

# Bad Honnef-Symposium 2019

Update Infektionskrankheiten:  
Erkennen, Bewerten, Handeln

29.–30. April 2019, Bonn



Abstractband

© 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Herausgeber:  
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
Wissenschaftlicher Sekretär  
Prof. Dr. Michael Kresken  
Von-Liebig-Straße 20  
53359 Rheinbach  
Tel.: 02226/908 912  
Fax: 02226/908 918  
Email: [michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de](mailto:michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de)

Die Online-Veröffentlichung dieses Abstractbandes finden Sie im Portal German Medical Science unter [www.egms.de/de/meetings/bhs2019/](http://www.egms.de/de/meetings/bhs2019/)

# Vorträge

01

## Perioperative Antibiotikaprofylaxe

Christian Eckermann

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Minimal-Invasive Chirurgie, Klinikum Peine

Surgical Site infections (SSI) erhöhen Morbidität sowie Mortalität und produzieren einen signifikanten finanziellen Schaden für das Gesundheitssystem [1], [2], [3]. Verschiedene patientenabhängige und eingriffsspezifische Risikofaktoren gehen mit einer erhöhten Anzahl von postoperativen Wundinfektionen einher. Die Verhinderung von postoperativen Wundinfektionen ist eine multidisziplinäre Aufgabe. Zu den evidenzbasierten Maßnahmen der Verhinderung postoperativer Wundinfektionen gehören u.a. perioperative Normothermie, Hyperoxie und Surveillance.

Die perioperative Antibiotikaprofylaxe (PAP) beschreibt die kurzzeitige, meist einmalige perioperative Antibiotikagabe. Das Ziel ist die Minderung der Rate postoperativer Infektionen im OP-Gebiet.

Allgemein anerkannte Indikationen für eine PAP sind Eingriffe mit hohen Infektionsraten bei „sauber kontaminierten“ oder bei „kontaminierten“ Operationen sowie „saubere“ Eingriffe mit niedrigen Infektionsraten, jedoch gravierenden Folgen einer postoperativen Wundinfektion (Einbringung alloplastischen Materials).

Evidenzbasierten Modalitäten, die im Zusammenhang mit der PAP zu beachten sind, finden sich in Tabelle 1.

Evidenzbasierte Vorgehensweisen zur Reduktion von Wundinfektionen
Implementierung einer interdisziplinären Gruppe zur Regulierung der PAP auf Krankenhaus-Ebene (mindestens 1x jährlich)
Gabe der PAP durch Anästhesie oder andere designierte Person
Zeitgerechte Anwendung der Prophylaxe (30–60 min. vor Hautschnitt)
Single-Shot Prophylaxe; zweite Gabe nur bei Eingriffen >3h oder großem Blutverlust
Keine Fortführung der Prophylaxe im postoperativen Verlauf

Tabelle 1: Wesentliche Modalitäten zur adäquaten Durchführung einer PAP

### Literatur

1. Munday GS, Deveaux P, Roberts H, Fry DE, Polk HC. Impact of implementation of the Surgical Care Improvement Project and future strategies for improving quality in surgery. *Am J Surg.* 2014 Nov;208(5):835-40. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.05.005
2. Wick EC, Hobson DB, Bennett JL, Demski R, Maragakis L, Gearhart SL, Efron J, Berenholtz SM, Makary MA. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg.* 2012 Aug;215(2):193-200. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.017
3. Fry DE. Fifty ways to cause surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2011 Dec;12(6):497-500. DOI: 10.1089/sur.2011.091

Bitte zitieren als: Eckermann C. Perioperative Antibiotikaprofylaxe. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs01.  
DOI: 10.3205/19bhs01, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs019  
Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs01.shtml>

## Mikroevolution und Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* bei langzeitbesiedelten Mukoviszidose-Patienten

Burkhard Tümmler

Klinische Forschergruppe, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover

Die chronischen Atemwegsinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bestimmen Verlauf und Prognose bei vielen Patienten mit Mukoviszidose (syn. zystische Fibrose (CF)). Die Mikroevolution von *P. aeruginosa* in der CF Lunge wurde bei 12 Patienten seit Beginn der Kolonisation über einen Zeitraum von bis zu 30 Jahren über Gesamtgenomsequenzierung verfolgt. Stopmutationen und drastische Aminosäureaustausche bestimmten das Mutationsspektrum der *P. aeruginosa* Isolate von den sechs Patienten, die in weniger als 15 Jahren nach Ersterwerb von *P. aeruginosa* respiratorisch insuffizient wurden und verstarben. Die Aufnahme von Genen ins akzessorische Genom, die die metabolische Versatilität erhöhen, waren charakteristisch für die *P. aeruginosa* Klone, die von den sechs Patienten mit einem sehr milden Verlauf der CF isoliert wurden.

Die Langzeitinhalation mit Antibiotika, die Gabe oraler Fluorochinolone und/oder eine intravenöse Kombinationstherapie aus Aminoglycosiden und  $\beta$ -Laktamen sind die typischen Bausteine der pseudomonaswirksamen Chemotherapie bei CF. Wir haben 361 *P. aeruginosa* Isolate von 258 CF-Patienten aus 30 internationalen CF-Kliniken per Amplikonsequenzierung auf Mutationen in 18 für antimikrobielle Suszeptibilität und Resistenz verantwortlichen Genen untersucht. *De novo* Mutationen mit einem hohen Anteil an nicht neutralen Aminosäureaustauschen dominierten das Mutationsspektrum unter den mehr als 1900 Sequenzvarianten. Loss-of-function-Mutationen wurden häufig in *mexA*, *mexZ*, und *pagL* nachgewiesen. Singuläre und *de novo* Mutationen spielen bei der Antwort von *P. aeruginosa* auf CF Habitat und antimikrobielle Chemotherapie eine zentrale Rolle.

Bitte zitieren als: Tümmler B. Mikroevolution und Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* bei langzeitbesiedelten Mukoviszidose-Patienten. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs02.

DOI: 10.3205/19bhs02, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs025

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs02.shtml>

## VRE in Switzerland: from first case to the national spread

Niccolò Buetti<sup>1,2</sup>, Jonas Marschall<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

<sup>2</sup>UMR 1137 – IAME Team 5 – DeSCID: Decision Sciences in Infectious Diseases, control and care Inserm, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

**Background:** Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are multi-drug resistant microorganisms that cause healthcare-associated infections and are associated with an increased risk of mortality and length of hospital stay. In Switzerland, VRE incidence has not been monitored for infection control purposes at a national level until 2018 [1].

**Outbreak at the Bern University Hospital Group:** An outbreak investigation was started when two cases of VRE (*E. faecium*) bloodstream infections (BSIs) were reported on the haemato-oncology ward of Bern University Hospital on 30 December 2017. Four of six hospitals within the Bern University Hospital Group were ultimately affected. As at February 2019, more than 15'000 screening samples have been processed, and 384 patients were found to be colonized or infected with VRE. Only 20 (5.2%) invasive infections were observed. More than 95% of isolates were assigned to the ST796 clone [2]. Before this outbreak, ST796 had exclusively been described in Australia and New Zealand where it exhibited high transmissibility [3].

**National investigations:** In collaboration with the National Center of Infection Control (Swissnoso) and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS) a national program on VRE epidemiology and the corresponding outbreak investigation was launched in June 2018. Simultaneously, a nation-wide survey on the epidemiology of VRE including was distributed and illustrated an increasing number of VRE colonizations and infections in Switzerland, probably for the most part due to nosocomial dissemination [1]. Moreover, an analysis of enterococcal BSIs from 90 healthcare institutions using ANRESIS data showed an increasing proportion of VRE isolates among *E. faecium* in 2018.

**Outbreak control measures:** In September 2018 a national VRE task force published recommendations characterized by the following crucial elements [4]:

1. The first isolation of VRE in a clinical sample strongly suggests undetected VRE carriage and transmission;
2. the detection of a VRE case should trigger screening of all contact patients according to a strategy of concentric circles;
3. the rapidity of detection and isolation of VRE patients and contacts is probably the most critical point.

### References

1. Buetti N, Wassilew N, Rion V, Senn L, Gardiol C, Widmer A, Marschall J; for Swissnoso. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: a nation-wide survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Jan 17;8:16. DOI: 10.1186/s13756-019-0466-x
2. Wassilew N, Seth-Smith HM, Rolli E, Fietze Y, Casanova C, Führer U, Egli A, Marschall J, Buetti N. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill*. 2018 Jul;23(29). pii=1800351. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.29.1800351
3. Mahony AA, Buultjens AH, Ballard SA, Grabsch EA, Xie S, Seemann T, Stuart RL, Kotsanas D, Cheng A, Heffernan H, Roberts SA, Coombs GW, Bak N, Ferguson JK, Carter GC, Howden BP, Stinear TP, Johnson PDR. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* sequence type 796 – rapid international dissemination of a new epidemic clone. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Mar 22;7:44. DOI: 10.1186/s13756-018-0335-z
4. Vuichard-Gysin D, Troillet N, Senn L, Marschall J, Blanc D, Buetti N, Egli A, et al. Temporary expert guidance for healthcare institutions to contain the spread of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Switzerland. Available from: [https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/1\\_Swissnoso\\_allgemein/180912\\_Temporary\\_expert\\_guidance\\_for\\_healthcare\\_institutions\\_to\\_contain\\_the\\_spread\\_of\\_VRE\\_final\\_1.0.pdf](https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/1_Swissnoso_allgemein/180912_Temporary_expert_guidance_for_healthcare_institutions_to_contain_the_spread_of_VRE_final_1.0.pdf)

Please cite as: Buetti N, Marschall J. VRE in Switzerland: from first case to the national spread. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs03. DOI: 10.3205/19bhs03, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs034

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs03.shtml>

## Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread: Inference from a continent-wide population analysis

Hajo Grundmann

Institut für Infektionsprävention und Krankenhaushygiene, Universitätskrankenhaus Freiburg

Over the last decade, carbapenemase-resistant *Enterobacteriales* (*Enterobacteriaceae*) most notable *Klebsiella pneumoniae* contributed the fastest increasing burden of disease in terms of numbers of infections and numbers of deaths across Europe. Public health interventions to control this current epidemic are reliant upon a comprehensive understanding of their emergence and spread over a wide range of geographical scales. We analysed the genome sequences and epidemiological data of >1700 *Klebsiella pneumoniae*, isolated from patients treated in 244 hospitals in 32 countries, during the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE). We demonstrate that carbapenemase acquisition is the main cause of carbapenem resistance and has occurred across diverse phylogenetic backgrounds including 69 sequence types (ST) of *K. pneumoniae sensu stricto*. However, 477/682 (69.9%) of the carbapenemase-positive isolates are concentrated in just four major clonal lineages, STs 11, 15, 101, 258/512, and their derivatives. Combined analysis of the genetic and geographic distances between isolates with different beta-lactam resistance determinants suggests that the propensity of *K. pneumoniae* to spread within and between hospitals correlates with the degree of resistance and that carbapenemase-positive isolates have the highest transmissibility. More than half of sampled hospitals that contributed carbapenemase-positive isolates likely experienced within-hospital transmission, and inter-hospital spread is far more frequent within a single country than across national borders. We propose a value of 21 for the number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) that optimises discrimination of hospital clusters, and detail the international spread of the most successful epidemic lineage, ST258/512. Our analyses provide population-level evidence that the epidemic of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread, and that natural selection in environments with dense antibiotic use favours the transmission of few hospital-adapted clones.

Please cite as: Grundmann H. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread: Inference from a continent-wide population analysis. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs04.

DOI: 10.3205/19bhs04, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs049

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs04.shtml>

## Infektionsbiomarker im Klinikalltag – CRP, PCT & Co

Hartmuth Nowak

Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum

Trotz intensiver Forschung weisen Infektionen und Sepsis eine anhaltend hohe Mortalität auf. Es gibt drei wesentliche Herausforderungen bei der Diagnosestellung und Therapie von Infektionen:

- a) eine sichere Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie inkl. des Zeitpunkts der Diagnose um etwaige, negative Auswirkungen einer zu späten Therapie zu vermeiden;
- b) die Überprüfung des Erfolges einer Antibiotikatherapie um eine Fehltherapie zu erkennen und ggf. zu korrigieren; und
- c) das Erkennen des richtigen Zeitpunktes zum Absetzen einer Therapie mit Antiinfektiva nach einer genügend langen Therapiedauer.

In diesem Kontext kommen Biomarkern eine wesentliche Aufgabe zu, hierbei werden klassischerweise das C-reaktive Protein (CRP), das Procalcitonin (PCT) und das Interleukin-6 (IL-6) verwendet. Das CRP nach wie vor am meisten eingesetzt. Es besitzt aber eine nur geringe Spezifität bei bakteriellen Infektionen, da auch viele andere inflammatorische Prozesse eine Erhöhung des CRP bewirken können [1]. Daher haben PCT und IL-6 in den letzten Jahren eine größere Bedeutung erlangt. Mit Hilfe des PCT ist auf Grund einer guten Spezifität eine Diskrimination zwischen bakteriellen und viralen Infektionen möglich, zudem korreliert es gut mit der Krankheitsschwere und Prognose der Patienten [2], [3]. Weiterhin hat das PCT Einzug in die Steuerung der Dauer einer Antibiotikatherapie erhalten [4]. Das proinflammatorische Zytokin IL-6 steigt bei einer Infektion am frühesten im Vergleich zu CRP und PCT an und hat somit eine Bedeutung als Frühmarker einer Infektion [5].

Abschließend muss aber ebenso darauf hingewiesen werden, dass alle Biomarker je nach zu Grunde liegender Infektion eine eingeschränkte Sensitivität aufweisen können, so dass vor allem zur Diagnosestellung von Infektionen und Sepsis die Beachtung klinischer Infektions- und Sepsiszeichen essentiell ist [5], [6]. Diese sind oftmals schon deutlich verändert während die Biomarker noch keine wesentliche Änderung zeigen.

### Literatur

1. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:653-7.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-8.
3. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:977-83.
4. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498-505.
5. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock*. 2006 Jul;26(1):10-2.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

Bitte zitieren als: Nowak H. Abstract – Infektionsbiomarker im Klinikalltag – CRP, PCT & Co. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs05.

DOI: 10.3205/19bhs05, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs052

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs05.shtml>

## Infectious disease biomarkers of the future

Thorsten Brenner

Department of Anesthesiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg

Within the context of sepsis/septic shock, a „one-size-fits-all” therapeutic approach has proven to be far from perfect. Therefore, the concept of personalized medicine has recently become en vogue, necessitating the development of new biomarkers for individual therapy guidance. In this respect, point-of-care based assessment of monocytic HLA-DR expression has shown to be suitable for stratification of patients according to their risk for a complicated course/infection, enabling healthcare professionals to close the theragnostic circle of immunomodulatory therapies (e.g., G-CSF or GM-CSF). However, the results of a recently completed confirmatory French RCT for GM-CSF treatment of sepsis patients with low mHLA-DR are still pending. High plasma levels of the vasoactive peptide adrenomedullin (ADM) were also associated with poor prognosis in sepsis. Recent evidence, therefore, suggests that ADM is able to identify disease severity and treatment response more accurately than well-established biomarkers and scores. Based on experimental evidence from preclinical models and two clinical Phase I studies, an ongoing phase-II-study (AdrenoOSS-2) now investigates the efficacy and safety of Adrecizumab in patients with early septic shock and increased ADM concentrations in terms of another theragnostic approach. A more sophisticated evaluation of transcriptomic host data from next generation sequencing (NGS)- or microarray-based analyses (including deep-learning neural networks) has also shown to be of value for stratification of patients’ host response (e.g., inflammopathic, coagulopathic, adaptive) potentially enabling a precision medicine approach in sepsis. Apart from assessing the host response to infection, an NGS-based diagnostic approach has also proven suitable for early identification of the causative pathogen using free circulating nucleic acids (cell-free DNA) in plasma samples of septic patients. Taken together, an NGS-based diagnostic procedure in sepsis might represent a holistic approach for assessing both, the causative pathogen as well as the resulting host response in septic patients, enabling clinicians for early targeting the antiinfective treatment regime as well as matching immunomodulatory therapies with septic patients most likely to benefit.

Please cite as: Brenner T. Infectious disease biomarkers of the future. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs06.

DOI: 10.3205/19bhs06, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs067

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs06.shtml>

## Wir empfehlen die richtigen Antibiotika für die Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis

F. M. E. Wagenlehner

Justus-Liebig Universität Giessen, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Giessen

Unkomplizierte, bakterielle, ambulant erworbene Harnwegsinfektionen (HWI) zählen zu den häufigsten Infektionen im ambulanten Bereich. Die Evidenz zur Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis (AUZ) ist in der aktuellen S3-Leitlinie als interdisziplinäre, „living guideline“ zusammengestellt und hat zum Ziel einen rationalen Einsatz antimikrobieller Substanzen, zur Vermeidung eines unangemessenen Einsatzes bestimmter Antibiotikaklassen und damit der Resistenzentwicklung zu empfehlen.

Für die Therapie der AUZ sind Nischenantibiotika wie Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam oder Trimethoprim gleichwertig empfohlen. Fluorchinolone und Cephalosporine werden nicht empfohlen.

Die Wichtung der empfohlenen Antibiotika folgte im Wesentlichen der aktuellen Resistenzsituation im Bereich der AUZ, dem Vorliegen von Studien bei der Therapie der AUZ und den kollateralen Nebenwirkungen auf das Mikrobiom der einzelnen Antibiotikasubstanzen.

Die in erster Linie empfohlenen Antibiotika Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin und Pivmecillinam weisen in Deutschland ein gutes Empfindlichkeitsprofil bei Erregern der AUZ auf. Die Datenlage zur Therapieeffektivität ist eindrucksvoll in Metaanalysen zusammengefasst und erreicht damit den höchsten Evidenzgrad bei fast allen Substanzen. Daten zu kollateralen Nebenwirkungen sind im Vergleich der einzelnen Substanzen schwer zu interpretieren und müssten weiterhin systematisch erhoben werden.

Bei der AUZ kann auch eine alleinige symptomatische Therapie bei leichten-mittelgradigen Beschwerden alternativ zur Antibiotikatherapie in Absprache mit den Patienten erwogen werden. Randomisierte Studien für diesen Aspekt werden häufiger.

Antimicrobial Stewardship Aspekte leiten maßgeblich die Empfehlungen der S3-Leitlinie HWI.

Bitte zitieren als: Wagenlehner FME. Wir empfehlen die richtigen Antibiotika für die Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs07.

DOI: 10.3205/19bhs07, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs076

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs07.shtml>



## Empfehlungen der KRINKO zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen

Constance Wendt  
MVZ Labor Limbach, Heidelberg

Nachdem es in den letzten Jahren in Deutschland zu einer signifikanten Zunahme von Nachweisen Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) gekommen ist, hat die KRINKO im Oktober 2018 eine Empfehlung zur Prävention von Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen veröffentlicht.

Die Empfehlungen basieren auf einer Risikobewertung, die die Grundlage der umzusetzenden Maßnahmen darstellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Epidemiologie von VRE einige Probleme aufwirft, die eine Prävention der Verbreitung erheblich erschweren:

1. Die Überlebensfähigkeit von Enterokokken in der Umgebung kann zu kontinuierlich streuenden Reservoiren führen.
2. Die Sensitivität des Screenings ist nur mäßig, so dass Träger häufiger unerkannt bleiben können
3. Eine Sanierung von Trägern ist nicht möglich

Damit sind „Search and Destroy“- oder auch „Search and Contain“-Strategien, wie sie sich zumindest für MRSA als effektiv erwiesen haben, kaum zielführend.

Vor diesem Hintergrund ist eine konsequente Umsetzung der Basishygiene die Grundlage für die Prävention von Kolonisation und Infektionen mit VRE.

Im Rahmen einer Risikobewertung kann berücksichtigt werden, dass Infektionen mit VRE im Vergleich zu z.B. MRSA oder MRGN seltener auftreten. Dies erlaubt es, über die Basishygiene hinausgehende Maßnahmen auf solche Patientengruppen zu fokussieren, in denen Antibiotikatherapie-bedürftige Infektionen auftreten.

In solchen Populationen werden Maßnahmenbündel empfohlen, die mindestens zwei der folgenden Maßnahmen beinhalten:

- Screening
- Isolierung
- Antiseptisches Waschen
- Einbeziehung der Patienten in Hygienemaßnahmen
- Intensivierte Reinigung und Desinfektion der Umgebung.

Ziel der Maßnahmen soll die Reduktion der Antibiotikatherapie bedürftige Infektionen durch VRE sein, und es ist erforderlich den Erfolg der Maßnahmen zu evaluieren.

Bitte zitieren als: Wendt C. Empfehlungen der KRINKO zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs08. DOI: 10.3205/19bhs08, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs084  
Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs08.shtml>

## Freie Beiträge / Poster

09

### Burkholderia cepacia complex infections caused by contaminated mouthwash solutions in German hospitals in 2018

Jennifer K. Bender<sup>1</sup>, Sebastian Haller<sup>2</sup>, Michael Hogardt<sup>3,4</sup>, Klaus-Peter Hunfeld<sup>5</sup>, Andrea Thürmer<sup>6</sup>, Markus Werner<sup>7</sup>, Bernd Kunz<sup>7</sup>, David Eisenberger<sup>8</sup>, Niels Pfennigwerth<sup>9</sup>, Yvonne Pfeiffer<sup>1</sup>, Volkhard A. J. Kempf<sup>3,4</sup>, Guido Werner<sup>1</sup>, Tim Eckmanns<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Robert Koch Institute, FG13 Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistance, Wernigerode, Germany

<sup>2</sup>Robert Koch Institute, Department for Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Institute of Medical Microbiology and Infection Control, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

<sup>4</sup>German National Consiliary Laboratory on Cystic Fibrosis Bacteriology, Frankfurt am Main, Germany

<sup>5</sup>Institute for Laboratory Medicine, Microbiology & Infection Control, Northwest Medical Centre, Medical Faculty, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany

<sup>6</sup>Robert Koch Institute, MF2, Berlin Germany

<sup>7</sup>Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

<sup>8</sup>Bavarian Health and Food Safety Authority, Erlangen, Germany

<sup>9</sup>National Reference Center for Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

**Background:** In August 2018, *Burkholderia cepacia complex* (BCC) infections of three patients that were associated with exposure to an octenidine mouthwash solution (MWS) were detected by Becker et al. [1]. The outbreak was reported to the Robert Koch Institute (RKI) and a nation-wide surveillance for BCC infections/colonisations associated to mouthwash exposure was implemented with parallel collection of isolates at RKI and the National Reference Center for Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria.

**Methods:** All isolates were typed by SpeI-macrorestriction and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) in three German institutions. Furthermore, whole genome sequencing (WGS) and downstream bioinformatics analyses were carried out.

**Results:** We investigated 40 BCC isolates from intensive care patients and MWS of six German hospitals (isolated March–December 2018). PFGE and WGS analysis revealed that outbreaks in four hospitals were most likely due to exposure to contaminated octenidine mouthwash solutions of different batches. Analysis of the *recA* sequences identified *B. arboris* and *B. cepacia* as the causative species. In order to eliminate the source for further BCC infections, the entire product line was recalled immediately.

**Discussion:** Species of the BCC have ubiquitously been found in the environment. Members of BCC have frequently been reported as cause of nosocomial infections in critically ill patients and colonization and infections of patients with cystic fibrosis. Our analysis revealed *B. arboris* and *B. cepacia* as contaminating species of MWS bottles and subsequent colonisation and infection of patients in several hospitals despite a voluntary recall of the product in August 2018. Due to their extraordinary ability to thrive under versatile and harsh environmental conditions, medical products should be considered as a potential source when BCC species are detected among patients without typical risk factors. Processes of this medical product recall and quality control should be analysed and optimised.

#### References

1. Becker SL, Berger FK, Feldner SK, Karlova I, Haber M, Mellmann A, Schäfers HJ, Gärtner B. Outbreak of *Burkholderia cepacia complex* infections associated with contaminated octenidine mouthwash solution, Germany, August to September 2018. *Euro Surveill.* 2018 Oct;23(42). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.42.1800540

Please cite as: Bender JK, Haller S, Hogardt M, Hunfeld KP, Thürmer A, Werner M, Kunz B, Eisenberger D, Pfennigwerth N, Pfeiffer Y, Kempf VAJ, Werner G, Eckmanns T. *Burkholderia cepacia complex* infections caused by contaminated mouthwash solutions in German hospitals in 2018. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs09.

DOI: 10.3205/19bhs09, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs096

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs09.shtml>

## Fixe Betalaktam/Tazobactam Kombinationen – Ein Fall für die kontinuierliche Gabe?

Christoph Dorn<sup>1</sup>, Alexander Kratzer<sup>2</sup>, Frieder Kees<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Pharmazie, Universität Regensburg

<sup>2</sup>Apotheke des Universitätsklinikums Regensburg

<sup>3</sup>Lehrstuhl für Pharmakologie, Universität Regensburg

Bei fixen Kombinationen von Arzneistoffen sollen aus pharmakologischer Sicht beide Kombinationspartner eine ähnliche Pharmakokinetik aufweisen. Tazobactam ist als fixe Kombination mit Piperacillin und seit wenigen Jahren auch mit Ceftolozan im Handel. Während Piperacillin mit ca. 1 Stunde eine vergleichbare Halbwertszeit (HWZ) wie Tazobactam hat, ist die HWZ von Ceftolozan mit ca. 3 Stunden dreifach länger [1]. Beide Kombinationen werden grundsätzlich dreimal täglich dosiert, was im Hinblick auf die Optimierung von  $fT > MHK$  einen Vorteil für Ceftolozan bedeutet. Analog dazu wurde für Tazobactam die Zeit über einer Schwellenkonzentration (Threshold) als PK/PD-Parameter ( $fT > C_T$ ) vorgeschlagen [2], [3]. Da bei Betalaktamen die verlängerte oder kontinuierliche Infusion zur Optimierung von  $fT > MHK$  vorgeschlagen wird, war es naheliegend, die Auswirkung der kontinuierlichen Gabe auf  $fT > MHK$  bzw.  $fT > C_T$  zu berechnen. Hierzu simulierten wir den Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf von Ceftolozan/Tazobactam und zum Vergleich von Piperacillin/Tazobactam für einen theoretischen Patienten mit mittleren pharmakokinetischen Parametern. Bei dreimal täglicher Gabe von Standarddosierungen kommt es keimabhängig zu Unterschreitungen der Threshold-Konzentrationen. Die möglichen Auswirkungen einer „Inhibitorlücke“ *in vivo* werden bei *in vitro* Empfindlichkeitstestungen nicht berücksichtigt, weil hier fixe und hohe Tazobactam-Konzentrationen eingesetzt werden. Die Simulation hat gezeigt, dass bei kontinuierlicher Applikation von Standarddosierungen die Konzentrationen sowohl des Betalaktams als auch des Tazobactams sicherer über den angestrebten MHKs bzw. Threshold-Konzentrationen bleiben. Zudem ermöglicht die kontinuierliche Applikation eine einfache und wirtschaftliche Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die für die kontinuierliche Applikation notwendige Stabilität der Zerbaxa®-Infusionslösung unter Routinebedingungen ist bis 24 Stunden nachgewiesen [4].

### Literatur

1. MSD Sharp & Dohme. Zerbaxa® Fachinformation. Stand März 2019.
2. VanScoy B, Mendes RE, Nicasio AM, Castanheira M, Bulik CC, Okusanya OO, Bhavnani SM, Forrest A, Jones RN, Friedrich LV, Steenbergen JN, Ambrose PG. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jun;57(6):2809-14. DOI: 10.1128/AAC.02513-12
3. Nicasio AM, VanScoy BD, Mendes RE, Castanheira M, Bulik CC, Okusanya OO, Bhavnani SM, Forrest A, Jones RN, Friedrich LV, Steenbergen JN, Ambrose PG. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an In Vitro Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Mar 25;60(4):2075-80. DOI: 10.1128/AAC.02747-15
4. Kratzer A, Rothe U, Dorn C. Stabilität von Ceftolozan/Tazobactam in Infusionslösung für die verlängerte oder kontinuierliche Applikation. *Krankenhauspharmazie.* 2019;40 (im Druck).

Bitte zitieren als: Dorn C, Kratzer A, Kees F. Fixe Betalaktam/Tazobactam Kombinationen – Ein Fall für die kontinuierliche Gabe? In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs10. DOI: 10.3205/19bhs10, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs107

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs10.shtml>

## Vergleich der Screeningwerte zur Carbapenemasedetektion nach EUCAST und des Nationalen Referenzzentrums für multiresistente gramnegative Erreger

Anna Goer, Niels Pfennigwerth, Sören Gatermann  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum

**Einleitung:** Carbapenemasen bedingen bei *Enterobacterales* nicht immer eine Erhöhung der MHK bzw. eine Verringerung des Hemmhofs in den resistenten Bereich. Zudem gibt es andere Mechanismen die eine Carbapenemresistenz verursachen können. Aufgrund der derzeitigen niedrigen Prävalenz von Carbapenemasen kann nicht jedes auffällige Isolat untersucht werden. Verlässliche Screeninggrenzwerte werden daher benötigt. Die EUCAST screening cut-offs zur Carbapenemasedetektion [1] und die Einsendekriterien des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger (NRZ) [2] bieten zwei stellenweise sehr unterschiedliche Herangehensweisen dar.

**Methoden:** Es wurden 189 Isolate von *Enterobacterales* aus Einsendungen an das Institut für Medizinische Laboratoriumsdiagnostik Bochum untersucht. Die Speziesidentifizierung erfolgte mittels MALDI-TOF, die Resistenzbestimmung mittels Agardiffusion. Isolate, die die EUCAST screening cut-offs oder die Einsendekriterien des NRZ erfüllten, wurden am NRZ mittels phäno- und genotypischer Verfahren auf Carbapenemasen hin untersucht.

**Ergebnis:** 4,2% (n=8) der untersuchten Isolate erfüllten die Kriterien des NRZ zur Carbapenemase-Detektion, 6,87% (n=13) Isolate die EUCAST-screening cut-offs. Es lag ein Carbapenemase-positives Isolat (OXA-181 *E. coli*) vor. Die Sensitivität entsprach 100% für beide Screeningmethoden. Die Untersuchungskriterien des NRZ erreichten eine Spezifität von 96%, die des EUCAST 93,6%. Ein Screening mit Meropenem (nach EUCAST <25 mm) ergab 5 auffällige Isolate. Dies entspricht einer Spezifität von 97,8%.

50–75% der falsch positiven Isolate waren *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* oder *Klebsiella aerogenes*. Der Anteil dieser Spezies am untersuchten Kollektiv beläuft sich nur auf 11,6%.

**Zusammenfassung:** Die Screeningmethoden des NRZ und des EUCAST sind in der Spezifität miteinander vergleichbar. Jedoch stellt die mangelnde Spezifität von Ertapenem bei *Enterobacter*, *Citrobacter* und *Klebsiella aerogenes* für beide Herangehensweisen eine Herausforderung dar. Die Spezifität der EUCAST Screeningmethodik kann durch isolierte Beachtung von Meropenem-Hemmhöfen <25 mm, bei dieser Erregergruppe, verbessert werden. Eine Strategie könnte die Verwendung speziesspezifischer Kriterien sein, vergleichbar mit den NRZ-Einsendekriterien.

### Literatur

1. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms. v2.0 July 2017. 2017-07-11. Verfügbar unter: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf)
2. NRZ für gramnegative Krankenhauserreger Abteilung für Medizinische Mikrobiologie. Untersuchung auf Carbapenemasen im NRZ. [Letzte Änderung 01.03.2019]. Verfügbar unter: [http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum\\_nrz\\_carbapenemase-detektion.html](http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/leistungsspektrum_nrz_carbapenemase-detektion.html)

Bitte zitieren als: Goer A, Pfennigwerth N, Gatermann S. Vergleich der Screeningwerte zur Carbapenemasedetektion nach EUCAST und des Nationalen Referenzzentrums für multiresistente gramnegative Erreger. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs11.

DOI: 10.3205/19bhs11, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs118

Dieser Artikel ist frei verfügbar unter <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs11.shtml>

## Comparison of Vitek 2, three different gradient strip tests and broth microdilution in detecting vanB-positive *Enterococcus faecium* isolates with low vancomycin MICs

Ingo Klare<sup>1</sup>, Jennifer K. Bender<sup>1</sup>, Carola Fleige<sup>1</sup>, Nancy Kriebel<sup>1</sup>, Axel Hamprecht<sup>2</sup>, Sören Gatermann<sup>3</sup>, Guido Werner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci (NRC), Division Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances

<sup>2</sup>Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, Cologne, Germany and DZIF (German Centre for Infection Research), partner site Bonn-Cologne, Germany

<sup>3</sup>Department of Medical Microbiology, Institute for Medical Microbiology and Hygiene, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany

**Objectives:** EUCAST issued a warning regarding less reliable gradient strip tests for confirming vancomycin resistance in enterococci. We aimed at comparing performance of various diagnostic standard and confirmatory tests to identify and determine *vanB*-type vancomycin resistance in the most reliable manner.

**Methods:** We established a strain collection of *vanB*-positive *E. faecium* isolates (n=80) which became noticeable by low level vancomycin MICs in previous standard diagnostic assays. We compared the performance of bioMerieux's Vitek 2, of broth microdilution and of three different gradient strip test providers (Oxoid, Liofilchem, bioMerieux). For the latter we compared the standard procedure vs. the "macromethod".

**Results:** Vitek 2 identified 76% of *vanB*-VRE. Using broth microdilution only 60% of *vanB*-VRE were correctly diagnosed. Results of the three gradient strip tests were similar and lead to a sensitivity of 35–41% only. Using the "macromethod" substantially improved performance of all strip tests leading to a maximum/best performance after 48h readout by reaching a sensitivity of 88–96%.

**Conclusions:** We recommend specifying the EUCAST warning for gradient strip tests to especially demand the "macromethod" and suggest a prolonged incubation time of up to 48h and a second readout.

The study was performed under the auspices of the Section Basics of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy.

Please cite as: Klare I, Bender JK, Fleige C, Kriebel N, Hamprecht A, Gatermann S, Werner G. Comparison of Vitek 2, three different gradient strip tests and broth microdilution in detecting vanB-positive *Enterococcus faecium* isolates with low vancomycin MICs. In: Bad Honnef-Symposium 2019. Bonn, 29.-30.04.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. Doc19bhs12.

DOI: 10.3205/19bhs12, URN: urn:nbn:de:0183-19bhs128

This article is freely available from <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2019/19bhs12.shtml>

## Autorenindex

(Die Zahlen beziehen sich auf die Abstractnummern.)

<i>Bender, Jennifer K.</i>	09, 12
<i>Brenner, Thorsten</i>	06
<i>Buetti, Niccolò</i>	03
<i>Dorn, Christoph</i>	10
<i>Eckermann, Christian</i>	01
<i>Eckmanns, Tim</i>	09
<i>Eisenberger, David</i>	09
<i>Fleige, Carola</i>	12
<i>Gatermann, Sören</i>	11, 12
<i>Goer, Anna</i>	11
<i>Grundmann, Hajo</i>	04
<i>Haller, Sebastian</i>	09
<i>Hamprecht, Axel</i>	12
<i>Hogardt, Michael</i>	09
<i>Hunfeld, Klaus-Peter</i>	09
<i>Kees, Frieder</i>	10
<i>Kempf, Volkhard A. J.</i>	09
<i>Klare, Ingo</i>	12
<i>Kratzer, Alexander</i>	10
<i>Kriebel, Nancy</i>	12
<i>Kunz, Bernd</i>	09
<i>Marschall, Jonas</i>	03
<i>Nowak, Hartmuth</i>	05
<i>Pfeiffer, Yvonne</i>	09
<i>Pfennigwerth, Niels</i>	09, 11
<i>Thürmer, Andrea</i>	09
<i>Tümmeler, Burkhard</i>	02
<i>Wagenlehner, F. M. E.</i>	07
<i>Wendt, Constance</i>	08
<i>Werner, Guido</i>	09, 12
<i>Werner, Markus</i>	09