

# Import von ESBL und Carbapenemase- bildenden *Enterobacteriaceae* nach Deutschland durch Reisende

**Laurentia Straube und Christoph Lübbert**  
Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin  
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie



# Der Stein des Anstoßes ...

**Süddeutsche.de** Panorama

---

7. Juni 2012, 12:00 Uniklinikum Leipzig

## **30 Tote nach Keimbefall**

**Es ist der größte bekannte Ausbruch dieser Art: Im Leipziger Universitätsklinikum haben sich in den vergangenen zwei Jahren 63 Menschen mit einem multiresistenten Erreger infiziert. Wie jetzt bekannt wurde, ist knapp die Hälfte dieser Patienten gestorben.**

Eingeschleppt wurden die Erreger nach Erkenntnissen der Klinikleitung 2010 von einem deutschen Patienten, der auf Rhodos im Krankenhaus gewesen war. Er litt an

# Der Stein des Anstoßes ...

[Int J Antimicrob Agents](#). 2013 Dec;42(6):565-70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008 . Epub 2013 Sep 19.

**Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience.**

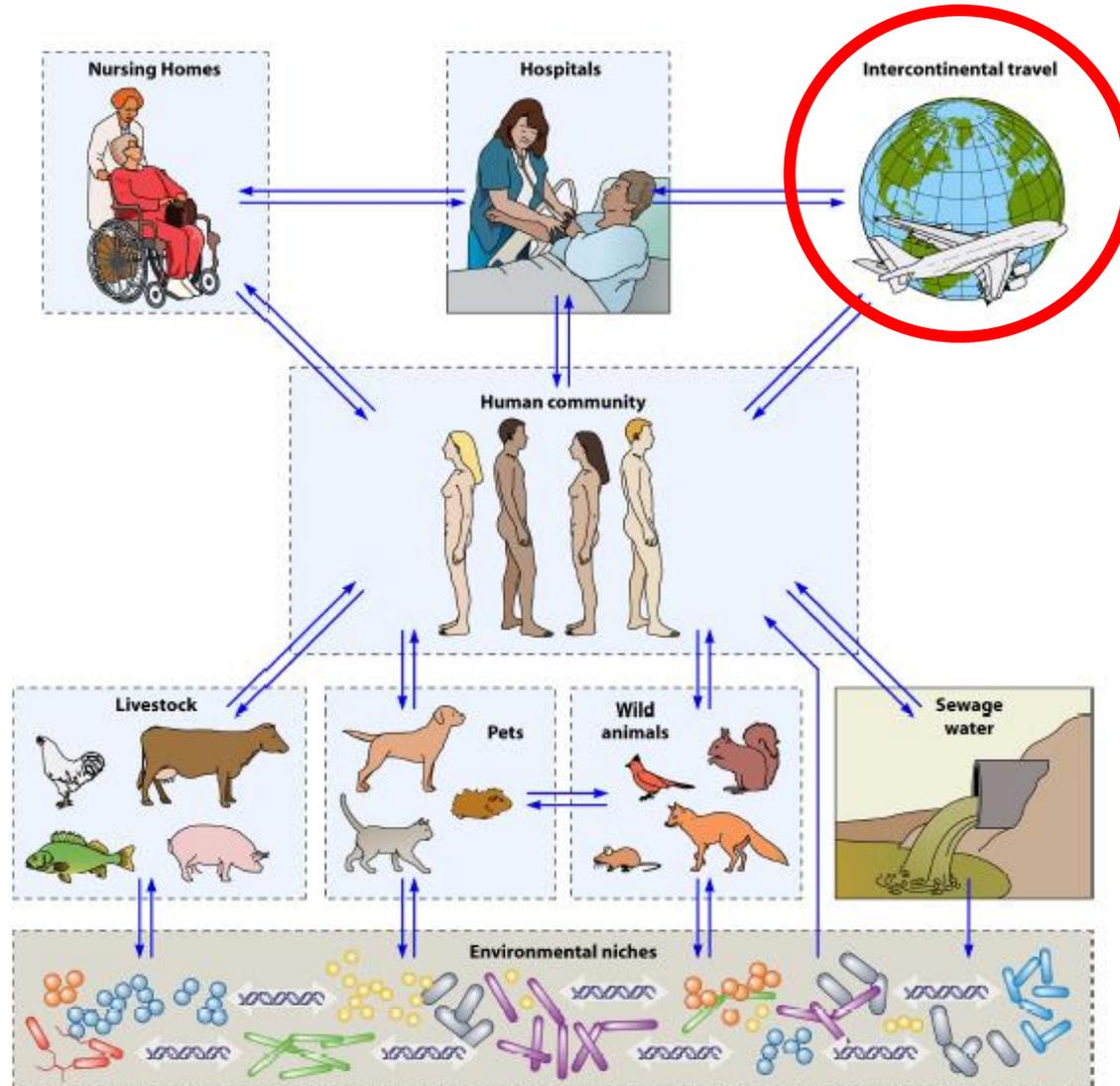
[Lübbert C<sup>1</sup>](#), [Faucheux S](#), [Becker-Rux D](#), [Laudi S](#), [Dürrbeck A](#), [Busch T](#), [Gastmeier P](#), [Eckmanns T](#), [Rodloff AC](#), [Kaisers UX](#).

- „... After a single patient was transferred to Leipzig University Hospital from a hospital in Rhodes, Greece, the hospital experienced the largest outbreak due to a KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-2KP) strain thus far observed in Germany. ...“

**Wie groß ist die Gefahr, dass  
Reisende multiresistente Keime  
(v.a. unbemerkt) mitbringen?**



# MRE – Reservoir Umwelt



# Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study

Timothy R Walsh, Janis Weeks, David M Livermore, Mark A Toleman

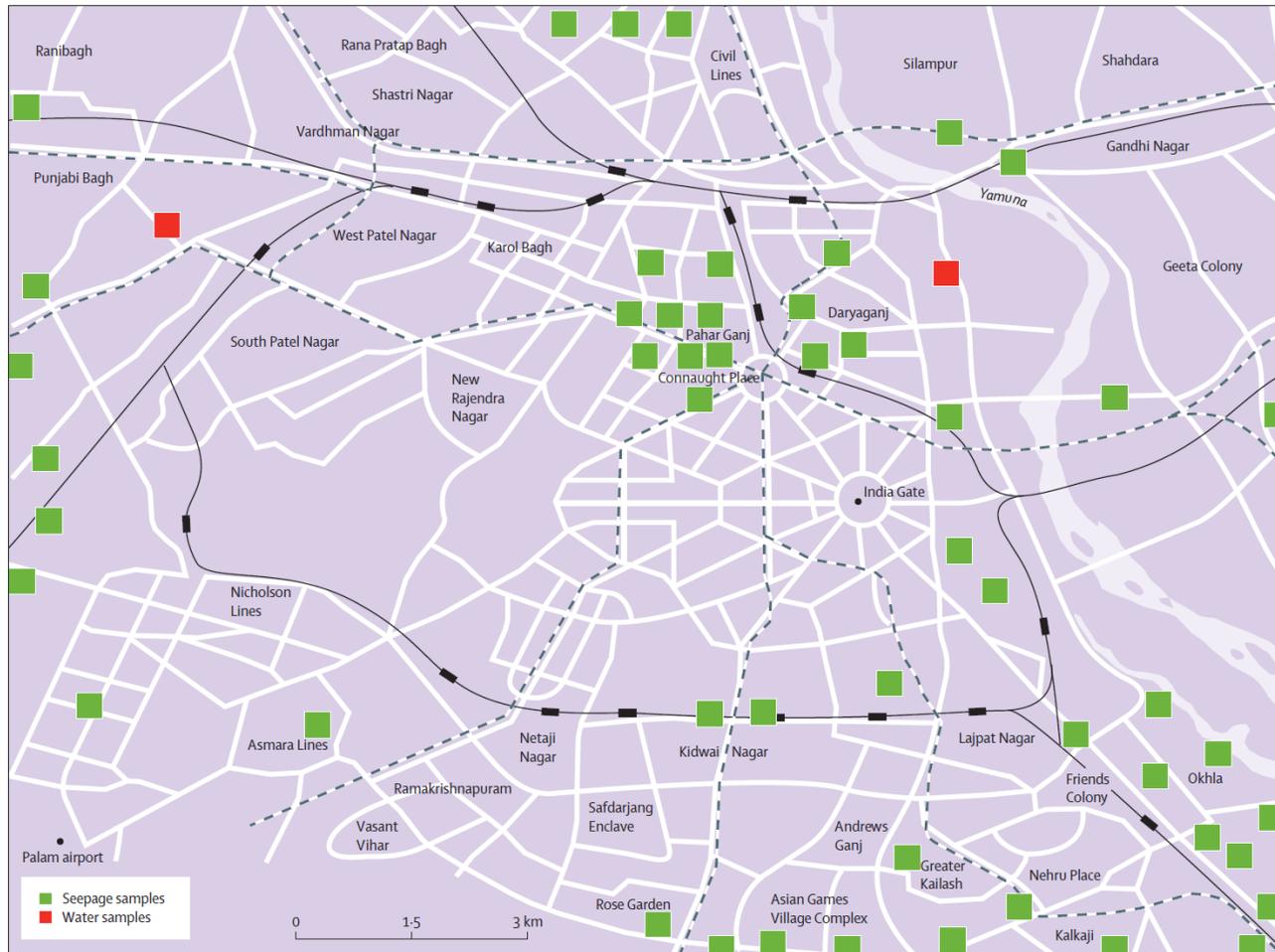


Figure 1: Map of NDM-1-positive samples from New Delhi centre and surrounding areas

Walsh TR et al. Lancet Infect Dis 2011

# Characteristics of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase- and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Isolates from Rivers and Lakes in Switzerland

Katrin Zurfluh, Herbert Hächler, Magdalena Nüesch-Inderbinen, Roger Stephan  
Institute for Food Safety and Hygiene, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland



# Die Studie

- prospektiver Einschluss von 225 freiwilligen Probanden
- ihre Stuhlproben wurden vor und nach der Reise gesammelt und untersucht
- Zeitraum: Mai 2013 - April 2014
- **im Visier:** CPE (KPC, VIM etc.) und ESBL-Bildner

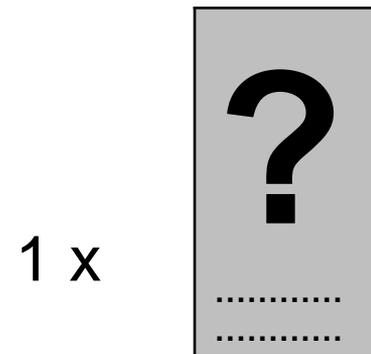
# Freiwillige suchen und finden

- in der Sprechstunde der *infektions- und tropenmedizinischen Ambulanz des Uniklinikum Leipzig*
- jeder, der eine Reise außerhalb von Nord- und Mitteleuropa plante
- sonst keine Ausschlusskriterien



# Vor der Reise

- schriftliches Einverständnis der Freiwilligen
- Ausfüllen des 1. Fragebogens (Krankheiten, Medikamente, Impfungen, Reiseziele, -zeit)
- „Teilnahmepaket“ überreicht:



Fragebogen  
nach der Reise

# Fragebogen nach der Reise

- Reiseziele
- Zeitraum
- Reisegrund
- Reisetil
- Unterbringung
- besondere Aktivitäten
- Essgewohnheiten
- gesundheitliche Beschwerden
- Krankenhausaufenthalt > 24 h
- ambulanter Arztbesuch
- antibiotische Therapie

# Ablauf

Abgabe der Stuhlprobe  
vor Reise

auf Reisen

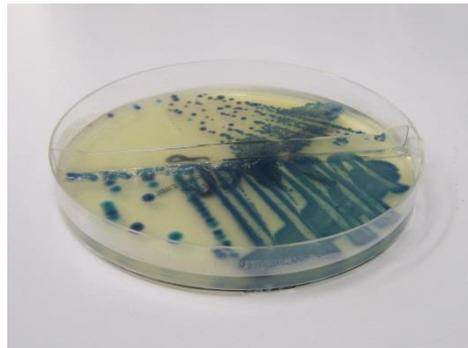
Abgabe der Stuhlprobe  
+ Fragebogen nach Reise

Befundmitteilung

bei positivem Ergebnis  
Abgabe einer dritten Probe

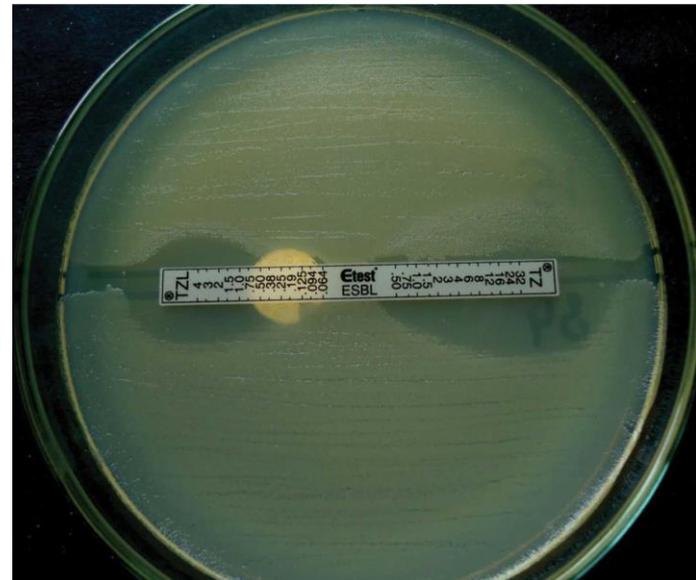
# Untersuchung der Stuhlproben

- im Labor des *Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie Uniklinik Leipzig*:
  - auf CHROMagar™-Platte für ESBL und CPE (KPC) gebracht
  - gewachsene Kolonien isoliert
  - mittels MALDI-TOF Massenspektrometer identifiziert



# Untersuchung der Stuhlproben

- Testung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für 24 Antibiotika mit Hilfe des Mikrobouillonverdünnungstests
- phänotypische ESBL-Produktion mittels Etest-Streifen (bioMérieux) bestätigt



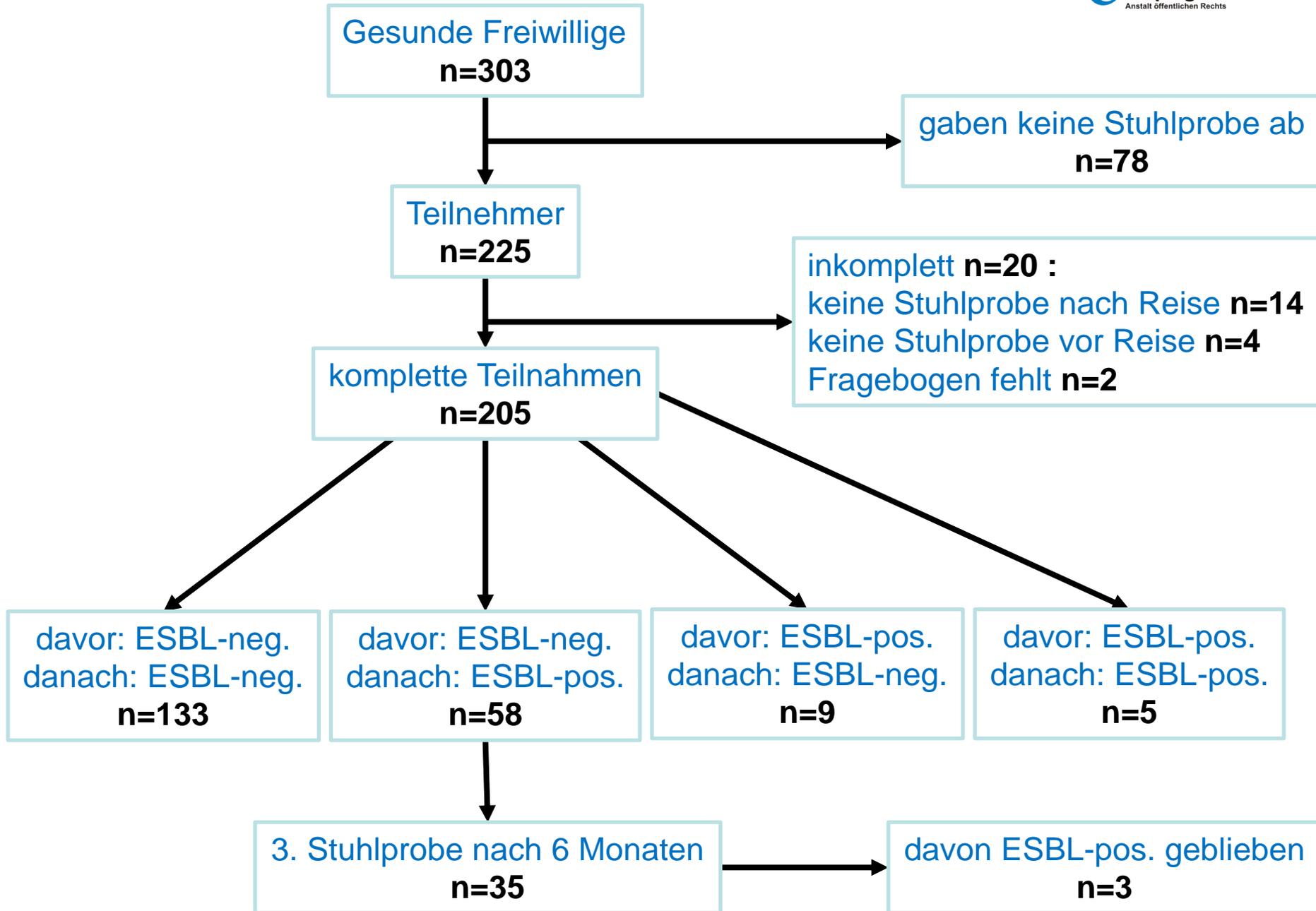
# Molekulare Typisierung (ESBL)

- im Labor des *Zentrums für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Uniklinikum Jena (M. W. Pletz)*:
  - mittels PCR (Sanger-Methode)
  - Untersuchung der Isolate mit phänotypischer ESBL-Produktion auf Gene des ***bla*CTX-M-Typs**
  - sowie auf Gene des ***bla*TEM-** und ***bla*SHV-Typs** in CTX-M-negativen Isolaten

# Molekulare Typisierung (CPE)

- im Labor des *Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Uniklinik Leipzig*:
  - zum Nachweis von Carbapenemasen Multiplex-PCR-System unter Gebrauch einer Primer-Proben-Kombination von TIB MOLBIOL (Berlin)
  - alle bekannten Carbapenemasevarianten des ***blaVIM-***, ***blaIMP-***, ***blaNDM-***, ***blaKPC-*** und ***blaOXA-48-Typs*** erfasst

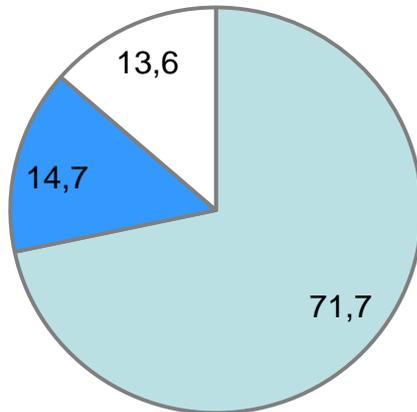
# Die Ergebnisse



# Auswertung der Fragebögen

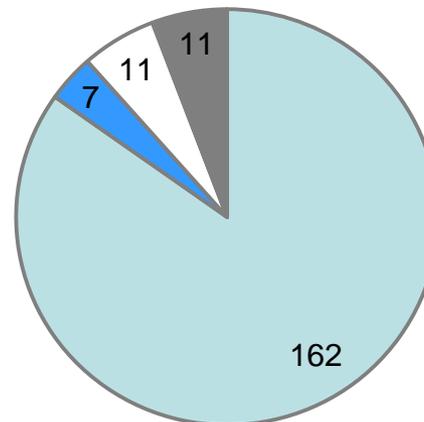
- mittlere Reisedauer 21 Tage (3 bis 218 Tage)
- Altersmedian: 34 Jahre (3 bis 76 Jahre)
- 26.2% mehr als ein Land, 2.6% mehr als einen Kontinent
- insgesamt 53 verschiedene Länder

Reisegründe [%]



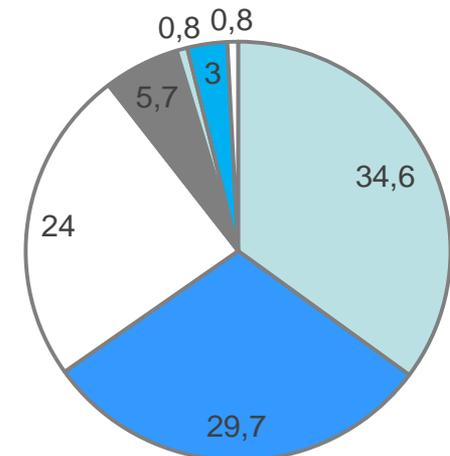
■ Urlaub
 ■ Geschäftlich
 ■ Besuche

Reiseformation [n]



■ Allein
 ■ 2er Gruppe
 ■ 3er Gruppe
 ■ 4er Gruppe

Reiseziele [%]



■ Asien
 ■ Afrika
 ■ Südamerika
 ■ Mittelamerika
 ■ Nordamerika
 ■ Südeuropa
 ■ Osteuropa

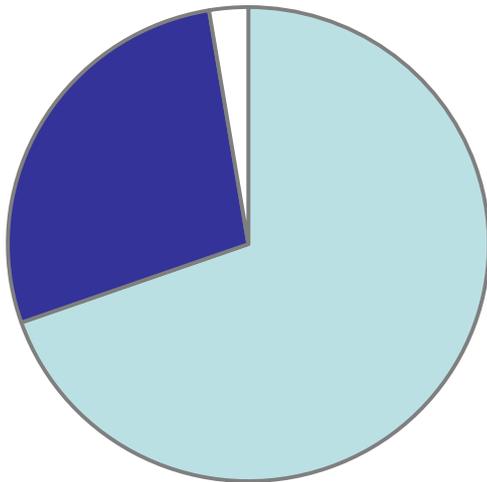
# Auswertung der Fragebögen

Parameter	Teilnehmer (n=191)		
	ESBL negativ (n=133)	ESBL positiv (n=58)	p-Wert
Männlicher Reisender (%)	58 (43.6%)	25 (43.1%)	0.948
Medianes Alter (Jahre)	33	38	0.580
Mediane Reisedauer (Tage)	21	22	0.781
Reisende auf Urlaub (%)	94 (70.7%)	43 (74.1%)	0.625
Reisende auf Verwandten-/Bekanntebesuch (%)	18 (13.5%)	8 (13.8%)	0.926
Geschäftsreisende (%)	21 (15.8%)	7 (12.1%)	0.504
Kinder <6 Jahren (%)	1 (0.75%)	2 (3.4%)	0.219
Reisenden <18 Jahren (%)	2 (1.5%)	3 (5.2%)	0.165
Reisende >60 Jahre (%)	22 (16.5%)	8 (13.8%)	0.631
Alleinreisende (%)	67 (50.4%)	24 (41.4%)	0.252
in Gruppe (>3 Reisende (%))	13 (9.8%)	9 (15.5%)	0.253

Parameter	Teilnehmer (n=191)		
	ESBL negativ (n=133)	ESBL positiv (n=58)	p-Wert
<b>Reisende mit Gastroenteritis (%)</b>	<b>43 (32.3%)</b>	<b>30 (50.8%)</b>	<b>0.011</b>

Reisende mit Antibiotikatherapie (%)	15 (11.3%)	9 (15.3%)	0.416
Reisende mit Krankenhausaufenthalt im Ausland (%)	0	0	n/a

## ESBL-Import



■ ESBL-negativ (n=133)

■ ESBL-positive E. coli (n=53)

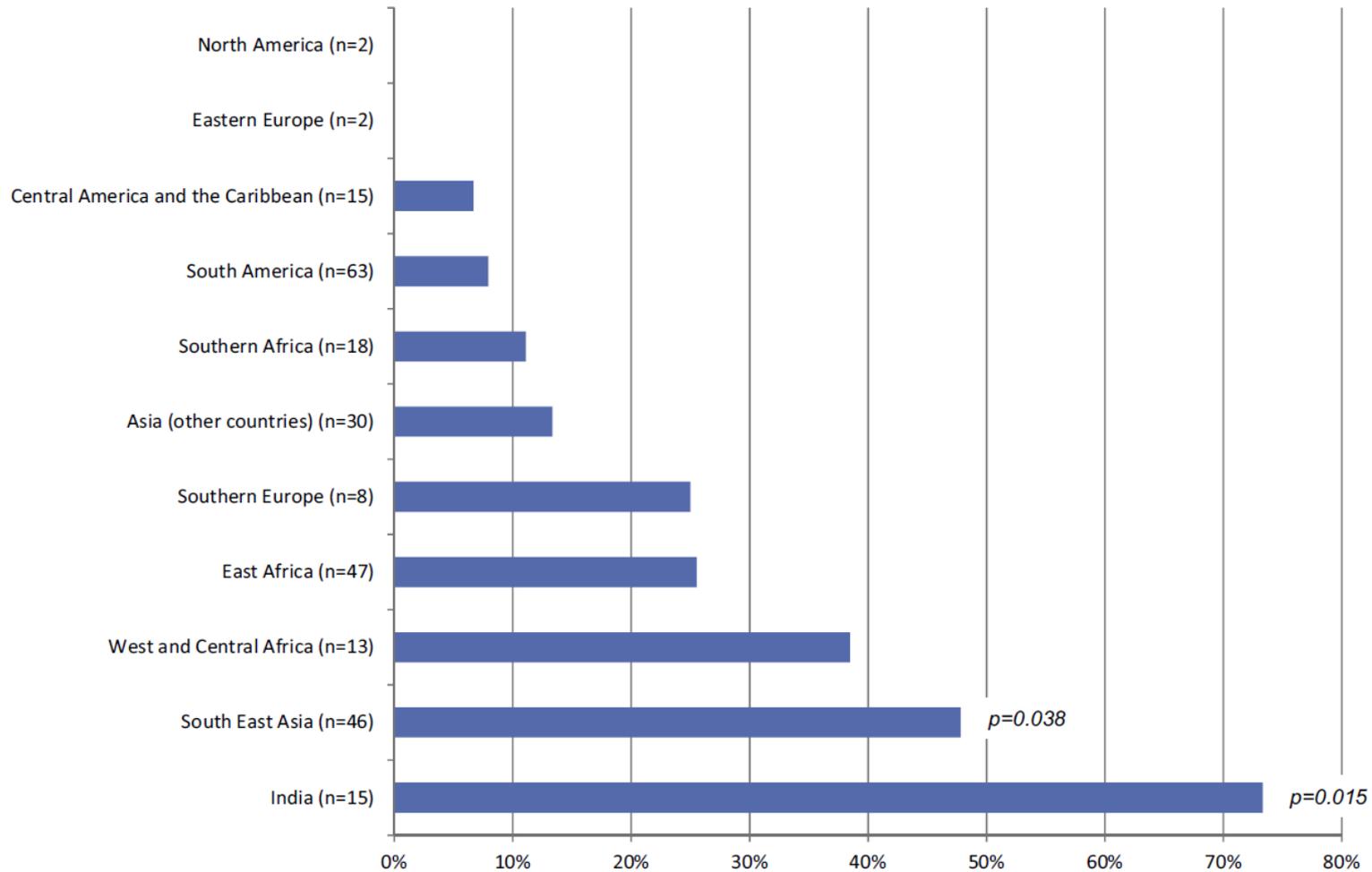
□ ESBL-positive E. coli und K. pneumoniae (n=5)

## Kein Import von CPE

- auf den CHROMagar™-Platten für KPC fanden sich keine Kolonien
- kein Teilnehmer hielt sich als Patient im Krankenhaus auf

# Import von ESBL-Bildnern

C. Lübbert et al. / *International Journal of Medical Microbiology* 305 (2015) 148–156

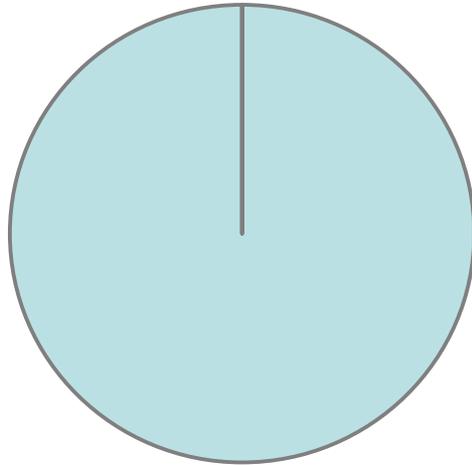


The rate of intestinal colonization with ESBL-PE strains was statistically significant for travelers visiting India ( $p=0.015$ ) and South East Asia ( $p=0.038$ ). Note that 50 participants (26.2%) visited more than one country and 5 travelers (2.6%) visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this diagram exceeds the actual number of 191 study participants.

Lübbert C et al. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 148-56

# ESBL-Typen

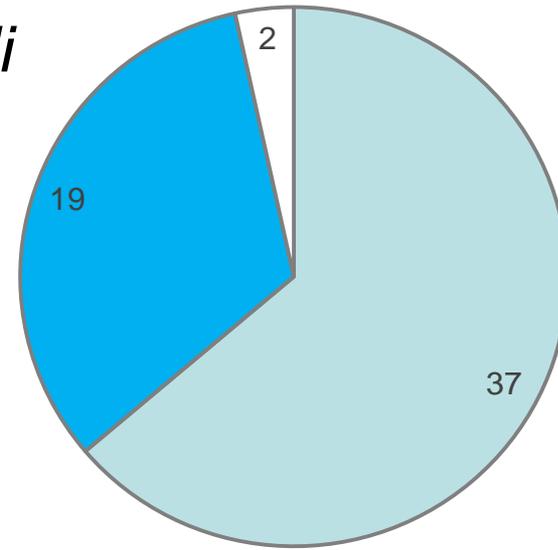
*K. pneumoniae*



■ CTX-M-Enzyme

- *E. coli* und *K. pneumoniae* im selben Träger zeigten denselben CTX-M-Typ

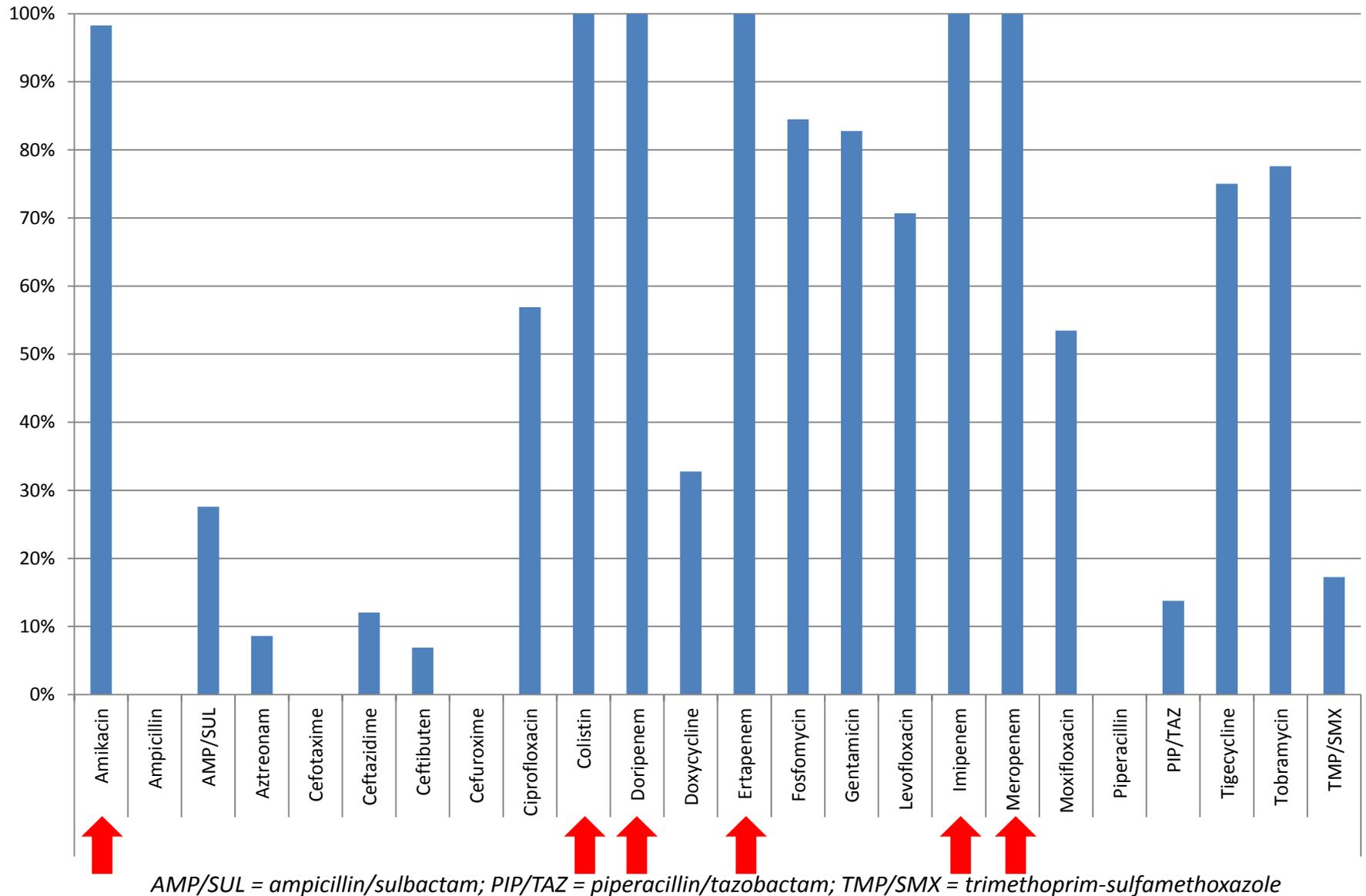
*E. coli*



■ CTX-M-Gruppe 1 ■ CTX-M-Gruppe 9 ■ SHV-12-Enzym

- 58,9% CTX-M-15
- CTX-M-15 Afrika, Mittel- und Südamerika
- CTX-M-15: alle bis auf 1 Indienreisenden
- CTX-M-14 und CTX-M-27 asiatischer Raum

# In vitro Antibiotikaempfindlichkeiten



AMP/SUL = ampicillin/sulbactam; PIP/TAZ = piperacillin/tazobactam; TMP/SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole

# Nachfrage ...

- Nachfrage nach:
  - strikter Händehygiene mit alkoholischer Hände-Desinfektion
  - Konsum ausschließlich abgepackter Getränke (inkl. Zähneputzen)
- ergab keine Signifikanz!

## ... nach 6 Monaten

- **35** der **58** ESBL-positiven Probanden gaben eine dritte Stuhlprobe 6 Monaten nach ihrer Reise ab
- davon **32** (91,4%) ESBL-negativ
- **3** (8,6%) behielten ihren initialen ESBL-Typ

# Unsere Empfehlung

Eine aktive Überwachung und Kontaktisolation bei Aufnahme in eine medizinische Einrichtung speziell für Patienten, die innerhalb der **letzten 6 Monate** nach **Indien und Südostasien** gereist waren



## Drug resistance

- Antimicrobial resistance
- Global action plan
- Surveillance of resistance
- Antimicrobial use
- Surveillance of use
- Infection prevention
- Activities
- Document centre

### Draft global action plan on antimicrobial resistance



WHO/Felicity Thompson

At the Sixty-seventh World Health Assembly in May 2014, the World Health Organization was requested to develop a draft global action plan to combat antimicrobial resistance, to be submitted to the Sixty-eighth World Health Assembly in May 2015.

[More information](#)

Top stories	<a href="#">Draft global action plan on antimicrobial resistance</a>	<a href="#">Global report on surveillance</a>	<a href="#">The dangers of hubris on human health</a>
-------------	----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-------------------------------------------------------

#### Latest updates

February 2015 [4th Strategic and Technical Advisory Group on antimicrobial resistance \(STAG-AMR\) meeting](#)

#### Latest publications



[Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014](#)