Management eines Ausbruchs nosokomialer Pneumonien durch einen neuen multiresistenten *Acinetobacter baumannii*-Klon[1]

Management of an Outbreak with Cases of Nosocomial Pneumonia Caused by a Novel Multi-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clone

Autoren H. Frickmann[1,2], S. Crusius[2], U. Walter[3], A. Podbielski[2]

Institute
[1] Abteilung für Innere Medizin, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
[2] Institut für Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Rostock
[3] Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Rostock

eingereicht 25.2.2010
akzeptiert nach Revision 28.4.2010

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244211
Online-Publikation: 11. 6. 2010
Pneumologie 2010; 64: 686–693 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Stabsarzt Dr. Hagen Frickmann
Abteilung für Innere Medizin
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
Lessingstraße 180d
22049 Hamburg
Frickmann@bni-hamburg.de

Zusammenfassung

Wir beschreiben Nachweis und Untersuchung eines durch einen multiresistenten *Acinetobacter (A.) baumannii*-Klon verursachten Ausbruchs auf einer neurologischen Intensivstation am Universitätsklinikum Rostock. Der Keim konnte im Verlauf von 20 Wochen von 7 Patienten isoliert werden, von denen bei 6 eine Pneumonie nachgewiesen werden konnte. Von 24 getesteten Antibiotika war der Keim nur noch gegenüber Colistin sensibel. Eine epidemiologische Untersuchung erbrachte den Nachweis des multiresistenten *A. baumannii*-Isolats in 13 von 37 Proben von medizinischen Geräten, Bedarfsgegenständen der Patienten und Einrichtungsgegenständen in der Patientenumgebung. Bei der Suche nach der Quelle des Stamms am Klinikum zeigte sich, dass er bereits 3 Jahre zuvor erstmals aufgetreten war und seither vor dem Ausbruch zu sporadischen Infektionen auf internistischen und neurologischen Intensivstationen geführt hatte. Die Identität von allen isolierten Stämmen mit dem neuen Klon konnte mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) und Multilokus-Sequenztypisierung (MLST) nachgewiesen werden. Durch das Hygienepersonal wurde auf der betroffenen Intensivstation ein multimodales Interventionsprogramm eingeleitet. Es umfasste eine konsequente Durchsetzung der Standardhygienemaßnahmen, wiederholte Personalschulungen und situationsadaptierte Desinfektionsprotokolle mit besonderer Betonung der Patientenumgebung. Infolge der Maßnahmen war in Umgebungsproben schließlich kein *A. baumannii* mehr nachweisbar, sodass der Ausbruch nach 20 Wochen für beendet erklärt werden konnte.

Abstract

We describe the detection and investigation of an outbreak involving a multi-drug-resistant *Acinetobacter (A.) baumannii* clone in the neurological intensive care unit (ICU) at the University hospital Rostock (Germany). The bacteria were isolated from 7 ICU patients within 20 weeks, six of them showing signs of pneumonia. Among 24 tested antibiotics, the isolates were only susceptible to colistin. An epidemiological investigation revealed the presence of multi-drug-resistant *A. baumannii* isolates in 13 of 37 samples from medical devices, patient-associated objects and room equipment from the patients' environment. When investigating the source of this strain in our hospital, we found that it first appeared three years before. Since then it has caused sporadic infections in the medical and neurological ICUs prior to the presented outbreak. The identity of all isolated strains with the novel clone was demonstrated with pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and multi-locus sequence typing (MLST). A multimodal intervention program was introduced by the hygiene staff on the affected ICU. It included consequent enforcement of standard hygiene precautions, repeated staff education and elaborated disinfection protocols specifically addressing the patients' environment. The procedures led to cessation of *A. baumannii* detection in environmental samples. Thereafter, the outbreak was cleared within 20 weeks.

[1] Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem 40. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. (VDSO) in Bonn (Oktober 2009) vorgestellt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einleitung

Acinetobacter (A.) baumannii, ein Gram-negatives, non-fermentatives Stäbchen, ist ein bedeutsamer opportunistischer Krankheitserreger. Der Keim tritt im Krankenhausumfeld inzwischen weit verbreitet auf und zeichnet nicht zuletzt aufgrund seiner ausgeprägten Tenazität, die seine Infektionsfähigkeit über Wochen in der unbelebten Umgebung erhält, für eine Vielzahl nosokomialer Infektionen verantwortlich, wobei Intensivpatienten besonders betroffen sind [1]. Des Weiteren kann er eine Vielzahl von Resistenzgenen tragen [2]. Allerdings führt *A. baumannii* mittlerweile auch außerhalb der Krankenhäuser zu zum Teil schwer verlaufenden Krankheitsbildern. Bereits 2008 wurde von einer ambulant erworbenen *A. baumannii*-Meningitis berichtet [3], 2009 von schwer und teilweise tödlich verlaufenden ambulant erworbenen Pneumonien im pazifischen Raum [4]. Ausbrüche, die durch Carbapenem-resistente *A. baumannii*-Stämme verursacht werden, wurden bisher in Deutschland im Vergleich zum internationalen Ausland noch selten beschrieben. Wir schildern Nachweis und Management eines Ausbruchs durch einen multiresistenten *A. baumannii*-Klon auf der neurologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Rostock mit mehrheitlich respiratorischer Symptomatik bei den Betroffenen. Die notwendigen Hygienemaßnahmen werden dabei am konkreten Beispiel anschaulich und praxisnah dargestellt.

Material und Methoden

Kurzcharakterisierung von Patienten und Ausbruchsgeschehen

Im Verlauf des Ausbruchs konnte multiresistenter *A. baumannii* in Proben von sieben Patienten der kleinen, aus drei überwiegend als Zweibettzimmer genutzten Patientenzimmern bestehenden neurologischen Intensivstation nachgewiesen werden. Alle infizierten oder kolonisierten Patienten erfüllten die Definition der nosokomialen Keimübertragung, nämlich den Erregernachweis erst nach mehr als 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren, die häufigste Aufnahmediagnose war Apoplex (**Tab. 1**). Häufige funktionelle Defizite waren Paresen (3 × linksseitige und 2 × rechtsseitige Hemiparese, 2 × Tetraparese), Dysphagie (6 ×), Vigilanzminderung (6 ×), Dysarthrie (4 ×), Hemineglekt (3 ×), motorische Dysphasie (2 ×), Hemianopsie (1 ×) und initiales Erbrechen (1 ×). Wichtige internistische Risikofaktoren waren Herzinsuffizienz (4 ×), Diabetes mellitus (2 ×) und COPD (2 ×). Vor Nachweis der multiresistenten *A. baumannii*-Isolate waren die Patienten ausnahmslos mit Antibiotika und zum Teil auch Antimykotika über 4 bis 15 Tage therapiert worden. Die häufigsten eingesetzten Substanzen und Kombinationen waren Ceftriaxon und Metronidazol (6 ×), Fluconazol (3 ×), Imipenem (2 ×), Ciprofloxacin (1 ×), Clarithromycin (1 ×), Ceftazidim und Levofloxacin (1 ×) sowie Imipenem, Vancomycin und Rifampicin (1 ×).

Die Nummerierung der Ausbruchstage wurde retrospektiv mit dem Aufnahmetag des ersten *A. baumannii* tragenden Patienten (Index-Patient) begonnen. Mit Entlassung des letzten betroffenen Patienten wurde das Geschehen als beendet angesehen.

A. baumannii konnte aus Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavage-Spülflüssigkeit, von Wangenschleimhaut- und Hautabstrichen, aus vesikulären Hautefloreszenzen im Bereich der Hoden, an zentralen Venenkathetern und PEG-Sonden sowie aus Urinproben und Blutkulturen nachgewiesen werden (**Tab. 1**). Die Erreger wurden teils in Reinkultur, teils in wechselnder Zusammensetzung mit anderen Gram-positiven und Gram-negativen Pathogenen sowie Keimen der Standortflora nachgewiesen. *A. baumannii* war als Leitkeim quantitativ führend. Ein typisches Muster in der Erregerzusammensetzung ließ sich nicht aufzeigen und die Begleitflora wurde unter adäquater antibiotischer Therapie regelmäßig zügig eradiziert.

Alle betroffenen Patienten wurden in den drei Patientenzimmern der neurologischen Intensivstation behandelt. Die Erstisolation der *Acinetobacter*-Stämme erfolgte bei fünf der sieben Patienten im ersten der drei Patientenzimmer, während bei den verbliebenen zwei Betroffenen der Erstnachweis des Keims bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte. Die bei einigen Patienten nachweisbaren Lücken in den Liegezeiten auf der Neurointensivstation (**Abb. 1**) erklären sich durch Zeiten, die sie aus medizinischer Indikation auf anderen (Intensiv-)Stationen zubrachten. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation entsprach jeweils nicht der Gesamtaufenthaltszeit des Patienten im Krankenhaus. Zwischen den Patienten überlappende Liegezeiten entsprachen Zeiträumen, in denen Übertragungsereignisse stattgefunden haben könnten bzw. in denen eine Kohortenisolierung durchgeführt wurde. Letzteres erfolgte zeitweise in den Räumen eins und drei (**Abb. 1**).

Bei sechs von sieben Patienten konnte die Diagnose einer Aspirationspneumonie (in vier von sechs Fällen) oder Pneumonie gesichert werden [5], die sich umgekehrt mit den in typischer Lokalisation nachweisbaren *A. baumannii*-Stämmen in Verbindung bringen ließen (**Tab. 1**). Das Vorhandensein einer Pneumonie wurde bei Nachweis von 3 der folgenden Variablen als gesichert angenommen: Fieber (Körperkerntemperatur > 38 °C), produktiver Husten mit eitrigem Sputum, pathologischer auskultatorischer Befund in der körperlichen Untersuchung (Tachypnoe > 22/Min., Tachykardie, inspiratorisches Rasseln, Bronchialatmen), pathologische Röntgenbefunde des Thorax, eine neu aufgetretene arterielle Hypoxämie (pO_2 < 70 mm Hg) sowie die Isolation eines lungenpathogenen Erregers in Gram-Färbung und Kultur. Keimzahlen zwischen 10^4 und 10^6 Keimen pro ml wurden als relevant angesehen. Die Diagnose einer Aspirationspneumonie wurde gestellt, wenn darüber hinaus eine neurogene Dysphagie oder eine Vigilanzminderung vorlagen [6].

Die durchschnittliche Behandlungszeit auf der Intensivstation lag bei 37 Tagen (9 bis 66 Tage). Sechs der sieben Patienten mussten invasiv beatmet werden, wobei 2 Patienten nach 17 bzw. 22 Tagen wieder selbstständig atmen konnten, während die anderen 4 mit Heimbeatmung entlassen werden mussten.

Die Patienten wurden mit einer Kombination aus systemischem und inhalativem Colistin behandelt. Die Therapiedauer variierte zwischen 7 und 12 Tagen. Die Tagestherapiedosis wurde auf 2 × 1 Million Einheiten festgelegt. Kombinationstherapien mit anderen Antibiotikagruppen erfolgten nicht, zumal mit dem Micronaut-S-System zur Messung minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) (Merlin, Bornheim-Hersel) keine Hinweise auf positive Synergieeffekte nachweisbar waren. Bei dem kolonisierten Patienten wurde das Colistin im Sinne eines Sanierungsversuchs appliziert, um angesichts der schweren Grunderkrankung das Infektionsrisiko zu minimieren.

Unter Therapie kam es zu einer Unterdrückung des Keimwachstums, nachweisbar durch einen nur noch gelegentlichen kulturellen Nachweis von *A. baumannii* aus respiratorischen Proben in geringer Keimzahl. Eine klinisch relevante Nephro- oder Neurotoxizität als unerwünschte Wirkung der Colistintherapie wur-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Patientenbezogene Daten, die während des *Acinetobacter baumannii*-Ausbruchs gesammelt wurden.

Patient (Nr.)	Geschlecht	Alter	Aufnahmediagnose	Dauer (in Tagen) bis zum Keimnachweis nach der *A. baumannii*-Erstisolation vom Indexpatienten	*A. baumannii*-positive Patientenproben	Klinisch dominierende Infektion versus Kolonisation	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (in Tagen)/klinisches Outcome
1	männlich	55	Apoplex	−46 (früherer Krankenhausaufenthalt)	Trachealsekret	Aspirationspneumonie	9/Pneumonie gebessert, Verlegung auf Normalstation innerhalb der Klinik
				+18	broncho-alveoläre Lavage		
2	männlich	69	Apoplex	+16	broncho-alveoläre Lavage	Aspirationspneumonie	27/Pneumonie gebessert, Verlegung unter mechanischer Beatmung in die Rehabilitationsklinik
3	männlich	80	Apoplex	+19	broncho-alveoläre Lavage	Aspirationspneumonie	30/Pneumonie gebessert, Verlegung unter mechanischer Beatmung in die Rehabilitationsklinik
4	männlich	80	Apoplex	+31	Trachealsekret	Pneumonie	53/Pneumonie gebessert, bei suffizienter Spontanatmung Verlegung in die Rehabilitationsklinik
				+33	broncho-alveoläre Lavage		
				+57	Hauteffloreszenzen der Hoden		
				+59	Hauteffloreszenzen der Hoden		
				+61	Trachealsekret		
				+63	Trachealsekret		
				+63	Wangenschleimhautabstrich		
				+73	Trachealsekret		
				+73	Hodenabstrich		
5	weiblich	78	Apoplex	+39	Trachealsekret	Aspirationspneumonie	66/Pneumonie gebessert, Tetraplegie, bei suffizienter Spontanatmung Verlegung ins Pflegeheim
				+63	PEG		
				+66	Trachealsekret		
6	weiblich	73	intrazerebrale Blutung	+97	entzündlich gerötete Hautfalte	Kolonisation	26/Pneumonie gebessert, bei suffizienter Spontanatmung Verlegung in die Rehabilitationsklinik
				+101	Trachealsekret		
7	weiblich	52	Apoplex	+104	Trachealsekret	Pneumonie	49/Pneumonie gebessert, Verlegung unter mechanischer Beatmung in die Rehabilitationsklinik
				+105	Zentrale Blutkultur (Sepsis?)		
				+113	Zentrale Blutkultur (Sepsis?)		
				+114	zentralvenöser Katheter (Sepsis?)		
				+132	Urin		
				+136	zentralvenöser Katheter (Sepsis?)		
				+142	Trachealsekret		

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

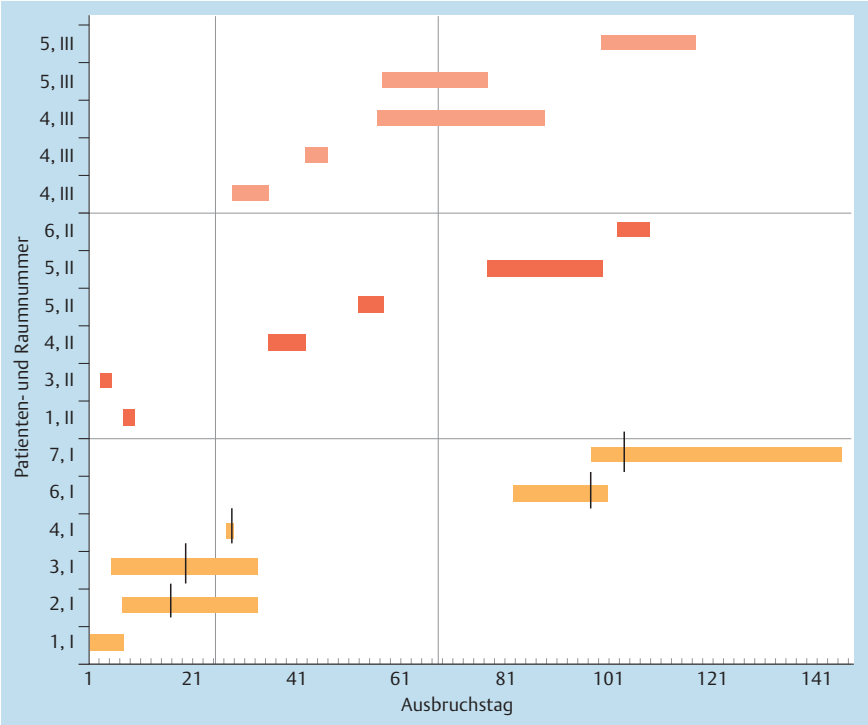

Abb. 1 Schematische Darstellung der Liegezeiten der *A. baumannii*-positiven Patienten in den drei Räumen der Intensivstation. Horizontale Balken zeigen die kontinuierliche oder diskontinuierliche Anwesenheit der *A. baumannii*-positiven Patienten 1 – 7 in den Räumen I bis III entsprechend des Zeitstrahls auf der Abszisse. Die Räume I bis III sind durch horizontale Linien getrennt, lange vertikale Linien kennzeichnen die Zeitpunkte der Ausbruchsuntersuchungen, kurze vertikale Linien die Zeitpunkte der *A. baumannii*-Erstisolationen bei den einzelnen Patienten, sofern diese auf der Intensivstation erfolgten.

de nicht beobachtet. Verschiedene klinisch und/oder mikrobiologisch belegte Rückfälle nach Absetzen der antibiotischen Therapie deuten jedoch auf eine nur unvollständige Eradikation der Keime unter Therapie hin. Dies steht im Einklang mit der nur bakteriostatischen Wirksamkeit des Colistins bzw. der ungenügenden Anreicherung des Medikaments in und auf den Schleimhäuten der Atemwege [7].

Nach Stabilisierung ihrer Vitalfunktionen wurden die Patienten in Rehabilitationskliniken verlegt, sodass der weitere Verlauf ihrer *A. baumannii*-Kolonisation nicht weiter verfolgt werden konnte. Mit Entlassung der siebten Patientin wurde der Ausbruch am Tag 145 nach dem ersten Nachweis des Stamms im Rahmen dieses Ausbruchs für beendet erklärt.

Ausbruchsuntersuchung und eingeleitete Hygienemaßnahmen

Ein Anfangsverdacht hinsichtlich eines nosokomialen Zusammenhangs zwischen den zeitlich assoziiert erfolgten *A. baumannii*-Infektionen zweier Patienten auf der neurologischen Intensivstation kam erstmals am retrospektiv identifizierten Ausbruchstag 24 im mikrobiologischen Routinelabor auf. Als am darauffolgenden Tag ein weiterer multiresistenter Stamm bei einem dritten Patienten nachgewiesen werden konnte, wurde eine Ausbruchsuntersuchung eingeleitet.

Unter Verwendung von 24 cm² messenden „RODAC™"-Abklatschplatten (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) wurden im Verlauf der Untersuchung 37 Oberflächenproben genommen. Die Analyse umfasste die Oberflächen von medizinischen Geräten, persönlichen Bedarfsgegenständen der Patienten und der Zimmereinrichtung (**Tab. 2**). Die Umgebungsuntersuchung wurde am Tag 68 wiederholt, nachdem die Einhaltung adäquater Hygienevorschriften für die Patientenumgebung durchgesetzt worden war.

Die Patientenisolierung in Einzelzimmer war die bevorzugte Maßnahme, jedoch aus Platzgründen nicht immer umsetzbar (**Abb. 1**). Als Alternativlösung erfolgte in solchen Fällen eine

Tab. 2 Liste der Gegenstände, die während der Ausbruchsuntersuchungen durch Abstrich- und Kulturtechniken untersucht wurden. In **Fettdruck**: Gegenstände, die mit multiresistentem *Acinetobacter baumannii* kontaminiert waren.

Medizinische Geräte:
automatische Endoskopwaschanlagen
automatische Injektoren
Blutgasmessgeräte und Blutzuckermessgeräte
Beatmungsgeräte
Bedienflächen an automatischen Betten
Bettgestelle
Computertastaturen, -mäuse und **Monitore**
Desinfektionsmittelflaschen
Ernährungspumpen
Handschuhsammelboxen
nicht-sterile Spülbeutel
Reflexhämmer
Spritzenkästen
Stablampen
Stethoskope
Urinbeutel
Zangen
Persönliche Gebrauchsgegenstände der Patienten:
Behälter für Zahnprothesen
Cremetuben und Flaschen
Mundpflegesets
Rasierschaum
Einrichtungsgegenstände:
automatische Türöffner und Lichtschalter
Glastüren
Türgriffe
Schreibpulte
Telefone
Wasserhähne
Waschbecken

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

konsequente Barrierepflege in Kombination mit strenger Beachtung der nachfolgend beschriebenen Standardhygienemaßnahmen.

Patientenassoziierte Instrumente wie Stethoskope, Monitore und Reflexhämmer wurden unmittelbar nach Benutzung oder potenzieller Kontamination mit Einmaltüchern von einer Fliesrolle desinfiziert, die zuvor nach Herstellerangaben mit dem Propanolol- und Ethanol-haltigen Desinfektionsmittel Bacillol AF (Bode, Hamburg) oder dem Benzalkoniumchlorid- und Glukoprotaminhaltigen Incidin Extra N (Ecolab, Düsseldorf) (beide RKI-gelistet) getränkt worden waren.

Die Bedeutung der hygienischen Händedesinfektion mit alkoholbasierten Desinfektionsmitteln wurde besonders betont und die korrekte Durchführung mit den Hygienefachkräften wiederholt trainiert. Körpernah anzuwendende Kleingeräte wie Thermometer und Stauschläuche wurden patientengebunden eingesetzt. Die Mundpflegesets der Patienten wurden täglich in einer funktionskontrollierten Spülmaschine gereinigt. Ergänzend wurde ein, wenn auch nicht validiertes, Routinescreening auf *A. baumannii* aus Trachealsekret von neu aufgenommenen Patienten aus Rehabilitationskliniken und Pflegeheimen implementiert. Auf ein Personalscreening wurde aus rechtlichen und praktischen Erwägungen verzichtet.

Kultur, Keimidentifzierung, Empfindlichkeitstestung und molekulare Typisierung

Alle Proben wurde auf mit 5% Schafblut angereichertem Columbia-Agar (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) ausgestrichen und bei 36 ± 1 °C für 48 Stunden inkubiert. Die Keimidentifizierung erfolgte mit den Identifikationskarten für Gram-negative Keime des automatischen VITEK-II-Systems (bioMérieux, Nürtingen) in Kombination mit einer 16S rDNA-Sequenzierung unter Verwendung der Primer AGAGTTTGATCMTGGCTCAG und CCGTCAATTCMTTTRAGTTT (Base 1–917 des 16S rDNA-Gens, NCBI-Zugriffscode NC_009085.1) zur Abgrenzung von den Genomospezies 3 und 13TU.

Die Empfindlichkeitstestung wurde mit den n062-Karten des VITEX-II-Systems (Ampicillin ± Sulbactam, Piperacillin ± Tazobactam, Cefuroxim, Cefotaxim, Cefpodoxim, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin, Tobramycin, Tetracyclin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol) in Kombination mit E-Tests (AB Biodisk, bioMérieux) (Tigecyclin, MIC < 2,0 µg/ml; Doripenem, MIC < 1,0 µg/ml), Plättchendiffusionstests auf Müller-Hinton-Agar (BD) (Colistin (Cl-10), 10 µg, ≥ 11 mm; Cefepim (FEP-30), 30 µg, ≥ 18 mm, Ertapenem (ETP-10), 10 µg, ≥ 19 mm) und dem Micronaut-S-System zur Messung minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) (Merlin, Bornheim-Hersel) (Amikacin ≤ 4 µg/ml, Moxifloxacin ≤ 1 µg/ml, Fosfomycin ≤ 32 µg/ml, Aztreonam ≤ 2 µg/ml) durchgeführt. Für jedes Verfahren sind die Grenzwerte für die Sensibilität gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum in Klammern angegeben. Eine molekulare Charakterisierung der Resistenzgene wurde nicht durchgeführt.

Alle zum Ausbruch gehörenden Isolate wurden mittels Pulsfeldgelektrophorese (PFGE) nach vorbeschriebenen Protokollen [8, 9] unter Verwendung der Restriktionsendonuklease ApaI (Fermentas, St. Leon-Rot, Germany) auf klonale Identität untersucht. Vier Stämme wurden anschließend für die Multilokus-Sequenztypisierung (MLST) ausgewählt [10, 11]. Die resultierenden Sequenzdaten wurden mittels BLAST-Analyse mit allelischen Sequenzen der „pubMLST"-Datenbank (http://pubmlst.org/abaumannii/) verglichen.

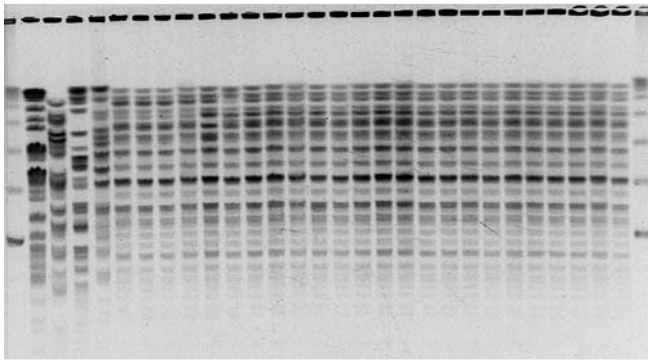

Abb. 2 PFGE-Analyse der Ausbruchsisolate und einiger Referenzstämme (Bahnen 1 + 30: DNA-Massenstandards (je 48,5 kb Distanz), Bahnen 2–5: multiresistente Isolate ohne Assoziation zu dem Ausbruchsgeschehen, Bahnen 6–29: multiresistente Isolate mit Assoziation zu dem Ausbruch).

Ergebnisse

A. baumannii konnte aus 13 von 37 (35%) Proben der ersten Ausbruchsuntersuchung kultiviert werden (**Tab. 2**). Im Gegensatz dazu gelang im Verlauf der zweiten Umgebungsuntersuchung kein weiterer Nachweis vitaler *A. baumannii*-Isolate. Bemerkenswerterweise konnte *A. baumannii* auch nicht aus Screeningproben von drei bekannten Kontaktpatienten der betroffenen Patienten vier und sechs angezüchtet werden.

Die PFGE-Untersuchung legte die klonale Identität der Patientenassoziierten Isolate mit den Umweltisolaten offen (**Abb. 2**). Entsprechend waren auch alle von den Patienten und aus der Umwelt isolierten *A. baumannii*-Stämme unter 24 getesteten Antibiotika nur gegen Colistin sensibel. Die parallel durchgeführte PFGE-Analyse von multiresistenten *A. baumannii*-Isolaten, die zwischen 2006 und 2009 am Klinikum gesammelt worden waren, zeigte, dass der Ausbruchsklon 2006 zuerst nachgewiesen wurde und seither am Universitätsklinikum Rostock wiederholt auftauchte. Auch vor dem Ausbruch wurde dieser Klon sporadisch in Proben chirurgischer und internistischer Intensivpatienten nachgewiesen. Seit Ende des Ausbruchs konnte der Klon acht weitere Male aus Proben einzelner Patienten neurologischer und internistischer Intensivstationen nachgewiesen werden.

Nach Auswertung der PFGE-Analyse lag die Identität der Ausbruchsisolate zwischen 96 und 100% und damit oberhalb der 95%-Grenze, die für die laborinterne Identifizierung von Ausbruchsklonen definiert ist [5]. In der MLST zeigten die untersuchten Ausbruchsstämme einheitlich und reproduzierbar folgendes allelisches Muster: *gltA* Variante 1 (identisch), *gyrB* Variante 3 (identisch), *gdhB* Variante 3 (identisch), *recA* Variante 2 (neun Fehlpaarungen innerhalb eines Fragments über 371 Basenpaare), *cpn60* Variante 2 (zwei Fehlpaarungen innerhalb eines Fragments über 421 Basenpaare), *gpi* Variante 10 (identisch), *rpoD* Variante 3 (identisch). Der Klon war in der Datenbank noch nicht geführt und wurde entsprechend als neu angesehen. Die Sequenztypen ST22 und ST53, die zu keinem definierten klonalen Cluster zugerechnet werden, zeigten zu unserem Stamm die engste Übereinstimmung mit jeweils einer Abweichung im MLST-Profil.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Diskussion

Nonfermentative Stäbe wie *A. baumannii* gehören zu den quantitativ bedeutsamsten Pneumonieerregern. Wichtige Risikofaktoren für die Akquirierung von Nonfermenter-assoziierten Pneumonien, wie sie am Beispiel von Lebertransplantierten beschrieben wurden, sind höhergradige Enzephalopathien, prolongierte endotracheale Intubationszeiten, das Vorhandensein eines Tracheostomas und Reoperationen im Krankheitsverlauf [12]. Zum Risikokollektiv für die Entwicklung nosokomialer Pneumonien gehören Patienten mit Krankenhausaufenthalten über 2 oder mehr Tage in den vergangenen 90 Tagen, Bewohner von Pflegeeinrichtungen, Patienten nach vorausgegangener antibiotischer oder Chemotherapie sowie Wundversorgung innerhalb der letzten 30 Tage und aktuell aus Krankenhäusern oder Dialyseeinrichtungen zuverlegte Patienten [13]. Als typische Risikofaktoren für die Akquirierung speziell multiresistenter Erreger gelten kurz zurückliegende Krankenhausaufenthalte, Unterbringungen in Pflegeheimen, Hämodialysebehandlungen und Aufenthalte auf Intensivstationen [14]. Als Faktoren für die Entwicklung *A. baumannii*-assoziierter Bakteriämien schließlich werden vorausgegangene ventilationsassoziierte Pneumonien und eine hohe Zahl invasiver Fremdkörper angesehen [15].

Die *A. baumannii* zuschreibbare Mortalität wurde im direkten Vergleich von infizierten und kolonisierten Patienten als nur gering eingeschätzt. Allerdings verschlechtern Aufenthalte auf Intensivstationen sowie der Nachweis von Pneumonien oder Bakteriämien die Prognose der Betroffenen [16]. Auch findet sich kein Unterschied in der Mortalität von *A. baumannii*-assoziierten Bakteriämien mit oder ohne Carbapenem-Resistenz der Erreger [15]. Die Mortalität bei Patienten mit Nachweis von *A. baumannii* wird durch Faktoren wie lange Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte, Intubationsbedarf, den vermehrten Einsatz invasiver Fremdkörper sowie den Nachweis einer fokalen oder generalisierten Infektion erhöht [17].

Unsere Arbeit fügt sich in eine wachsende Zahl von Berichten über nosokomiale Infektionen durch multiresistenten *A. baumannii* ein [18–21]. Nach unserer Datenlage steht zweifelsfrei fest, dass der neue *A. baumannii*-Stamm bereits vor und auch nach dem Ausbruch gelegentlich an unserem Klinikum vorkam. Eine Typisierung wurde in den Vorjahren jedoch nicht vorgenommen, da es sich bei den damaligen Isolationen lediglich um Einzelfälle handelte, die keine Ausbruchs- bzw. Umgebungsuntersuchung erforderlich machten. Nicht zu klären ist die Frage, ob der Stamm an nicht-lebenden oder lebenden Quellen innerhalb des Krankenhauses kontinuierlich persistierte oder wiederholt von außerhalb eingebracht wurde. Auch eine später eingeleitete gezielte Beprobung des Wassernetzes infolge eines einmaligen Nachweises des Klons an einer Umkehrosmoseanlage der Zentralapotheke des Klinikums führte zu keiner Klärung der Herkunft des Keims.

A. baumannii wurde bereits in früheren Arbeiten von Einrichtungsgegenständen, patientennah eingesetzten medizinischen Geräten, medizinischem Personal und Patienten unter polyantimikrobieller Therapie isoliert [18, 19, 22–26]. Weltweit nachgewiesene Übertragungswege von *A. baumannii* beinhalten die direkte Transmission über die Hände des medizinischen Personals sowie die indirekte Transmission über kontaminierte Oberflächen und Ausrüstung wie etwa Bronchoskope, Beatmungsschläuche oder Inhalationsgeräte sowie durch Aerosolbildung während des pulsatilen Lavagierens, beim Débridement infizierter Wunden und beim technisch inadäquat durchgeführten Absaugen besiedelter Atemwege [27–32].

Bemerkenswert erscheint, dass an den Endoskopwaschanlagen in unserer Ausbruchsuntersuchung kein *A. baumannii* nachgewiesen wurde. Das Bronchoskop Typ Olympus BF P-40 wird in der Bronchoskopwanne unter Einhaltung der RKI-Empfehlungen zur Aufarbeitung von Medizinprodukten und konkret von Endoskopen behandelt. Die mikrobiologische Qualität der Aufarbeitung wird regelmäßig durch die Hygieneabteilung des Klinikums überprüft, wobei bisher nie Beanstandungen zu vermelden waren. Wenngleich der Resistenz gegenüber handelsüblichen Desinfektionsmitteln wie zum Beispiel Propanol, Polyvinylpyrrolidon-(PVP-)Iod oder Chlorhexidin keine wesentliche Bedeutung für die epidemische Ausbreitung von *A. baumannii* zukommt, können schon geringe Abweichungen von den empfohlenen Desinfektionsverfahren, die mit geringeren Wirkstoffkonzentrationen oder Einwirkzeiten einhergehen, bei nosokomialen Übertragungen eine Rolle spielen [33]. Es gibt jedoch weder einen Beweis für eine bisherige Resistenzentwicklung gegenüber Desinfektionsmitteln noch eine Korrelation zwischen Antibiotikaresistenzen und einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln bei *A. baumannii* [34].

Feste Assoziationen des Auftretens von multiresistentem *A. baumannii* mit bestimmten Antibiotikakombinationen in der Vortherapie ließen sich bei unserem Ausbruch nicht zweifelsfrei nachweisen, wenngleich generell von einer Selektion resistenter Erreger unter Antibiotikatherapie ausgegangen werden muss. Ein Zusammenhang zwischen Vortherapien mit Antibiotika wie Colistin, Carbapenemen und Linezolid und konsekutiver Akquirierung von multiresistentem *A. baumannii* konnte bisher nicht belegt werden [15]. Um Selektionen unter inadäquater antibiotischer Therapie gering zu halten, wird die neurologische Intensivstation wöchentlich vom mikrobiologischen Konsiliardienst im Sinne einer „Antibiotic stewardship“ visitiert. Wie der beschriebene Ausbruch belegt, lassen sich Ausbruchsgeschehen auf diese Weise jedoch nicht vollständig vermeiden.

Bedenken hinsichtlich der Toxizität von Polymyxinen wie Colistin werden durch günstige klinische Verläufe relativiert, sodass diese Substanzen appliziert werden sollten, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen [35]. Unsere Erfahrungen bestätigen diese Empfehlung. Die intravenöse Wirksamkeit des Colistins entspricht etwa der des Tobramycins bei einem vergleichbaren Nephrotoxizitätsrisiko [36]. Der Einsatz multipler Antibiotika scheint die Mortalität bei *A. baumannii*-Infektionen nicht zu beeinflussen [17].

Wenngleich *A. baummannii* in Feuchtreservoiren persistiert und überwiegend über die Hände übertragen wird [29], kann der Keim bekanntermaßen sowohl Atemwege als auch Körperoberflächen und den Verdauungstrakt asymptomatisch besiedeln [26, 37, 38]. Aufgrund der eng gefassten juristischen Vorgaben zum Schutz der persönlichen Integrität und zur Vermeidung einer persönlichen Stigmatisierung bei nur eingeschränkter Aussagekraft einer einmaligen Momentaufnahme wurde in unserem Fall dennoch auf ein Personalscreening verzichtet, wodurch der Übertragungsweg nicht abschließend geklärt ist. In der Zusammenschau legt die Vielzahl der mit *A. baumannii* kontaminierten Objekte während des untersuchten Ausbruchs jedoch mehrere verschiedene Übertragungsereignisse nahe.

Höchstwahrscheinlich führt das Scheitern der Bemühungen, die Keimzahl im stationären Umfeld gering zu halten und Übertragungen zwischen den Patienten effektiv zu verhindern, kumula-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tiv zu einer Zunahme der Kolonisierung der Patienten mit den relevanten Erregern und konsekutiv zu den auch in der Vergangenheit mehrfach beschriebenen Ausbruchssituationen [39–41]. Multimodale Interventionsprogramme sollten durch qualifiziertes Personal eingeleitet werden, um Ausbrüche durch multiresistenten *A. baumannii* zu kontrollieren und einzudämmen [31,42]. Wie es für multimodale Ansätze typisch ist, konnte auch in unserem Fall der Erfolg, der sich anhand der Reduktion von Neuinfektionen auf das Niveau gelegentlicher Einzelfälle und die komplette Abwesenheit vitaler *A. baumannii* aus Umgebungsproben aufzeigen ließ, keiner Einzelmaßnahme zugeordnet werden. Sehr wahrscheinlich haben mehrere, wenn nicht gar alle der beschriebenen Maßnahmen dazu beigetragen. In guter Übereinstimmung mit den aktuellen CDC-Leitlinien zum Management von Ausbrüchen durch multiresistente Erreger im medizinischen Umfeld [43] konnten wir nach dem Ende der Ausbruchssituation ohne ein erneutes Aufflammen des Geschehens den Routinestationsbetrieb unter Standardhygienemaßnahmen wieder aufnehmen.

Schlussfolgerungen

Multiresistenter *A. baumannii* kann vor allem bei schwerstkranken Patienten nosokomiale Pneumonien verursachen, die bei leichter Übertragbarkeit erhebliche therapeutische Probleme verursachen, wenngleich sie klinisch oft blande Verläufe zeigen. Ausbrüchen sollte durch multimodale Hygieneinterventionen frühzeitig begegnet werden. Die vollständige Eradikation der Erreger ist in vielen Fällen nicht erreichbar, sodass bereits die klinische Stabilisierung als therapeutischer Erfolg anzusehen ist.

Acknowledgements

Die Autoren bedanken sich bei den Hygienefachkräften Angela Stassewski, Cornelia Weiß und Dorothea Henning für Koordination und Überwachung der Hygienemaßnahmen auf der Intensivstation und bei den MTAs Jana Leonhardt, Diana Piterek, Sabine Spangenberg und Manuela Schützke für die exzellente technische Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 *Hammami S, Ghozzi R, Ben Redjeb S.* Spread of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in a teaching hospital. Tunis Med 2008; 86: 312–315
2 *Mak JK, Kim MJ, Pham J et al.* Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii.* J Antimicrob Chemother 2009; 63: 47–54
3 *Lowman W, Kalk T, Menezes CN et al.* A case of community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis – has the threat moved beyond the hospital? J Med Microbiol 2008; 57 (Pt 5): 676–678
4 *Ong CW, Lye DC, Khoo KL et al.* Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. Respirology 2009; 14: 1200–1205
5 *Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.* CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36: 309–332
6 *Mann G, Hankey GJ, Cameron D.* Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. Stroke 1999; 30: 744–748
7 *Montero A, Ariza J, Corbella X et al.* Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1946–1952
8 *Seifert H, Dolzani L, Bressan R et al.* Standardization and inter-laboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii.* J Clin Microbiol 2005; 43: 4328–4335
9 *Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233–2239
10 *Bartual SG, Seifert H, Hippler C et al.* Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of *Acinetobacter baumannii.* J Clin Micro 2005; 43: 4382–4390
11 *Wisplinghoff H, Hippler C, Bartual SG et al.* Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU isolates using a multilocus sequencing typing scheme. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 708–715
12 *Shi SH, Kong HS, Jia CK et al.* Risk factors for pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli among liver recipients. Clin Transplant 2009; [Epub ahead of print]
13 *Poch DS, Ost DE.* What are the important risk factors for healthcare-associated pneumonia? Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 26–35
14 *Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST et al.* Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. Arch Intern Med 2008; 168: 2205–2210
15 *Routsi C, Pratikaki M, Platsouka E et al.* Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. Infection 2010; [Epub ahead of print]
16 *Livermore DM, Hill RL, Thomson H et al., C-MRAB Study Group.* Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. 2010; 35: 19–24
17 *Shanthi M, Sekar U.* Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes. J Assoc Physicians India 2009; 57: 636, 638–640, 645
18 *Onarheim H, Høivik T, Harthug S et al.* Outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* infection. Tidsskr Nor Laegeforen 2000; 120: 1028–1033
19 *Podnos YD, Cinat ME, Wilson SE et al.* Eradication of multi-drug resistant *Acinetobacter* from an intensive care unit. Surg Infect (Larchmt) 2001; 2: 297–301
20 *Touati A, Achour W, Cherif A et al.* Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit: antimicrobial susceptibility and genotyping analysis. Ann Epidemiol 2009; 19: 372–378
21 *Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A et al.* Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 481–489
22 *Cox TR, Roland WE, Dolan ME.* Ventilator-related *Acinetobacter* outbreak in an intensive care unit. Mil Med 1998; 163: 389–391
23 *Levidiotou S, Galanakis E, Vrioni G et al.* A multi-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in a general intensive care unit. In Vivo 2002; 16: 117–122
24 *Roberts SA, Findlay R, Lang SD.* Investigation of an outbreak of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. J Hosp Infect 2001; 48: 228–232
25 *Weernink A, Severin WP, Tjernberg I et al.* Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. J Hosp Infect 1995; 29: 189–199
26 *Melamed R, Greenberg D, Porat N et al.* Successful control of an *Acinetobacter baumannii* outbreak in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2003; 53: 31–38
27 *Chang HL, Tang CH, Hsu YM et al.* Nosocomial outbreak of infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical center in Taiwan. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 34–38
28 *El Shafie SS, Alishaq M, Leni Garcia M.* Investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in trauma intensive care unit. J Hosp Infect 2004; 56: 101–105

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

29 *Huang YC, Su LH, Wu TL et al.* Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1105 – 1109
30 *Jamal W, Salama M, Dehrab N et al.* Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. J Hosp Infect 2009; 72: 234 – 242
31 *Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG et al.* Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German University Medical Centre. J Med Microbiol 2009; 58: 1499 – 1507
32 *Young LS, Sabel AL, Price CS.* Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 1247 – 1254
33 *Wisplinghoff H, Schmitt R, Wöhrmann A et al.* Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii.* J Hosp Infect 2007; 66: 174 – 181
34 *Martró E, Hernández A, Ariza J et al.* Assessment of *Acinetobacter baumannii* susceptibility to antiseptics and disinfectants. J Hosp Infect 2003; 55: 39 – 46
35 *Karageorgopoulos DE, Falagas ME.* Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis 2008; 8: 751 – 762
36 *Gounden R, Bamford C, van Zyl-Smit R et al.* Safety and effectiveness of colistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. BMC Infect Dis 2009; 9: 26
37 *Wang SH, Sheng WH, Chang YY et al.* Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in a surgical intensive care unit. J Hosp Infect 2003; 53: 97 – 102
38 *Corbella X, Pujol M, Ayats J et al.* Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii.* Clin Infect Dis 1996; 23: 329 – 334
39 *D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W.* An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 588 – 591
40 *Denton M, Wilcox MH, Parnell P et al.* Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. J Hosp Infect 2004; 56: 106 – 110
41 *Marchaim D, Navon-Venezia S, Leavitt A et al.* Molecular and epidemiologic study of polyclonal outbreaks of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an Israeli hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 945 – 950
42 *Patwardhan RB, Dhakephalkar PK, Niphadkar KB et al.* A study on nosocomial pathogens in ICU with special reference to multiresistant *Acinetobacter baumannii* harbouring multiple plasmids. Indian J Med Res 2008; 128: 178 – 187
43 *Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M et al., the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.* Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006 www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroguideline2006.pdf

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.