend zu sinkenden Carbapenemresistenzraten für *Pseudomonas* spp. konnte in anderen Materialien leider nicht gefunden werden. Weitere Informationen zu multiresistenten Erregern sind in einem separaten Kapitel ausgearbeitet.

	2018	2019	Trend
E. coli - ESBL	15%	10%	↘
S. aureus - MRSA	10%	5%	↘
Klebsiella - CRE	2%	5%	↗
Enterokokken - VRE	2%	2%	→
Pseudomonas - CRPA	26%	16%	↘

Tabelle 2: Prozentuelle Anteile multiresistenter Keime an der Gesamtzahl der Isolate aus Blutkulturen im Vergleich zum Vorjahr.

Periphere Krankenhäuser

	Anzahl Isolate	in Prozent
Koagulase negative Staphylokokken	429	28,6%
<i>E. coli</i>	359	23,9%
<i>Streptococcus</i> spp.	146	9,7%
<i>S. aureus</i>	145	9,7%
andere grampositive Erreger	83	5,5%
<i>Klebsiella</i> spp.	80	5,3%
<i>Enterococcus</i> spp.	62	4,1%
Anaerobier	60	4,0%
andere Enterobakterien	60	4,0%
Hefepilze	28	1,9%
<i>Pseudomonas</i> spp.	27	1,8%
andere Nonfermenter	11	0,7%
andere gramnegative Erreger	10	0,7%
Gesamt	1500	100,0%

Tabelle 3: Zusammenfassung der am häufigsten isolierten Erreger aus Blutkulturen peripherer Krankenhäuser.

In Tabelle 3 wurden die am häufigsten isolierten Erreger in Gruppen zusammengefasst aufgelistet. Bei den am häufigsten isolierten **Koagulase negativen Staphylokokken** (KNS) ist die klinische Bedeutung oftmals unklar, da sie häufig als Kolonisation zu werten sind. *E. coli* stellt den am häufigsten isolierten obligat pathogenen Erreger in Blutkulturen aus dem Jahr 2019 dar. ***Streptococcus* spp.** bezieht sich auf Pneumokokken, hämolysierende Streptokokken der Gruppen A und B sowie einige weitere fakultativ pathogene Streptokokkenarten. Die Gruppe **anderer grampositiver Erreger** ist sehr heterogen und enthält zu unterschiedlichen Anteilen Listerien, *Aerococcus* spp., Corynebakterien etc. Zu den **Anaerobiern** wurde auch *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* gezählt, welches häufig eine Kontamination durch Hautflora darstellt. Unter dem Begriff „**andere Enterobakterien**“ wurden verschiedene Spezies wie *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. und *Proteus* spp. zusammengefasst, welche eine ähnliche Pathogenität aufweisen. Ausgenommen von dieser Gruppe wurde ***Klebsiella* spp.**

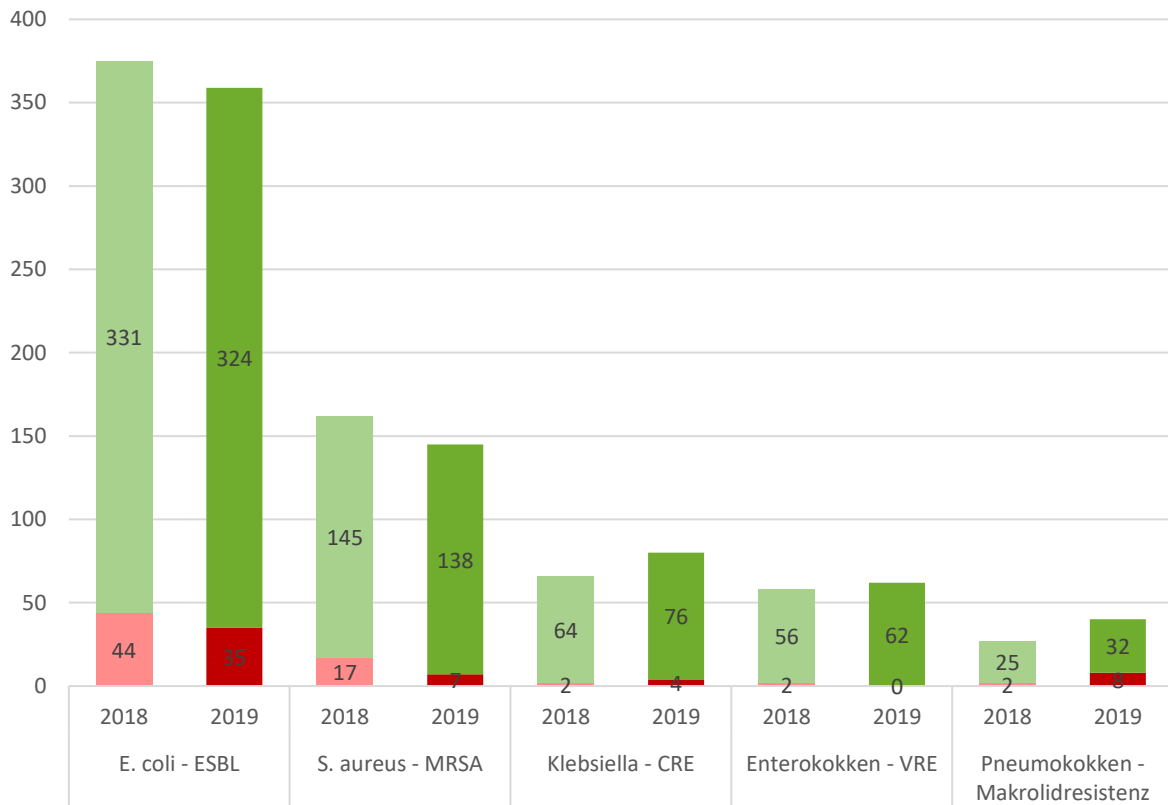


Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten der fünf relevantesten Erreger in Blutkulturen im Vergleich zum Vorjahr. Multiresistente Erreger wie Extended Spectrum Betalactamase-bildende (ESBL) E. coli, Methicillin-resistente S. aureus (MRSA), Carbapenem-resistente Klebsiellen (CRE), Vancomycin-resistente Enterokokken sowie Makrolid-resistente Pneumokokken wurden in Rot dargestellt.

Abbildung 2 gibt Aufschluss über die Häufigkeit der fünf relevantesten Erreger in Blutkulturen aus peripheren Krankenhäusern im Vergleich zum Vorjahr. In Tabelle 4 wurden die Anteile multiresistenter Erreger an der Gesamtzahl der isolierten Spezies dargestellt und mit dem Vorjahr verglichen. Im Vergleich zum Tertiärkrankenhaus wurden häufiger *Streptococcus pneumoniae* gezüchtet (40 vs. 14 Isolate im Tertiärkrankenhaus). Die Anteile von **ESBL-E. coli**, **MRSA**, und **CRE-Klebsiellen** entsprechen jenen des Tertiärkrankenhauses. 2019 wurden in Blutkulturen peripherer Krankenhäuser **keine VRE** gezüchtet. Bei den *Streptococcus pneumoniae*-Isolaten bestehen hohe **Resistenzraten für Makrolide** mit steigender Tendenz. Der Grund für diese Abweichung von den nationalen Resistenzdaten (AURES 2017) ist unklar, könnte aber durch die relativ kleine Fallzahl erklärt werden. Weitere Informationen zu multiresistenten Erregern sind in einem separaten Kapitel ausgearbeitet.

	2018	2019	Trend
E. coli - ESBL	12%	10%	↘
S. aureus - MRSA	10%	5%	↘
Klebsiella - CRE	3%	5%	↗
Enterokokken - VRE	3%	0%	↘
Pneumokokken - Makrolidresistenz	7%	20%	↗

Tabelle 4: Prozentuelle Anteile multiresistenter Keime an der Gesamtzahl der Isolate aus Blutkulturen im Vergleich zum Vorjahr.

Hefepilze aus Blutkulturen (alle Einsender)

Im Jahr 2019 wurden bei 64 PatientInnen insgesamt 70 Hefepilze aus Blutkulturen gezüchtet; somit ist die Anzahl der kulturell bestätigten Candidämien im Vergleich zum Vorjahr steigend (2018: 60 Hefepilze bei 58 PatientInnen).

C. albicans bleibt mit 53% nach wie vor die am häufigsten nachgewiesene *Candida*-Art, gefolgt von *C. glabrata* (24%) und *C. parapsilosis* (9%). Eine Auflistung seltener isolierten Arten ist in Abbildung 3 ersichtlich.

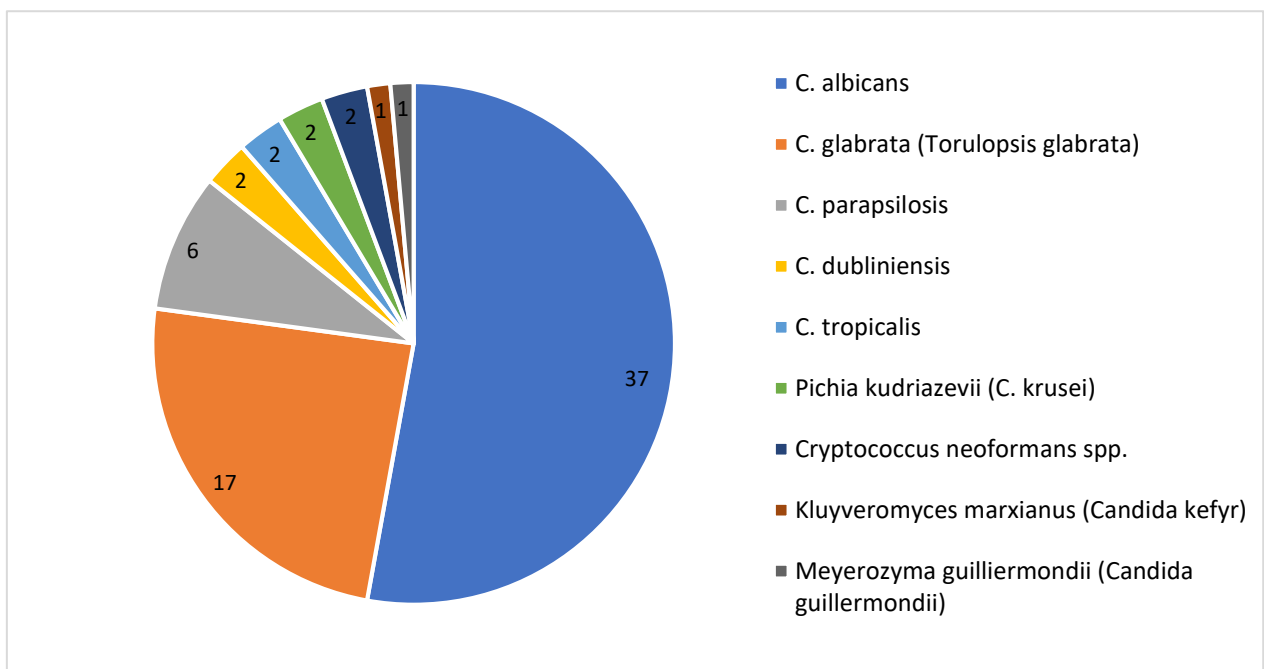


Abbildung 3: Hefepilze aus Blutkulturen 2019 (Anzahl der gezüchteten Isolate)

Für *C. glabrata* und *C. krusei* besteht eine bekannte verminderte Empfindlichkeit bzw. intrinsische Resistenz gegenüber Fluconazol. *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii* weisen eine natürliche Unempfindlichkeit gegenüber Anidulafungin auf. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) für alle übrigen *Candida*-Isolate aus Blutkulturen lagen im Normbereich.

Schimmelpilze aus infektionsrelevanten Regionen (alle Einsender)

Im Jahr 2019 wurden bei 143 PatientInnen insgesamt 166 Schimmelpilzisolat aus infektionsrelevanten Regionen gezüchtet; somit ist die Zahl der kulturell nachgewiesenen Schimmelpilze im Vergleich zum Vorjahr gesunken (2018: 173 Isolate von 155 PatientInnen). Die meisten Schimmelpilznachweise stammen aus bronchoalveolären Lavagen (92%), die übrigen von diversen Punktaten, Gewebeproben und dem Auge.

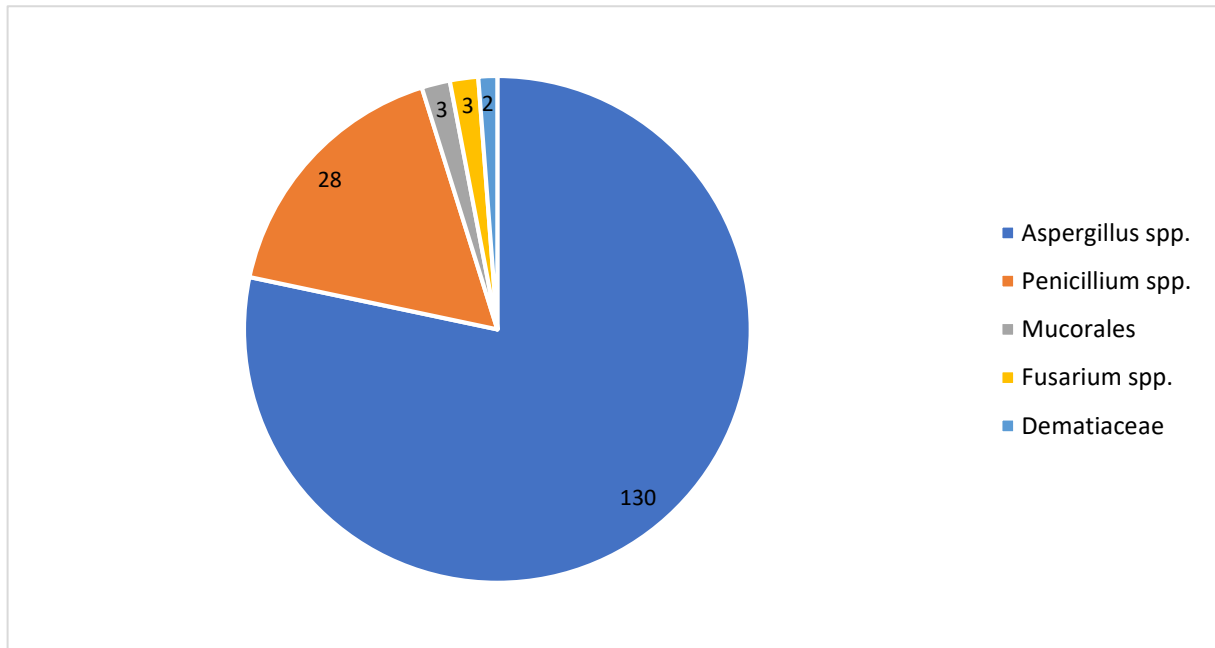


Abbildung 4: Spektrum der isolierten Schimmelpilze 2019 (Anzahl der gezüchteten Isolate)

Aspergillus spp. wurden mit 78% am häufigsten isoliert, unter ihnen führend ***A. fumigatus*** mit 78% der *Aspergillus* spp. Isolate. Am zweithäufigsten wurden ***Penicillium* spp.** mit 17% nachgewiesen. Die restlichen Vertreter der Schimmelpilze machten zusammen 5% der Isolate aus und beinhalten Mucorales, Dematiaceae und *Fusarium* spp.

Dies ist eine Verschiebung im Vergleich zum Vorjahr: 2018 repräsentierten die Aspergillen noch 84% und *Penicillium* spp. 10% aller Schimmelpilze.

Auch in diesem Jahr konnten **keine Resistenzen gegenüber den Azolen** Voriconazol und Posaconazol detektiert werden.

Die **Amphotericin B-Resistenzrate** bei *Aspergillus*-Isolaten betrug 10%. Alle resistenten Isolate waren Spezies mit bekannter verminderter Empfindlichkeit (*A. terreus* complex, *A. flavus* complex und *A. ochraceus* complex). *Aspergillus terreus* complex ist mit 73% der resistenten Isolate am häufigsten vertreten.

Resistenzlage für die empirische Antibiotikatherapie

Eine gezielte Antibiotikatherapie sollte sich immer am Antibiogramm des verursachenden Erregers orientieren. Da Antibiogramme anhand des Wachstums von Bakterien erstellt werden und diese ihre Zeit zum Wachsen benötigen, ist ein Abwarten bis zum gezielten Therapiestart oft nicht möglich. Zur Wahl einer empirischen Antibiotikatherapie wird neben pharmakologischen Abwägungen ein Kenntnis über die am häufigsten vorkommenden Erreger der jeweiligen Infektion und deren Ansprechen auf verschiedene Substanzen vorausgesetzt. Mit dem Innsbrucker Infektionsbüchlein [1] wurden Leitlinien zur empirischen Ersttherapie anhand der lokalen Epidemiologie ausgearbeitet. Da die Resistenzlage einem ständigen Wandel unterliegt, sind aktuelle Daten zur lokalen Resistenzsituation des jeweiligen Pathogenes zu beachten. In diesem Kapitel haben wir die am häufigsten isolierten bakteriellen Erreger aus Harnen, dem Respirationstrakt sowie aus Blutkulturen ausgewertet. Je Materialgruppe wurde pro PatientIn jeweils das Erstisolat der jeweiligen Spezies gewertet.

Für eine benutzerfreundliche Darstellung der Resistenzlage wurden die Daten in Ampelfarben markiert. **Grün** wurde für Resistenzraten **unter 10%** verwendet. Eine niedrige lokale Resistenzrate weist darauf hin, dass die jeweilige Substanz für eine empirische Antibiotikatherapie geeignet ist. In **Gelb** wurden Resistenzraten von **10-25%** dargestellt. In diesem Fall sollte vor einer Gabe eine Empfindlichkeitstestung mittels Antibiogramm durchgeführt werden. **Rot** wurde für Resistenzraten **über 25%** verwendet, da ein Therapieversagen bei hohen Resistenzraten wahrscheinlich wird. In Weiß wurden intrinsische Resistenzen der jeweiligen Keime markiert (-).

Die Daten sollen als Hilfestellung zur Auswahl einer geeigneten empirischen Antibiotikatherapie dienen. Die Entscheidung sollte jedoch auch immer in Kombination mit pharmakologischen Überlegungen sowie der Beachtung individueller Patientenfaktoren erfolgen. Auch ersetzen diese Daten keine mikrobiologischen Befunde und die gegebenenfalls indizierte Anpassung der Antibiose nach Vorliegen eines Antibiogramms. Diese Daten sollen einen Überblick über die Häufigkeit bestimmter Erreger und deren Resistenzraten geben, um eine informiertere Entscheidung treffen zu können.

Harn

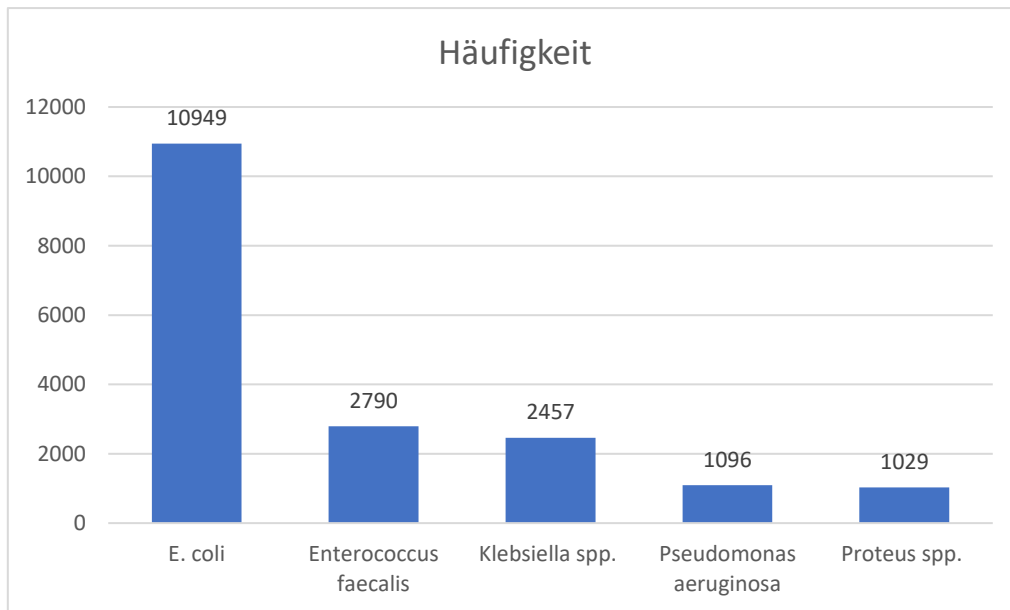


Abbildung 5: Anzahl der am häufigsten isolierten Keime aus dem Harn (nur Bakterien) 2019.

	E. coli n=10949	Enterococcus faecalis n=2790	Klebsiella spp. n=2608	Pseudomonas aeruginosa n=1096	Proteus spp. n=1029
Pivmecillinam	6,4	-	11,6	-	32,1
Nitrofurantoin	1,5	0,4	-	-	-
Fosfomycin	1,1	-	-	-	-
Amoxicillin / Clavulansäure	7,1	0,5	10,0	-	3,6
Cefuroxim	8,8	-	11,2	-	25,4
Ciprofloxacin	13,5	7,8	7,2	9,5	5,4
Ceftriaxon	7,4	-	8,4	-	3,1
Ertapenem	0,0	-	1,9	-	0,2
Piperacillin / Tazobactam	1,8	0,5	5,6	4,8	0,0

Tabelle 5: Resistente Isolate in Prozent gemessen an den Erstisolaten der jeweiligen Keime. Intrinsische Resistenzen wurden weiß hinterlegt. Die Fallzahlen (n) beziehen sich auf die getesteten Isolate und wurden oberhalb der prozentuellen Resistenzen zusammengefasst.

Wie sind diese Daten zu interpretieren?

Den bei weitem größten Teil der erstisolierten Keime aus eingesandten Harnproben stellte ***E. coli***. Die Resistenzraten für *E. coli* liegen großteils im grünen Bereich, insbesondere bei den drei First Line Antibiotika für unkomplizierte HWIs (Pivmecillinam, Nitrofurantoin, Fosfomycin). Weiterhin hohe Resistenzraten konnten für Ciprofloxacin¹ beobachtet werden, jedoch waren diese im Vergleich zum Vorjahr leicht rückläufig (15,7% 2018 vs. 13,5% 2019).

Enterokokken wurden zwar ebenfalls sehr häufig kultiviert, jedoch ist die Unterscheidung zwischen wirklicher Ursache für einen Harnwegsinfekt und Kontamination oft schwierig.

Bei ***Klebsiella spp.*** wurden relativ hohe Resistenzraten für einige Betalaktame beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit dem häufigen Vorkommen multiresistenter und ESBL-*Klebsiella spp.* (11% ESBL und 3/4MRGN im Harn).

Die hohen Resistenzraten für gewisse Substanzen bei ***Proteus spp.*** liegen teils an natürlichen Resistenzen einiger Spezies.

Zusammenfassend zeigt sich erwartungsgemäß *E. coli* als häufigster Erreger von Harnwegsinfektionen und weist mit Ausnahme von Ciprofloxacin günstige Resistenzraten auf.

¹ Ciprofloxacin wird nicht als First Line Antibiotikum empfohlen.

Respirationstrakt

	Streptococcus pneumoniae n=160	Hämophilus influenzae n=426	Streptococcus pyogenes n=213	S. aureus n=998	E. coli n=320	Klebsiella spp. n=348
Erythromycin	20,0	-	3,8	20,5	-	-
Cefuroxim	0,6	10,6	0,0	8,4	11,3	15,2
Ceftriaxon	0,0	0,9	0,0	8,4	9,1	10,4
Ampicillin	0,6	17,5	0,0	74,4	53,1	-
Amoxicillin / Clavulansäure	0,0	2,8	0,0	8,4	22,5	16,4
Levofloxacin	0,0	0,5	1,4	6,5	20,6	9,5
Moxifloxacin	0,0	0,9	1,4	6,3	21,6	12,4
Tetracyclin	15,0	0,2	3,8	4,9	-	-
Piperacillin / Tazobactam	0,0	0,5	0,0	8,4	6,3	11,8

Tabelle 6: Resistente Isolate in Prozent gemessen an den Erstisolaten der jeweiligen Keime. Intrinsische Resistenzen wurden weiß hinterlegt. Die Fallzahlen (n) beziehen sich auf die getesteten Isolate und wurden oberhalb der prozentualen Resistenzen zusammengefasst.

Wie sind diese Daten zu interpretieren?

Zur empirischen Antibiotikatherapie von Atemwegsinfektionen ist vorausschickend zu sagen, dass die Therapieempfehlungen insbesondere bei ambulant erworbenen Pneumonien Keime abdecken, welche in diesem Ampeldiagramm nicht vorkommen. Häufig sind intrazelluläre Erreger wie *Mycoplasma pneumoniae* oder *Chlamydia pneumoniae* verantwortlich für das Bild einer ambulant erworbenen Pneumonie. Die Diagnose wird serologisch gestellt, und weder Anzucht noch Resistenztestungen können für diese Erreger durchgeführt werden. Die Diagnose von Legionellen gelingt meist eher durch einen Urin-Antigentest und Resistenztestungen werden aufgrund von fehlenden Korrelationen zur In-vivo-Wirkung nicht durchgeführt. Auch virale Pneumonien sind möglich und werden selbsterklärend durch eine antibiotische Therapie nicht abgedeckt. Die oben angeführten Resistenztestungen beziehen sich demnach nur auf anzüchtbare Bakterien, welche teilweise eher Erreger der nosokomialen Pneumonie darstellen.

Bei den ***Streptococcus pneumoniae***-Isolaten bestehen hohe Resistenzraten für Makrolide. Auf Betalaktame wurden hingegen sehr niedrige Resistenzraten detektiert. Der Grund für diese Abweichung von den nationalen Resistenzdaten (AURES 2017) ist unklar, könnte aber durch die relativ kleine Fallzahl bedingt sein. Für ***Hämophilus influenzae*** lagen die Resistenzraten für Aminopenicilline ungefähr im nationalen Durchschnitt. ***Streptococcus pyogenes***-Isolate wiesen durchwegs günstige Resistenzraten auf.

S. aureus*, *E. coli* und *Klebsiella spp. stellen häufige Erreger der nosokomialen oder Beatmungs-assoziierten Pneumonie dar. Für Ampicillin ohne Betalaktamaseinhibitor bestehen sehr hohe Resistenzraten für ***S. aureus*** und ***E. coli***. Dies ist ein realistisches Bild und wird durch Betalaktamasen verursacht. Auch für andere Betalaktame weisen ***E. coli*** und ***Klebsiella spp.*** aus dem Respirationstrakt höhere Resistenzraten auf als in anderen Materialien. Dies könnte durch die anteilmäßig hohe Zahl an Proben von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen bedingt sein, welche häufig auch durch multiresistente Stämme dieser Erreger besiedelt sind.

Blutkulturen

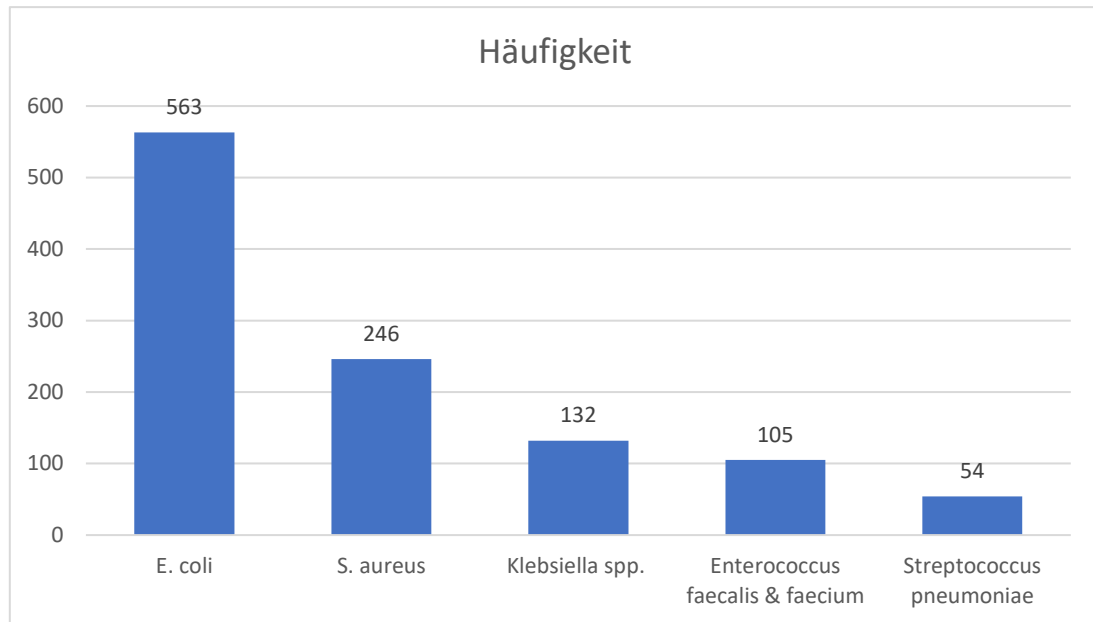


Abbildung 6: Anzahl der am häufigsten isolierten Keime bei positiven Blutkulturen (ohne *S. epidermidis*)

	E. coli n=563	S. aureus n=246	Klebsiella spp. n=132	Enterococcus faecalis & faecium n=57	Streptococcus pneumoniae n=54
Piperacillin / Tazobactam	7,1	4,9	17,4	0,0	0,0
Imipenem	0,0	4,9	5,3	1,7	0,0
Meropenem	0,0	4,9	5,3	-	0,0
Ertapenem	0,0	4,9	5,3	-	0,0
Cefepim	7,3	5,3	8,3	-	0,0
Ceftriaxon	9,4	4,9	11,5	-	0,0
Erythromycin	-	15,5	-	-	16,7
Levofloxacin	18,9	5,7	11,4	-	0,0
Moxifloxacin	22,9	5,7	22,7	-	1,9
Cefuroxim	14,0	4,9	15,2	-	0,0
Amoxicillin / Clavulansäure	22,4	4,9	18,2	0,0	0,0
Cefazolin	-	4,9	-	-	-
Clindamycin	-	15,0	-	-	14,8
Vancomycin	-	0,0	-	0,0	2,1
Rifampicin	-	0,4	-	-	-

Tabelle 7: Resistente Isolate in Prozent gemessen an den Erstisolaten der jeweiligen Keime. Intrinsische Resistenzen wurden weiß hinterlegt. Die Fallzahlen (n) beziehen sich auf die getesteten Isolate und wurden oberhalb der prozentualen Resistenzen zusammengefasst.

Wie sind diese Daten zu interpretieren?

Die ungezielte Antibiotikatherapie bei Sepsis sollte immer im Hinblick auf den wahrscheinlichsten Fokus erfolgen. *S. epidermidis* und weitere Koagulase negative Staphylokokken wurden nicht in die Auswertung aufgenommen, da es sich mehrheitlich um Kontaminationen handelt. Weitere Daten zu Blutkulturen sind in einem eigenen Kapitel ausgeführt.

Der bei weitem am häufigsten ursächliche Keim bei Sepsis ist *E. coli* und weist mit Ausnahme der Fluorochinolone günstige Resistenzraten im Hinblick auf die empfohlenen Antibiotika auf. Dass *E. coli* und *Klebsiella spp.* unterschiedliche Resistenzraten für verschiedene Betalaktamantibiotika aufweisen, ist durch das Vorkommen vielfältiger Resistenzmechanismen mit unterschiedlicher Affinität zu einzelnen Substanzklassen zu erklären. In 10% bzw. 11% der jeweiligen Isolate wurden Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) nachgewiesen.

Bei den *Streptococcus pneumoniae*-Isolaten bestehen hohe Resistenzraten für Makrolide. Auf Betalaktame wurden hingegen sehr niedrige Resistenzraten detektiert. Der Grund für diese Abweichung von den nationalen Resistenzdaten (AURES 2017) ist unklar, könnte aber durch die relativ kleine Fallzahl erklärt werden.

Zusammenfassend sind die Resistenzprofile der häufigsten Sepsiserreger als günstig anzusehen und werden großteils durch die empfohlenen Substanzen zur empirischen Antibiotikatherapie abgedeckt. Zur Verhinderung weiterer Resistenzentwicklungen und zur Minimierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte dennoch bei Pathogenisolation mit Antibiogramm eine Deeskalation der Antibiotikatherapie stattfinden.

Multiresistente Erreger und Antibiotikaverbrauch

Multiresistente Enterobakterien und Nonfermenter

In diesem Bericht wird die MultiResistentenGramNegativen (MRGN) Klassifikation berücksichtigt. Diese Keime spielen krankenhaushygienisch eine wichtige Rolle, daher hat das Robert-Koch-Institut (RKI) in Deutschland im Jahre 2012 Empfehlungen zum krankenhaushygienischen Vorgehen bei Auftreten dieser multiresistenten Nonfermenter und Enterobakterien publiziert. Hierbei werden Gram-negative Bakterien in 3MRGN (resistent gegenüber 3 von 4 definierten Antibiotikaklassen) und 4MRGN (resistent gegenüber 4 von 4 definierten Antibiotikaklassen) eingeteilt (für detaillierte Informationen wird auf die entsprechende Publikation des RKI verwiesen [2]). Im folgenden Bericht wird jeweils das multiresistente Erstisolat eines Patienten beschrieben.

4MRGN Gramnegative Enterobakterien und Nonfermenter nach Jahr

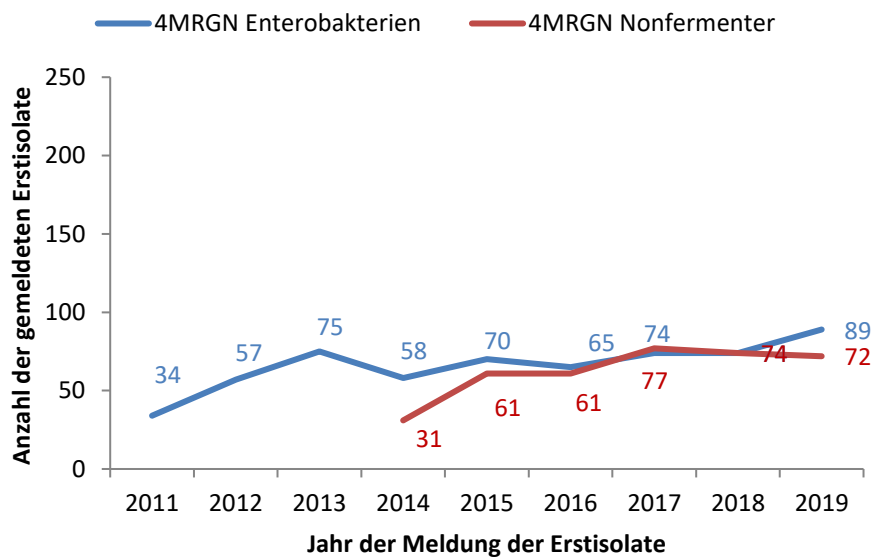


Abbildung 7: Gramnegative 4MRGN Enterobakterien und Nonfermenter nach Jahr

4MRGN Enterobakterien und 4MRGN Nonfermenter sind nach MRSA und 3MRGN Enterobakterien und Nonfermentern die am häufigsten vorkommenden multiresistenten Pathogene.

Verteilung der 4 und 3MRGN Enterobakterien nach Erreger

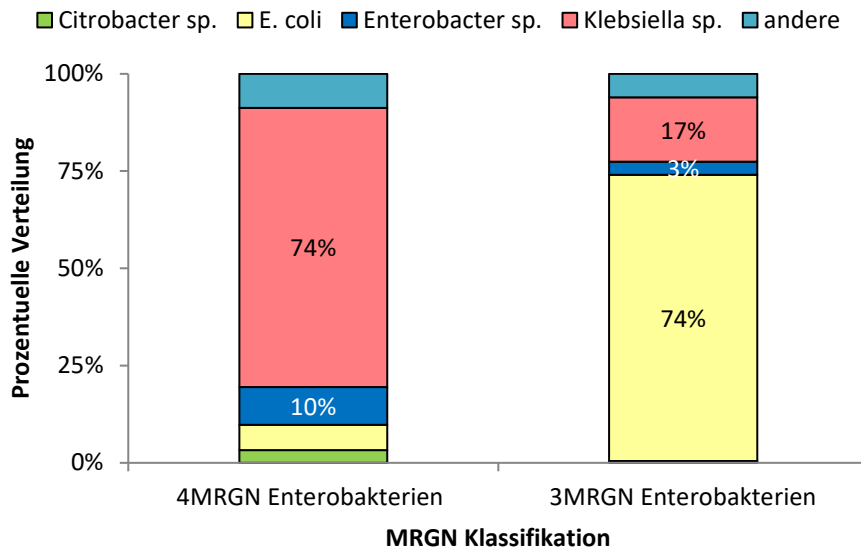


Abbildung 8: 3MRGN und 4MRGN Enterobakterien nach Erreger

Klebsiellen sind die häufigsten 4 MRGN Erreger, und *E. coli* die häufigsten 3 MRGN. Es gab eine Zunahme insbesondere von Klebsiellen gegenüber dem Vorjahr.

Verteilung der 4 und 3MRGN Nonfermenter nach Erreger

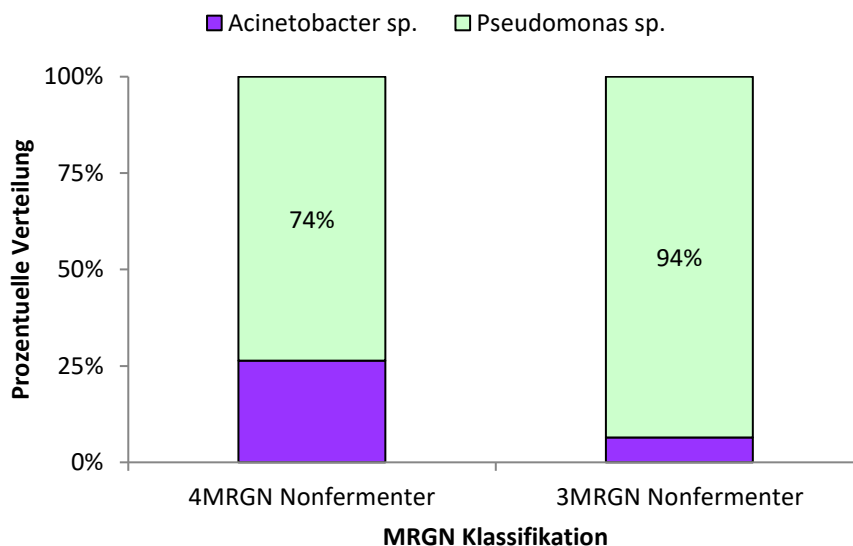


Abbildung 9: 3MRGN und 4MRGN Nonfermenter nach Erreger

Pseudomonaden sind für den Großteil der Infektionen sowohl von 4, als auch von 3MRGN Nonfermentern verantwortlich.

4 und 3MRGN Enterobakterien und Nonfermenter nach Einsender

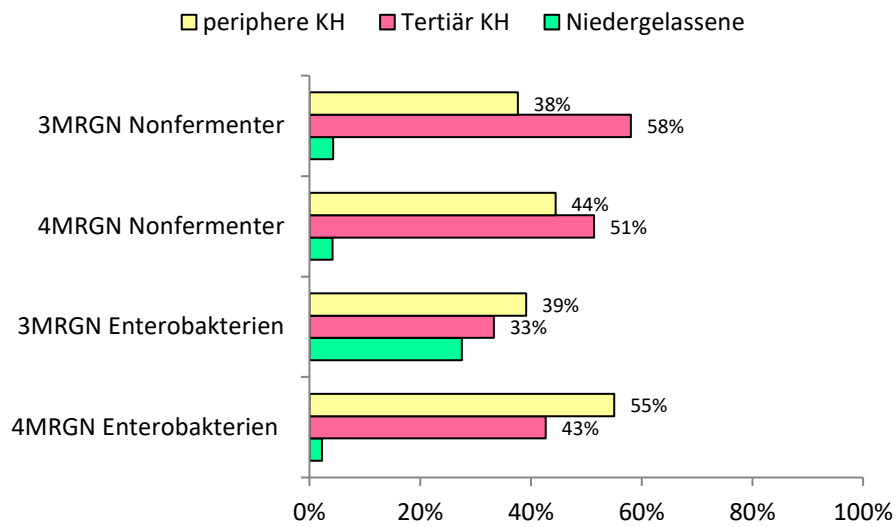


Abbildung 10: 3MRGN und 4MRGN Enterobakterien und Nonfermenter nach Einsender

4 und 3MRGN Nonfermenter kommen häufiger im Tertiärkrankenhaus, und 4 und 3MRGN Enterobakterien häufiger in peripheren Krankenhäusern vor, der Großteil davon in Rehabilitations- bzw. Pflegeeinrichtungen. Insbesondere 3MRGN Enterobakterien kommen auch bei niedergelassenen ÄrztInnen vor.

4 und 3MRGN Enterobakterien und Nonfermenter nach Material

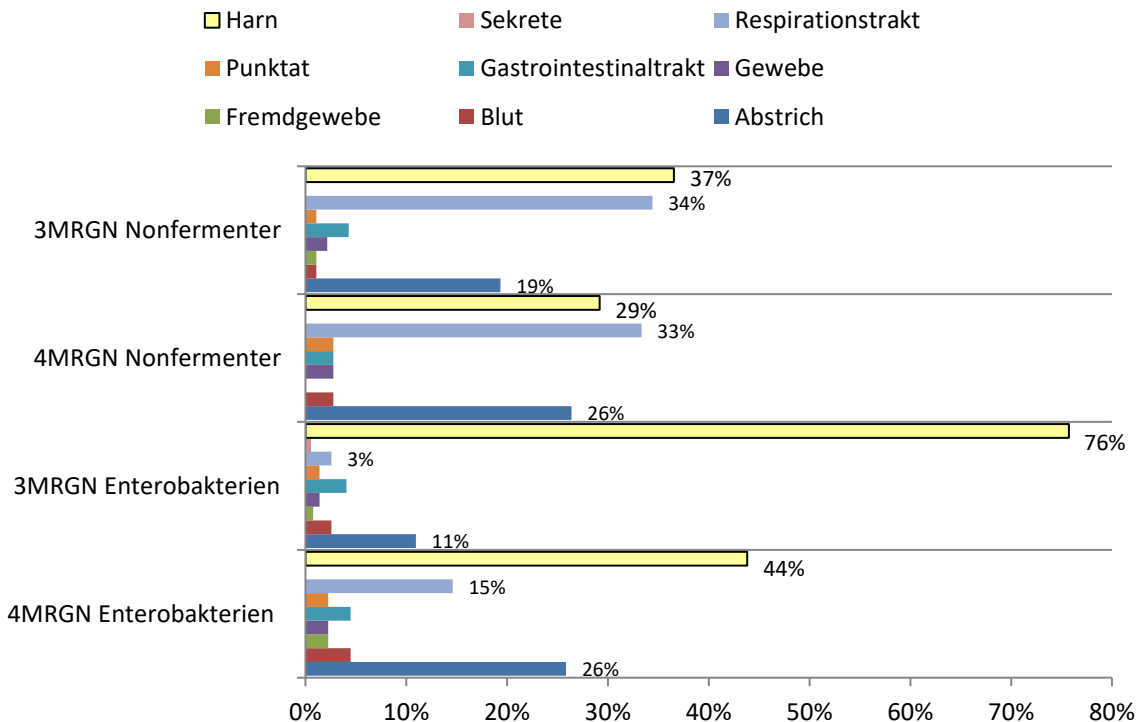


Abbildung 11: 3MRGN und 4MRGN Enterobakterien nach Material

Während 4- und 3MRGN Enterobakterien am häufigsten aus Harnproben isoliert wurden, kamen multiresistente Nonfermenter ungefähr zu gleichen Teilen im Respirationstrakt und Harn vor.

Imipenem- oder Meropenem resistente (=4MRGN) Enterobakterien

Im Jahr 2019 wurde die bisher höchste Zahl von 4MRGN Erstisolaten von Enterobakterien (n=89) beschrieben. Wie auch in den früheren Jahren waren Klebsiellen die am häufigsten detektierte Spezies mit *in-vitro* Resistenz gegenüber Imipenem bzw. Meropenem (n=66; 74%), gefolgt von *Enterobacter* spp. (n=9; 10%), *E. coli* (n=7; 8%) *Citrobacter* spp. (n=3; 3%) und jeweils zweimal *Serratia* spp. und *Providencia* spp. (Abbildung 12).

Die am weitaus häufigsten isolierte Spezies war *K. pneumoniae* (n=62, 94% aller 4MRGN Klebsiellen), dreimal wurde *K. oxytoca* isoliert und einmal *K. variicola*.

2019 wurde neunmal 4MRGN *Enterobacter* sp. nachgewiesen; etwas seltener als 2018 (n=12). Alle 9 Isolate wurden der Gruppe *Enterobacter cloacae* Komplex zugeordnet (Abbildung 12).

Colistin wurde bei 68 von gesamt 74 Isolaten sensibel getestet; Ceftazidim/Avibactam wurde bei insgesamt 81 Isolaten getestet, davon waren 61 sensibel. Ceftolozan/Tazobactam war nur bei 3 von 77 Isolaten sensibel.

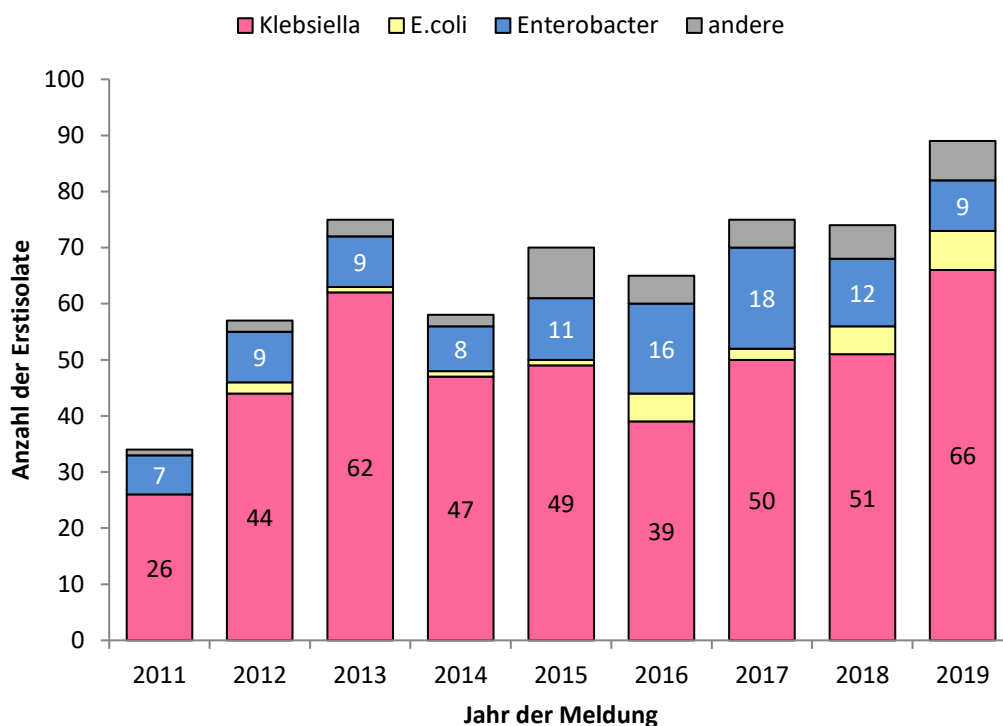


Abbildung 12: Verteilung von 4MRGN Enterobakterien nach Erreger, 2011-2019

Am häufigsten wurden 4MRGN Enterobakterien im Harn (n=39; 44%) und Abstrichen (n=23; 26%) nachgewiesen, gefolgt von Sputum, Bronchial- und Trachealsekret (n=13; 15%), viermal jeweils von Blutproben und aus dem Gastrointestinaltrakt (5%), und jeweils zweimal aus Punktaten, Geweben und Fremdgeweben.

Mehr als die Hälfte der 4MRGN Erstisolate wurden (n=49; 55%) von peripheren Krankenhäusern eingesandt, 38 vom Tertiärkrankenhaus (43%) und zwei von niedergelassenen ÄrztInnen (2%).

Erreger	3MRGN	4MRGN	Summe
<i>Citrobacter</i>	4	3	7
<i>E. coli</i>	685	7	692
<i>Enterobacter</i>	32	9	41
<i>Klebsiella</i>	154	66	220
<i>Morganella</i>	3	0	3
<i>Proteus</i>	34	0	34
<i>Providencia</i>	13	2	15
<i>Serratia</i>	6	2	8
TOTAL	931	89	1020

Tabelle 8: Verteilung der Enterobakterien nach MRGN Klassifikation (n=1020)

Gramnegative Erreger können durch verschiedene Mechanismen eine Resistenz gegenüber Carbapenem-Antibiotika entwickeln: (i) Produktion von Betalaktamasen (sogenannte „Carbapenemasen“, die nicht nur Penicilline und Cephalosporine, sondern auch Antibiotika der Klasse der Carbapeneme inhibieren), (ii) verminderter Antibiotikainflux durch Porinverlust, (iii) gesteigerter Antibiotikaefflux, (iv) Target-Modifikation. Die häufigsten Resistenzgene (KPC, VIM, IMP, OXA-48, OXA-163, NDM-1) welche für Carbapenemasen kodieren, werden am Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck mittels chromatographischen Schnelltests nachgewiesen.

Im Jahre 2019 konnten bei 76 Erregern **Carbapenemasen** identifiziert werden, beinahe vier Fünftel davon waren Klebsiellen (n=60; 79%) gefolgt von *Enterobacter* sp. (n=8; 11%), viermal bei *E. coli*, dreimal bei *Citrobacter* sp. und einmal bei *Providencia* sp.

KPC (Klebsiella-Pneumoniae-Carbapenemase) war die am häufigsten nachgewiesene Carbapenemase (n=43; 57%). Zusätzlich wurde zweimal KPC gemeinsam mit **VIM (Verona-Integron-encoded Metallo-beta-lactamase)** detektiert. Von den 45 identifizierten KPC (mit und ohne VIM) Carbapenemasen wurden 87% in Klebsiellen (n=39, davon 37-mal *Klebsiella pneumoniae* und jeweils einmal in *Klebsiella oxytoca* und *Klebsiella variicola*), dreimal in *Citrobacter freundii*, zweimal in *E. coli* gefunden und einmal in *Enterobacter* sp.

OXA-48 war die am zweithäufigsten identifizierte Carbapenemase (n=17, 22%) gefolgt von VIM (n=10, 13%, und zusätzlich, wie oben erwähnt zweimal gemeinsam mit KPC). NDM-1 (New-Delhi-Metallo-Betalactamase) wurde viermal im Jahr 2019 nachgewiesen.

Alle Erreger bei denen OXA-48 nachgewiesen wurde, bis auf ein 4MRGN *E. coli*, waren *Klebsiella pneumoniae* (n=16, 94%). VIM wurde am häufigsten bei Enterobacter cloacae-Komplex nachgewiesen (n=6; 60%), jeweils zweimal bei *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*, sowie je einmal bei *Providencia rettgeri* und *Citrobacter freundii*.

NDM-1 wurde je einmal bei *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*-Komplex und *E. coli* identifiziert.

Carbapenemase-bildende Bakterien sind nicht virulenter als sensible Vertreter der gleichen Spezies, jedoch sind sie aufgrund ihrer Multiresistenz schwerer zu therapieren. Diese Keime sind *in-vitro* in vielen Fällen lediglich noch auf Colistin und auf Tigecyclin empfindlich. Im Jahr 2019 konnten vier Tigecyclin resistente Keime unter den 4MRGN Enterobakterien isoliert werden: dreimal *Klebsiella pneumoniae*, und einmal *Klebsiella oxytoca*.

3MRGN Enterobakterien

Insgesamt wurden 931 3MRGN Erstisolate von Enterobacteriaceae im Jahr 2019 identifiziert. *E. coli* waren mit 74% die am häufigsten Spezies (n=685), gefolgt von *Klebsiella sp.* (n=154; 17%), *Proteus sp.* (n=34; 34%), *Enterobacter sp.* (n=32; 3%), und anderen (Tabelle 8). 3MRGN Enterobakterien wurden in 76% (n=705) von Harnproben isoliert, gefolgt von Abstrichen (n=102; 11%), Stuhlproben (n=38; 4%), Proben aus dem Respirationstrakt (n=24, 3%), Blutkulturen (n=24; 3%), Geweben und Punktaten (jeweils 13x; 1%), 7x von Fremdgewebe und 5x von Sekreten isoliert. Im Jahr 2019 war die Anzahl der positiven Blutproben, in denen 3 MRGN Enterobakterien isoliert wurden, etwa die Hälfte im Vergleich zu letztem Jahr.

Erreger	Abstrich	Blut	Fremd-material *	Gewebe	Gastro-intestinal	Punktat	Respirations-trakt	Sekret	Harn	Summe
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4
<i>E. coli</i>	56	19	3	11	28	9	9	3	547	685
<i>Enterobacter</i>	8	3	1	0	0	0	2	0	18	32
<i>Klebsiella</i>	25	2	3	1	7	4	5	2	105	154
<i>Morganella</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
<i>Proteus</i>	9	0	0	1	3	0	2	0	19	34
<i>Providencia</i>	3	0	0	0	0	0	3	0	7	13
<i>Serratia</i>	1	0	0	0	0	0	2	0	3	6
TOTAL	102	24	7	13	38	13	24	5	705	931

* z.B. Katheterspitzen

Tabelle 9: Verteilung der 3MRGN Enterobakterien nach Einsendematerial (n=931)

Von den 931 Erstisolaten wurden etwa je ein Drittel der Proben (39%, n=364) von peripheren Krankenhäusern, 33% (n=310) vom Tertiärkrankenhaus, und mehr als ein Viertel (28%; n=256) von niedergelassenen ÄrztInnen eingeschickt. Ein Erstisolat stammte von einem Patienten aus einem Alten/Pflegeheim. 44 PatientInnen (5%) waren zur Zeit der Probenabnahme auf einer Intensivstation, 21 auf einer hämatologisch- onkologischen (2%) und 11 (1%) auf einer transplantationschirurgischen Station untergebracht.

Multiresistente Nonfermenter

Nonfermenter sind eine taxonomisch heterogene Gruppe von gram-negativen Bakterienspezies, welche sich durch eine fehlende Fermentationsfähigkeit auszeichnen. Nonfermenter zeichnen sich generell durch eine hohe intrinsische Resistenz gegenüber diversen Antibiotikaklassen aus. Die Resistenzlage hat sich speziell im Bereich der pathologisch relevanten Nonfermenterspezies *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* in den vergangenen Jahren deutlich verschlechtert.

Im Jahre 2019 kam es zu einer weiteren Zunahme insbesondere von 3MRGN Nonfermentern (Abbildung 13). Der Großteil davon waren Pseudomonaden (n=140; 85%), und 15% (n=25) waren *Acinetobacter spp.* (Tabelle 10). Bei multiresistenten *Pseudomonas spp.* Erstisolaten wurden 38% als 4MRGN eingestuft, bei *Acinetobacter spp.* jedoch 76%. Obwohl es insgesamt zu einer deutlichen Zunahme von 3 MRGN Nonfermentern kam, blieb die Zahl der 4MRGN Nonfermenter während der letzten 3 Jahre annähernd gleich. (Abbildung 13).

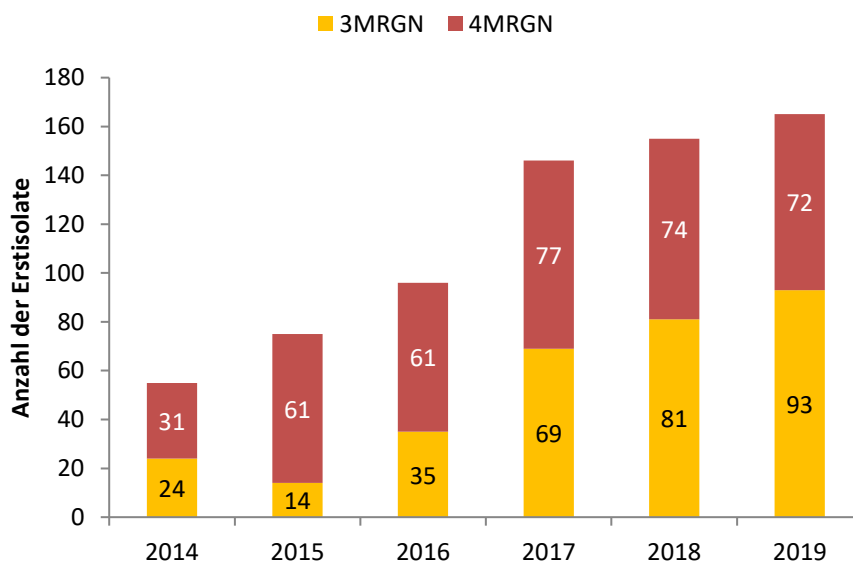


Abbildung 13: Anzahl der positiven Erstisolate von Nonfermentern, 2014-2019 (n=692)

Erreger	3MRGN	4MRGN	Gesamt
Acinetobacter	6	19	25
Pseudomonas	87	53	140
GESAMT	93	72	165

Tabelle 10: Verteilung der Nonfermenter nach MRGN Klassifikation , 2019 (n=165)

4MRGN Nonfermenter

Die dominante Spezies von 72 4MRGN Nonfermentern war *Pseudomonas aeruginosa* (n=50; 69%), gefolgt von *Acinetobacter baumannii* (n=14; 19%).

4MRGN-Nonfermenter waren auf Colistin gut sensibel, bei *Acinetobacter* 12 von 13 getesteten Isolaten und bei *Pseudomonas* 45 von 46 Isolaten. Die neueren Kombinationspräparate Ceftazidim/Avibactam waren bei *Pseudomonas* lediglich in 15 von 46 Isolaten effektiv; Ceftolozan/Tazobactam war sensibel bei 13 von 47 Isolaten.

Annähernd die Hälfte (n=37; 51%) der 4MRGN Nonfermenter wurden vom Tertiärkrankenhaus eingesandt, 32 Erstisolate von peripheren Krankenhäusern (44%) und drei von niedergelassenen ÄrztInnen.

19 PatientInnen (26%) waren zur Zeit der Diagnosestellung in Langzeitpflege- oder Rehabilitationseinrichtungen untergebracht.

Zwölf PatientInnen (17%) waren zur Zeit der Probenentnahme intensivpflichtig, sechs (8%) waren auf einer hämatologischen Station und zwei (3%) auf einer transplantationschirurgischen Station untergebracht.

Am häufigsten wurden 4MRGN Nonfermenter von Sputum, Bronchial- oder Trachealsekret (n=24; 33%), Harnkulturen (n=21; 29%) diagnostiziert, gefolgt von Abstrichen (n=19; 26%), 4MRGN Nonfermenter wurden 2019 in je zwei Blutkulturen, Geweben, dem Gastrointestinaltrakt und Punktaten nachgewiesen (3%).

3MRGN Nonfermenter

Von den 93 Erstisolaten der 3MRGN Nonfermenter waren 93% (n=86) *Pseudomonas aeruginosa*, ein *Pseudomonas putida*, drei Isolate *A. baumannii* (3%), zwei *A. lwoffii* und ein *A. dijkschoorniae*.

Mehr als die Hälfte der Erstisolate wurden vom Tertiärkrankenhaus eingesandt (n=54; 58%), gefolgt von peripheren Krankenhäusern (n=35; 38%), und vier von niedergelassenen ÄrztInnen (4%). 19 der Isolate kamen von Intensivstationen (20%), neun von hämato-onkologischen Stationen (10%) und eines von einer transplantationschirurgischen Station.

18 Proben (19%) kamen von Rehabilitationseinrichtungen.

Gut ein Drittel der Proben waren Harnproben (n=34; 37%) und Proben aus dem Respirationstrakt (n=32; 34%), gefolgt von Abstrichen (n=18, 19%). Viermal wurden 3 MRGN Nonfermenter aus dem Gastrointestinaltrakt isoliert (4%), zweimal aus Gewebeproben, und je einmal aus Blut, einem Punktat und Fremdgewebe.

Multiresistente grampositive Kokken

Multiresistente grampositive Kokken nach Jahr

- MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*)
- VRE (Vancomycin resistente Enterokokken)
- LRE (Linezolid resistente Enterokokken)
- LGRE (Linezolid und Glykopeptid resistente Enterokokken)
- LRS (Linezolid resistente Koagulase negative Staphylokokken)

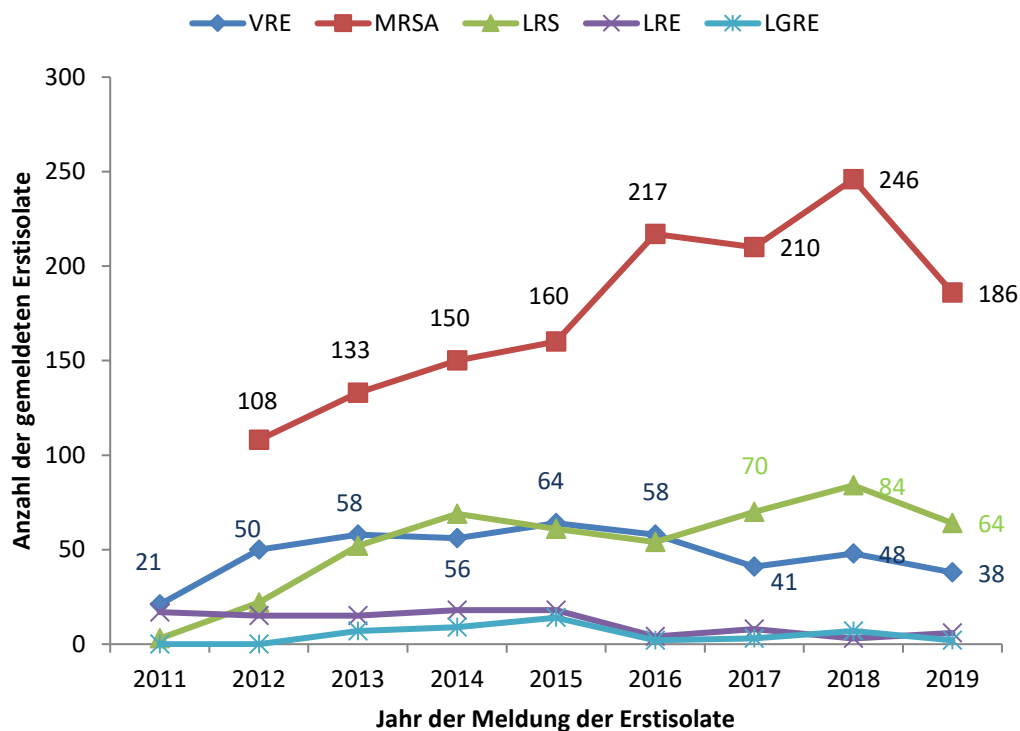


Abbildung 14: Multiresistente grampositive Kokken nach Jahr

MRSA sind die am häufigsten vorkommenden multiresistenten grampositiven Kokken, LRS liegen seit 2017 an 2. Stelle, VRE an dritter Stelle. Alle multiresistenten grampositiven Kokken haben im Verhältnis zum Vorjahr abgenommen.

Multiresistente grampositive Kokken nach Einsender

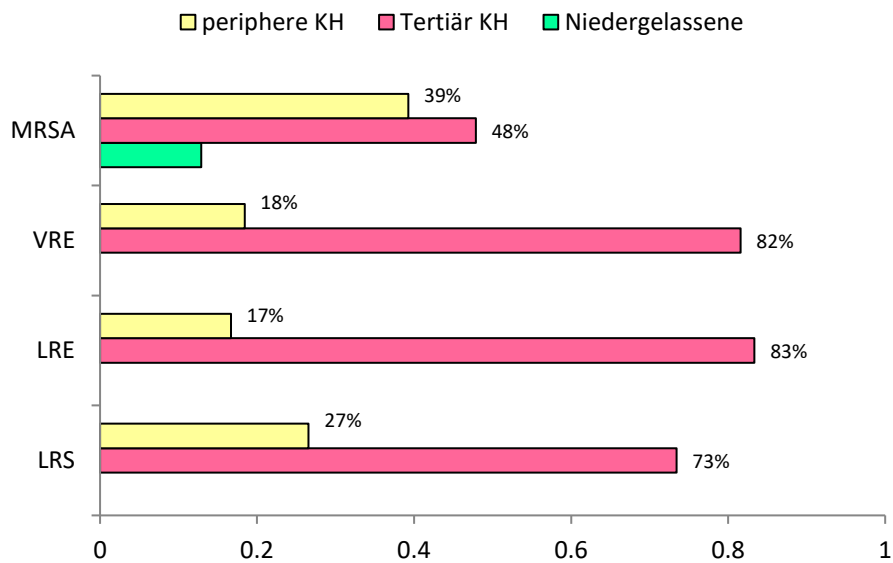


Abbildung 15: Multiresistente grampositive Kokken nach Einsender

Alle multiresistenten grampositiven Kokken kommen am häufigsten am Tertiärkrankenhaus vor.

Multiresistente grampositive Kokken nach Material

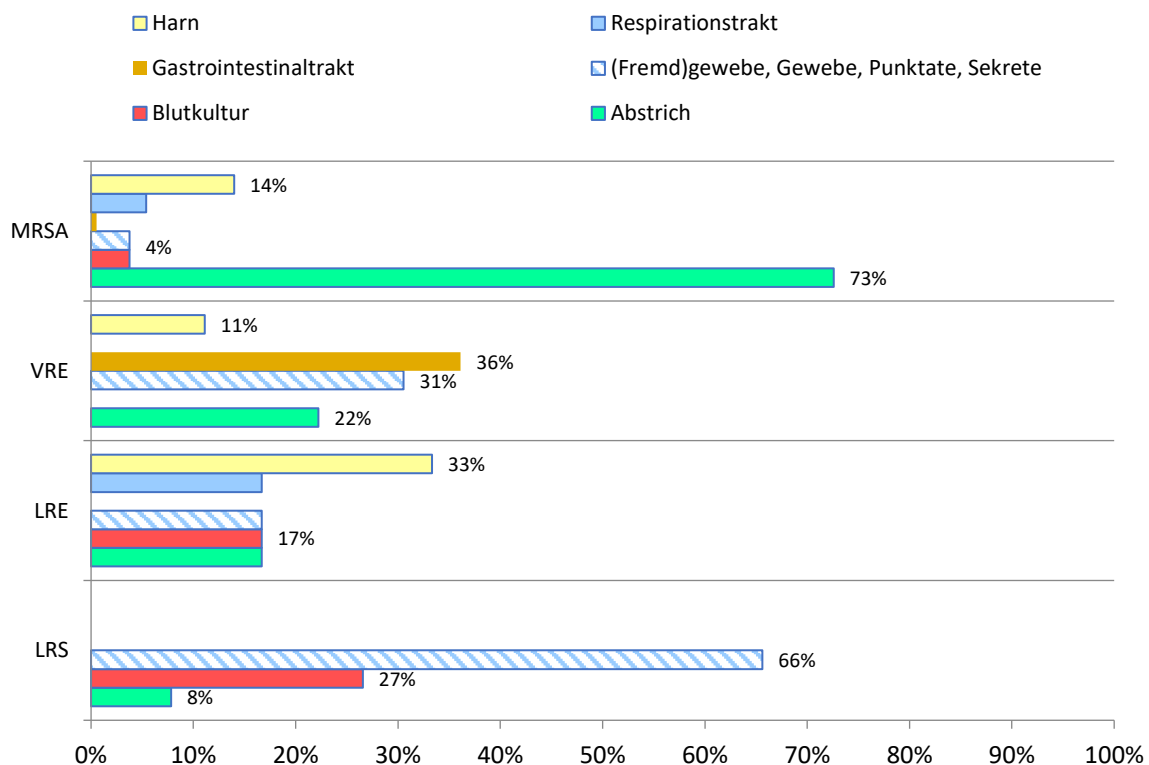


Abbildung 16: Multiresistente grampositive Kokken nach Material

MRSA kommen am häufigsten in Abstrichen vor, VRE am häufigsten in Proben aus dem Gastrointestinaltrakt und LRS am häufigsten in Geweben, Fremdgeweben (z.B. Katheterspitzen), Punktaten oder Sekreten.

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind weltweit verbreitet und besitzen große Bedeutung als Erreger von nosokomialen Infektionen, werden aber vermehrt auch im niedergelassenen Bereich nachgewiesen. Der Großteil der MRSA-Stämme jedoch wird als **haMRSA** („hospital-acquired“ Typ oder Krankenhaus-assoziiert) bezeichnet und erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Identifizierung des Keimes nach mindestens 48 Stunden Hospitalisierung,
- Patienten-Anamnese mit Hospitalisierung, chirurgischem Eingriff, Dialyse, Pflegeheim,
- Patient ist Träger eines Katheters oder anderen Fremdkörpers,
- bekannter MRSA-Trägerstatus.

Im Jahr 2019 wurde am Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie bei **186** PatientInnen ein MRSA nachgewiesen, im Jahr zuvor war es der Höchststand mit 246 PatientInnen. Der deutliche Rückgang gegenüber dem Vorjahr zeigte sich bei allen Einsendern (Abbildung 17), möglicherweise spielt verstärktes Antibiotic Stewardship dabei eine Rolle.

Der Großteil der MRSA Erstisolate stammte von Abstrichen (n=135; 73%), gefolgt von Harnproben (n=26; 14%), Proben des Respirationstraktes (n=10; 5%), Blutproben (n=7; 4%), Gewebeproben (n=3; 2%), Fremdgewebe (n=2; 1%), und jeweils einmal aus einem Punktat, einer Stuhlprobe und einem Sekret.

Alle Isolate waren sensibel auf Vancomycin.

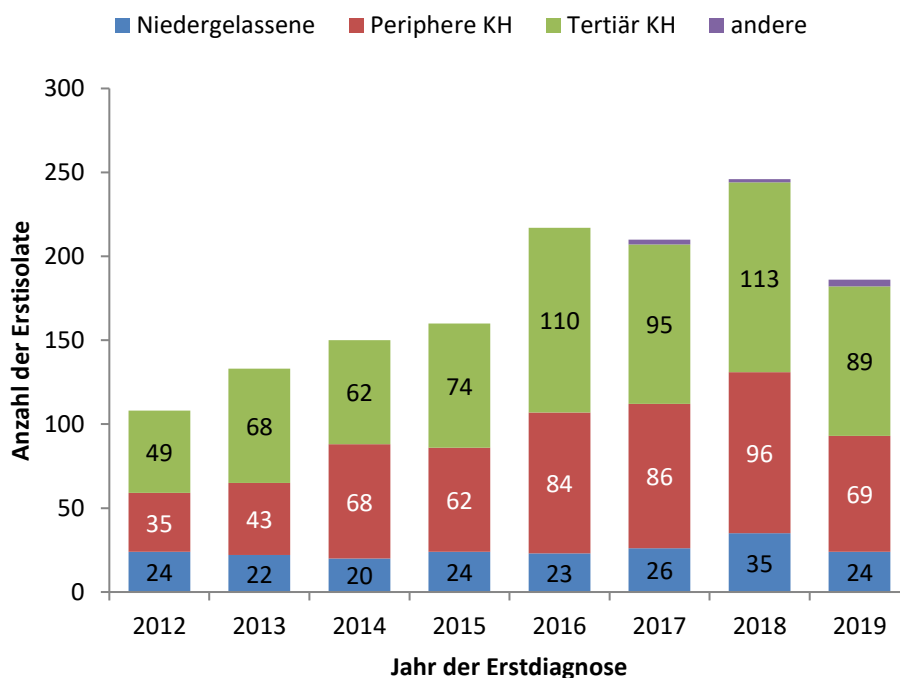


Abbildung 17: MRSA Erstisolate nach Einsender, 2012-2019 (n=1.410)

Community-acquired MRSA (caMRSA)

Wird ein MRSA Stamm in der nicht-hospitalisierten Bevölkerung ohne Vorhandensein von bekannten Risikofaktoren nachgewiesen, handelt es sich vorwiegend um einen sogenannten **caMRSA**, „community-associated“ Typ.

Im Vergleich zu haMRSA Stämmen zeigen caMRSA Stämme in manchen Fällen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber einigen Antibiotika (z.B. Clindamycin oder auch Azithromycin).

Eine besondere Eigenschaft der caMRSA-Stämme ist die Fähigkeit zur Bildung von Panton-Valentine Leukozidin (PVL), einem porenbildenden Toxin, welches in den meisten Fällen vorhanden ist (dennoch sind PVL-negative caMRSA beschrieben).

Dieser Virulenzfaktor wird durch das **lukS-lukF**-Gen kodiert, welches mittels PCR nachgewiesen werden kann. PVL-positive MRSA (PVL⁺-MRSA) verursachen häufig schwere Haut- und Weichteilinfektionen.

Bei 54 der 186 im Jahre 2019 gezüchteten MRSA (Erstisolate) wurde eine PCR-Untersuchung auf lukS-lukF durchgeführt (29%). Das lukS-lukF-Gen konnte in 37% (n=20) der untersuchten Erstisolate nachgewiesen werden. Diese Proportion war etwa gleich wie im Vorjahr (38%) (Abbildung 18).

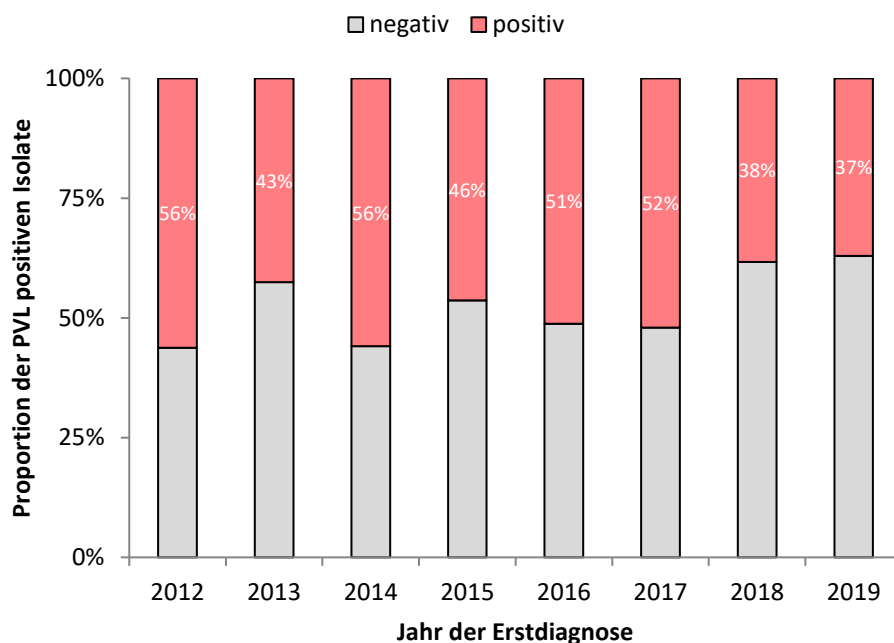


Abbildung 18: Proportion der PVL⁺-MRSA Erstisolate nach Jahr der Untersuchung 2012-2019 (n=359)

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Besonders von 2011 auf 2012 wurde ein massiver Anstieg von VRE am Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck registriert. Die höchste Anzahl der VRE Erstisolate wurde im Jahr 2015 mit 64 Erstisolaten gemeldet. Im Zeitraum 2013 bis 2016 war die Anzahl der VRE Erstisolate annähernd gleich. Seit 2017 kam es zu Rückgang von 58 auf 38 Erstisolate im Jahr 2019 (Abbildung 19).

Wie in den Jahren zuvor wurde eine Vancomycin Resistenz im Jahr 2019 hauptsächlich bei *Enterococcus faecium* Stämmen (n=32; 84%) detektiert, fünfmal bei *E. faecalis* (13%) und einmal bei *Enterococcus spp.* Mehr als die Hälfte (n=20, 53%) wurden als in-vitro sensibel für Teicoplanin klassifiziert. Zwei (5%) der VRE-Isolate zeigten auch eine Linezolid Resistenz.

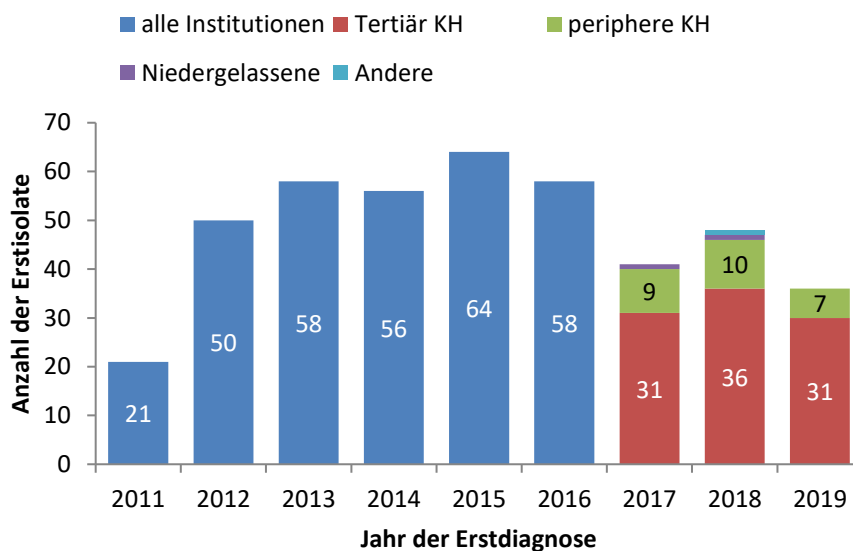


Abbildung 19: Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) in absoluten Zahlen, 2011-2019 (n=434)

Der Großteil der VRE Erstisolate wurde vom Tertiärkrankenhaus eingesandt (n=31; 82%) und sieben von peripheren Krankenhäusern (18%).

Mehr als ein Drittel der PatientInnen (n=16; 42%) waren zur Zeit der Probenabnahme intensivpflichtig. Vier PatientInnen (11%) waren zur Zeit der Probennahme auf einer transplantationschirurgischen Abteilung aufgenommen; weitere fünf (13%) in einer Langzeitpflege- oder Rehabilitationsstruktur.

Am häufigsten wurden VRE in Stuhlproben und Rektalabstrichen nachgewiesen (n=14; 37%). Jeweils acht Erstisolate stammten entweder von einem Abstrich oder von einem Punktat (21%). Viermal wurde VRE von Harnproben gezüchtet (11%), und jeweils einmal aus dem Respirationstrakt, aus Gewebe, Fremdgewebe und aus einem Sekret.

Linezolid-Resistenz bei grampositiven Erregern

Das Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid zählt neben den Glykopeptidantibiotika zu den wirksamen Substanzen gegen multiresistente Vertreter wie beispielsweise MRSA oder VRE. Seit einiger Zeit werden jedoch grampositive Keime mit reduzierter oder fehlender Empfindlichkeit gegenüber Linezolid beobachtet. Im Vordergrund stehen hier Koagulase negative Staphylokokken (v.a. *Staphylococcus epidermidis*) und Enterokokken (v.a. *Enterococcus faecium*) und es wurden auch Keime mit kombinierter Resistenz gegenüber Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin) und Linezolid beobachtet (v.a. *E. faecium*).

Linezolid-Resistenz bei Enterokokken (LRE)

Im Jahr 2019 wurden 10 LRE identifiziert, davon zeigten zwei auch eine zusätzliche Resistenz gegen Glykopeptide.

Der Großteil (n=8) der LRE-Isolate wurden im Tertiärkrankenhaus (80%) gefunden und zwei in peripheren Krankenhäusern; drei davon auf einer Intensivstation und zwei auf hämato-onkologischen Stationen des Tertiärkrankenhauses.

Jeweils drei der Isolate wurden aus dem Harn und aus Abstrichen gezüchtet, zwei aus Fremdgewebe, sowie jeweils eines von einer Blutkultur und aus dem Respirationstrakt.

Seit dem Jahr 2013 wurden *Enterococcus faecium* Isolate mit kombinierter Resistenz gegenüber Vancomycin/Teicoplanin sowie Linezolid detektiert (LGRE). Das Maximum war 2015 mit 14 Isolaten. Im Jahr 2019 waren zwei Linezolid resistente *Enterococcus faecium* Isolate auch zugleich resistent gegenüber Vancomycin und Teicoplanin.

Linezolid-Resistenz bei Staphylokokken (LRS)

Im Jahre 2019 wurden 64 Staphylokokken-Isolate mit *in-vitro* Resistenz gegenüber Linezolid beobachtet; dies ist deutlich weniger als im letzten Jahr (n=84), alle gehörten der Spezies *Staphylococcus epidermidis* an (Abbildung 20).

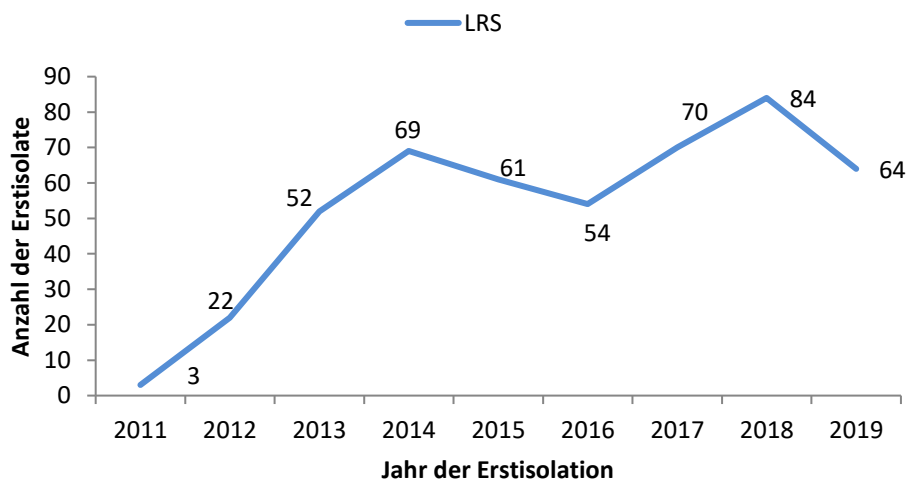


Abbildung 20: Linezolid-Resistenz bei Staphylokokken (LRS), 2011-2019 (n=479)

Der Großteil der LRS-Isolate (n=47; 73%) wurde von PatientInnen des Tertiärkrankenhauses isoliert; 17 Isolate (27%) wurden von peripheren Krankenhäusern eingesandt. Eine Patientin war in einer Langzeitpflege- oder Rehabilitationseinrichtung untergebracht.

Beinahe die Hälfte der PatientInnen mit positiven LRS-Isolaten waren zur Zeit der Probenabnahme intensivpflichtig (n=30; 47%); vier PatientInnen waren auf einer hämatologischen und zwei auf einer onkologischen Station. Zwölf PatientInnen (19%) kamen von einer transplantationschirurgischen Abteilung.

Mehr als die Hälfte der LRS positiven Proben im Jahr 2019 wurden aus Fremdgewebe (n=36; 56%), wie z.B. Katheterspitzen, gefolgt von Blutkulturen (n=17; 27%) gezüchtet. Fünfmal konnte LRS von Abstrichen (8%), dreimal von Gewebeproben, zweimal aus Liquorproben und einmal aus einem Punktat isoliert werden.

Antibiotikaverbrauch

Verbrauch von 2011 bis 2019 am Tertiärkrankenhaus (Angaben in Gramm)

Antibiotikum/ Jahr	Vancomycin	Linezolid	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Ciprofloxacin
2011	9190	10326	10835	33925	2011	-*
2012	8621	10488	7810	35480	928	-*
2013	7738	10032	6260	36035	919	-*
2014	8118	8727	3815	40685	942	-*
2015	10118	8380	3490	42605	707	-*
2016	10308	7650	2655	44940	618	-*
2017	9438	9111	1270	48630	502	-*
2018	10707	9315	1010	60225	472	9702
2019	12395	8028	880	56810	929	5399
Trend	↗	↘	↘	↘	↗	↘

Tabelle 11 Antibiotikaverbrauch 2011 – 2019 in Gramm.

*... Keine Daten vorhanden.

Appendix

Methoden

Seit 2017 wurden Daten aus dem neuen Laborsoftwareprogramm MEDAT extrahiert und mit der Software Epi-info Version 7.2.2.2 analysiert. Daten aller erstidentifizierten multiresistenten Keime wurden als „case based“ Format gespeichert. Wiederholt positive Befunde derselben PatientIn wurden nicht berücksichtigt, auch wenn diese von anderen Einsendern kamen. Alle multiresistenten Erreger wurden gesondert behandelt, da multimorbide Patienten häufig mit mehr als einem multiresistenten Erreger besiedelt oder infiziert sein können.

Definitionen

MRGN Klassifikation: Die folgende MRGN Klassifikation wurde vom Robert Koch Institut auf die im bakteriologischen Labor der MUI getesteten Antibiotika adaptiert:

4MRGN und 3MRGN Enterobakterien:

	Enterobakterien			
	<i>Imipenem oder Meropenem resistent</i>	<i>Ciprofloxacin resistent</i>	<i>Piperacillin resistent</i>	<i>Cefotaxim oder Ceftazidim resistent</i>
4	X	X	X	X
4	X		X	X
3		X	X	X

4MRGN und 3MRGN Nonfermenter:

	Pseudomonas			
	Meropenem und Imipenem resistent	<i>Ciprofloxacin resistent</i>	<i>Piperacillin resistent</i>	<i>Cefepim und Ceftazidim resistent</i>
4	X	X	X	X
3	X		X	X
3	X	X		X
3		X	X	X
3	X	X	X	

	Acinetobacter	
	Meropenem oder Imipenem resistent	<i>Ciprofloxacin resistent</i>
4	X	X
4	X	
3	Meropenem und Imipenem müssen sensibel sein	X

Laut EUCAST ist jeder *Acinetobacter sp.* als 2 MRGN einzustufen

MRSA: Nachweis von *Staphylococcus aureus* mit nachgewiesener Resistenz gegen Cefoxitin unabhängig vom eingesandten Material. Das Datum der Erstisolation von MRSA zählt als Erstisolat. Weitere Nachweise derselben PatientIn werden nicht berücksichtigt.

VRE: Nachweis von Enterokokken mit nachgewiesener Resistenz gegen Vancomycin unabhängig vom eingesandten Material. *Enterococcus casseliflavus* und *Enterococcus gallinarum* werden aufgrund der intrinsischen Vancomycin Resistenz nicht berücksichtigt. Das Datum der Erstisolation von VRE zählt als Erstisolat. Weitere Nachweise derselben PatientIn werden nicht berücksichtigt.

LRE: Nachweis aller Enterokokken mit nachgewiesener Resistenz gegen Linezolid unabhängig vom eingesandten Material. Das Datum der Erstisolation von LRE zählt als Erstisolat. Weitere Nachweise derselben PatientIn werden nicht berücksichtigt.

LGRE: Nachweis VRE mit nachgewiesener Resistenz gegen Linezolid unabhängig vom eingesandten Material. Das Datum der Erstisolation von LGRE zählt als Erstisolat. Weitere Nachweise derselben PatientIn werden nicht berücksichtigt.

LRS: Nachweis von Koagulase negativen Staphylokokken mit nachgewiesener Resistenz gegen Linezolid unabhängig vom eingesandten Material. Das Datum der Erstisolation von LRS zählt als Erstisolat. Weitere Nachweise derselben PatientIn werden nicht berücksichtigt.

Klebsiella aerogenes: Diese Bakterienart wird synonym auch *Enterobacter aerogenes* genannt und unterscheidet sich in ihrem intrinsischen Resistenzmuster von anderen *Klebsiella*-Arten. Um eine Verfälschung der Resistenzstatistiken zu verhindern, wurde *K. aerogenes* in der Auswertung der Resistenzlage für empirische Antibiotikatherapien von der Gattung der *Klebsiella* spp. ausgenommen.

Periphere Krankenhäuser: Periphere Krankenhäuser wurden als alle Bezirks- oder privaten Krankenhäuser und Institutionen der Tirol Kliniken (mit Ausnahme des Tertiärkrankenhauses (Landeskrankenhaus Innsbruck)) definiert ebenso wie Rehabilitationszentren. In einigen dieser Krankenhäuser (z.B. Hochzirl) werden vorwiegend Langzeitpflegefälle behandelt, deshalb zählen diese auch zur Kategorie Langzeitpflege- und Rehabilitationseinrichtungen.

Risikostationen: Folgende Stationen wurden als Risikostationen für das Auftreten von multiresistenten Erregern definiert: hämatologische, onkologische, transplantationschirurgische und Intensivstationen. Da als Einsender von peripheren Krankenhäusern nicht überall Intensivstationen rückverfolgbar sind, und speziell in der Peripherie hämato-onkologische Patienten auf „Normal“stationen behandelt werden, kann das Vorkommen von multiresistenten Erregern in Risikoabteilungen unterschätzt werden.

Datenvalidität: Die extrahierte Datenbasis wurde mit individuellen Befunden kontrolliert und – wenn notwendig - korrigiert. Da sich alle Daten von multiresistenten Erregern (MRE) in einer gemeinsamen Datenbasis befinden, können Mehrfachinfektionen derselben PatientIn mit weiteren MRE identifiziert werden.

Resistenztestung Aspergillus: Suszeptibilitätstestungen für Amphotericin B wurden bei *Aspergillus* spp. bis September 2019 durchgeführt. Die Resistenzraten beziehen sich nur auf die Zeit davor.

Referenzen

1. Innsbrucker Infektionsbüchlein. 2015. Verfügbar auf: <https://inneremed2.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=teaserbilder/infektionsbuechlein>
2. RKI-KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Kranken-haushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013(55):1311–54.

Abkürzungen

CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
CRPA	Carbapenem-resistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ESBL	Extended Spectrum Betalactamase
ICU	Intensivstation
KH	Krankenhäuser
LGRE	Linezolid und Glykopeptid resistente Enterokokken
LRE	Linezolid resistente Enterokokken
LRS	Linezolid resistente Koagulase negative Staphylokokken
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
TERTIÄRKRANKENHAUS	Landeskrankenhaus Innsbruck (Universitätstertiärkrankenhaus)
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken