

Repatriierung mit Problemkeim: extensiv resistenter (XDR) *Acinetobacter baumannii*

Urs Führer^a, Jonas Marschall^a, Salome N. Seiffert^{b,c,d}, Parham Sendi^{a,b}

^a Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern; ^b Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern; ^c Institute of Veterinary Bacteriology, Vetsuisse Faculty, Universität Bern; ^d Graduate School for Cellular and Biomedical Sciences, Universität Bern

Die Reisefreudigkeit unserer Gesellschaft führt dazu, dass wir immer mehr Patienten behandeln, die mit Gesundheitseinrichtungen im Ausland in Kontakt gekommen sind. Die Akquisition von resistenten Bakterien kann bereits bei Kurzzeitaufenthalten und Ferienreisen erfolgen [1]. Das Risiko steigt mit Aufenthalt in Spitälern im Ausland [2, 3]. Während in der Schweiz die Rate an grampositiven Problemkeimen wie Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) konstant niedrig bleibt, breiten sich multiresistente gramnegative Bakterien aus [4]. Beunruhigend ist die Tatsache, dass sich gramnegative Problemkeime sowohl beim Menschen [5, 6] als auch über die Nahrungsmittelkette und in der Umwelt ausbreiten [7]. Der Mensch kann dabei lediglich der Vektor eines multiresistenten Keims sein, aber auch an einem solchen erkranken [8]. Diese kontinuierliche Resistenzentwicklung stellt eine Herausforderung auf verschiedenen Ebenen dar (Screening, Spitalhygiene, Therapie etc.). Anhand eines konkreten Fallbeispiels möchten wir aufzeigen, welche Probleme sich für Gesundheitseinrichtungen und den individuellen Patienten ergeben können.

Fallbeispiel

Eine bis anhin gesunde, 60-jährige Patientin wurde Anfang 2013 aus der Türkei auf die Intensivstation nach Bern repatriert. Die dortige Hospitalisation erfolgte wegen Verwirrtheit, Myalgien und Hauteffloreszenzen. Letztere wurden als Ekchymosen bei disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) interpretiert. Der Auslöser der DIC blieb auch nach Repatriierung unklar. Der histologische Befund einer Hautbiopsie war vereinbar mit einer septischen Vaskulitis. Aufgrund eines stark positiven Pneumokokken-Antigens postulierten wir trotz fehlenden klinischen und radiologischen Hinweisen für eine Pneumonie eine Pneumokokken-Bakteriämie als möglichen Trigger. Die in der Türkei begonnene Therapie mit Ceftriaxon und Kortikosteroiden wurde weitergeführt. Bei Eintritt wurde die Patientin gemäss internen Richtlinien kontaktisoliert und auf MRSA, Extended-Spectrum-Betalaktamase-(ESBL-) sowie Carbapenemase produzierende Erreger gescreent. In unserer Institution beinhaltet das Screening die phänotypische Analyse mit selektiven Platten. Bei Nachweis wird die Spezies identifiziert, wobei wir das Augenmerk auf die am häufigsten isolierten *Enterobacteriaceae* legen [9].

Bei «negativem» Screening wurde die Patientin am dritten Tag nach der Repatriierung entisoliert. Im Verlauf kam

es zu einer Subarachnoidalblutung mit Ventrikeleinbruch. Die Patientin musste intubiert und später tracheotomiert werden. Sechs Tage nach Entisolierung wurde aus einer respiratorischen Probe *Acinetobacter baumannii* isoliert, der bei fehlenden respiratorischen Symptomen als Kolonisation beurteilt wurde. Noch vor Vorliegen der Resistenzprüfung (Tab. 1) wurde die Patientin erneut kontaktisoliert. Kurz darauf entwickelte sie klinische Zeichen einer Sepsis mit Nachweis von *A. baumannii* in Urin- und Blutkulturen. Eine intravenöse antibiotische Therapie unter anderem mit Colistin führte zu einer raschen klinischen Stabilisierung. Die Patientin verstarb an Tag 20 an den Folgen der Hirnblutung. Einen kausalen Zusammenhang mit der *A. baumannii*-Infektion sehen wir nicht. Die Zeitachse aus spitalhygienischer Sicht ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Herausforderungen: Keim und Kosten

A. baumannii ist ein gramnegatives Stäbchen, das sowohl in der Umwelt als auch in der Flora des Menschen vorkommen kann. Wurde dieser Keim früher als wenig pathogen eingestuft, hat er sich mittlerweile zum gefürchteten Spitalkeim entwickelt. *A. baumannii* kann wochen- bis monatelang auf unbelebten, trockenen Oberflächen überleben, was zu langwierigen, schwierig zu kontrollierenden Ausbrüchen in Spitälern bis hin zur Schliessung von ganzen Abteilungen führen kann [10]. So kam es beispielsweise in Frankreich nach der Repatriierung von zwei mit einem extensiv resistenten (XDR) *A. baumannii* kolonisierten Patienten aus Tahiti zu einem protrahierten Ausbruch mit 84 Folgefällen und repetitiven Schliessungen von Intensivstationen [11]. In unserem Fall handelte es sich ebenfalls um einen XDR *A. baumannii*, der nur noch auf Colistin sensibel war [12]. Die genetische Analyse erbrachte den Nachweis von zwei Carbapenemasen (OXA-23 und OXA-72) und einer chromosomalen Resistenz (OXA-66). Die Multi-Locus-Sequenz-(MLS-)Typisierung ergab ST-2-like [13]. Dieser Klon wurde bei verschiedenen Ausbrüchen in Europa beschrieben [14]. Aufgrund der Resistenzepidemiologie vermuten wir, dass diese vorher gesunde Patientin XDR *A. baumannii* in der Türkei akquirierte und der Keim keine ursächliche Rolle im Krankheitsgeschehen spielte. Dennoch zeigt der Fall auch, dass ein multiresistenter Kolonisant zum Erreger systemischer Infektionen werden kann – insbesondere nach multiplen Interventionen (zentralvenöser Katheter, Intubation, Tracheostomie etc.). Entsprechend muss dies bei der empirischen antibiotischen Therapie berücksichtigt werden.



Urs Führer

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1
Resistenzmuster des isolierten *Acinetobacter baumannii* [24–26].

Ampicillin*	resistent
Amoxicillin/Clavulansäure*	resistent
Piperacillin	resistent
Ticarcillin/Clavulansäure	resistent
Piperacillin/Tazobactam	resistent
Cephalotin*	resistent
Cefuroxim (i.v.)*	resistent
Cefuroxim-Axetil (p.o.)*	resistent
Ceftriaxon	resistent
Ceftazidim	resistent
Cefepime	resistent
Imipenem	resistent
Meropenem	resistent
Aztreonam	resistent
Gentamicin	resistent
Tobramycin	resistent
Netilmicin	resistent
Amikacin	resistent
Cotrimoxazol*	resistent
Ciprofloxacin	resistent
Colistin (minimale Hemmkonzentration, Epsilon-meter-Test)	sensibel (0,125 mg/l)

* Intrinsisch resistent.

Es stellt sich für jede Institution die (interne) Frage nach den Isolationsrichtlinien bei Repatriierungen aus Hochprävalenzgebieten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient resistente Bakterien akquiriert hat, muss mit den Kosten und dem Aufwand der Isolationsmassnahmen abgewogen werden [16]. So kann sich eine Institution beispielsweise fragen: Sollten die Isolationsmassnahmen bis zum Vorliegen des Antibiogramms fortgeführt werden, wenn die interne Datenbank zeigt, dass der identifizierte Erreger bisher typischerweise sensibel auf vier verschiedene Antibiotikagruppen und somit *nicht* multi-drug-resistant (MDR) war? Sollte bei Nachweis gewisser Erreger immer isoliert werden, unabhängig vom Antibiogramm? In jedem Fall ist es hilfreich, wenn die Screening-Resultate rasch vorliegen.

Mit der von uns benutzten Methode wird das Wachstum von ESBL- und Carbapenemase-produzierenden Erregern erfasst [9]. Diese werden gleichentags mit dem MALDI-TOF (massenspektrometrische Methode) identifiziert. Die Resultate der Resistenztestung benötigen mindestens einen weiteren Tag, bei gewissen phänotypischen Konstellationen länger [17]. Da in unserem Fall der *A. baumannii* bei Eintritt nicht erfasst wurde, war das Screening-System ungenügend.

Management nach Isolation des XDR *A. baumannii*

Bei Nachweis des XDR *A. baumannii* wurde die Patientin erneut isoliert, und es stellte sich die Frage nach erweiterten Massnahmen. Eine Transmission des Keims hätte insbesondere in der Zeit stattfinden können, in der die Patientin nicht isoliert war (Abb. 1). Alle Kontaktpatienten der Indexpatientin wurden mittels Abstrich auf eine mögliche Kolonisation überprüft. Auch wurde eine erweiterte Umgebungsreinigung durchgeführt [18]. Glücklicherweise konnte bei keinem der Kontaktpatienten *A. baumannii* nachgewiesen werden. Ebenso wenig traten Folgefälle auf.

Bei den Diskussionen um spezifische Massnahmen in Einzelfällen muss betont werden, dass durch die «spitalhygienischen Standardmassnahmen» (insbesondere der Händehygiene) viele Übertragungen von resistenten Bakterien verhindert werden können [19] – vorausgesetzt, die Massnahmen werden optimal eingehalten. Im klinischen Alltag stellt sich bei ähnlichen Fällen die Frage, ob die Möglichkeit einer Dekolonisation besteht. Im Gegensatz zu MRSA gibt es für *A. baumannii* jedoch keine etablierten Methoden [20]. Daher sollte von einer langfristigen Kolonisation ausgegangen werden, was wiederum klinische und spitalhygienische Implikationen hat.

Schlussfolgerung

In diesem Fall mit XDR *A. baumannii* waren ESBL-, Carbapenemase- und MRSA-Screening nach der Repatriierung nicht ausreichend. Screening-Konzepte müssen regelmässig und rasch an die Resistenzentwicklung angepasst werden. Neuere und schnellere Diagnostikme-

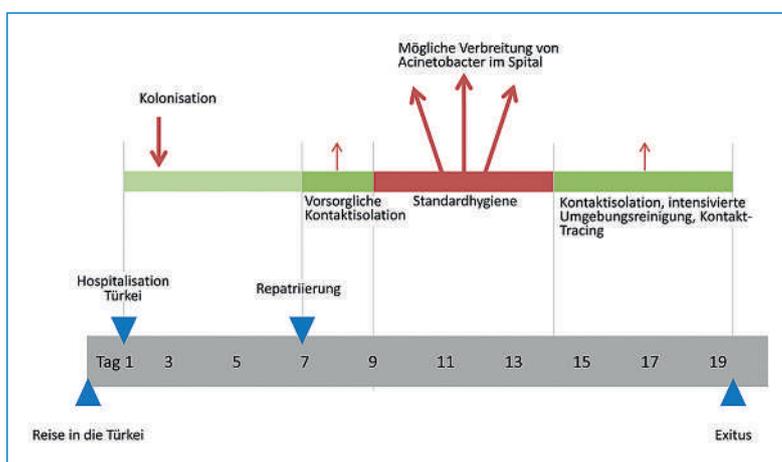


Abbildung 1
Zeitverlauf

An der diesjährigen *European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2013)* wurden über 70 Beiträge zum Thema *A. baumannii* präsentiert [15]. Neben Fragen zur Epidemiologie und der optimalen Therapie von multi- bis panresistenten *A. baumannii* reflektierten diese Arbeiten Probleme wie bei unserer Patientin, nämlich jene der raschen Diagnostik (inkl. Resistenzprüfung) und der optimalen Verhütung eines Ausbruchs. Die grosse Anzahl der Beiträge lässt erahnen, welche Dimensionen das Problem vor allem in Süd- und Osteuropa angenommen hat.

thoden sind notwendig [17]. Diese können bei der empirischen antibiotischen Therapie nach Repatriierung eine Entscheidungshilfe sein. Die Dauer vorsorglicher Isolationen sollte unter Berücksichtigung von Kosten und Aufwand, aber auch der Epidemiologie von resistenten gramnegativen Erregern im In- und Ausland reevaluiert werden.

Dennoch sei aber auch erwähnt, dass die Evidenz für das Screening nach Repatriierungen bezüglich klinischen Impacts marginal ist und keine etablierten Richtlinien existieren [21, 22]. Neue Guidelines zum spitalhygienischen Management von multiresistenten gramnegativen Bakterien, die sich auf die vorhandene Evidenz einzelner Massnahmen abstützen und die auch eine europäische Sichtweise beinhalten, sind in Vorbereitung [23].

Danksagung

Wir danken den Dres. Andrea Endimiani, Sara Droz und Agnese Lupo für die mikrobiologische und molekularbiologische Aufarbeitung des Isolats und für die hilfreichen Diskussionen.

Korrespondenz:

Dr. med. U. Führer
 Universitätsklinik für Infektiologie
 Inselspital – PKT2B
 CH-3010 Bern
[urs.fuehrer\[at\]insel.ch](mailto:urs.fuehrer[at]insel.ch)

Weiterführende Literatur

- Nemeth J, Ledergerber B, Preiswerk B, Nobile A, Karrer S, Rued C, et al. Multidrug-resistant bacteria in travellers hospitalized abroad: prevalence, characteristics, and influence on clinical outcome. *J Hosp Infect.* 2012;82(4):254–9.
- Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2011 [Internet]. 2011 [cited 2013 Jul 5]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=998.
- Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-Country Transfer of Patients and the Risk of Multi-Resistant Bacterial Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):49–56.
- Villegas MV, Hartstein AI. Acinetobacter Outbreaks, 1977–2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):284–95.
- Landelle C, Legrand P, Lesprit P, Cizeau F, Ducellier D, Gouot C, et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii after intercontinental transfer of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2013;34(2):119–24.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Korrigendum

Korrigendum zu Hayoz D. et al. Prävention der venösen Thromboembolie in Medizin und Chirurgie, 9. ACCP-Guidelines über antithrombotische Behandlung. *Schweiz Med Forum.* 2013;13(33):619–20. Seite 620, Kapitel «Prävention in der Orthopädie», letzter Absatz: «Abschliessend wird entgegen früheren Angaben bei Arthroskopien [nicht Arthroplastiken] am Knie bei Patienten ohne frühere TE keinerlei Prophylaxe empfohlen.»