

Infektionsmedizinische und chirurgische Herausforderungen durch Carbapenem-resistente bakterielle Erreger bei der Versorgung Kriegsverletzter aus der Ukraine

Einleitung

Am Universitätsklinikum Leipzig (UKL) wird seit 2012 ein risikoadaptiertes Screening auf multiresistente Erreger (MRE) durchgeführt.¹ Anlass für die Einführung umfassender Screening-Maßnahmen gab ein prolongiertes Ausbruchsgeschehen in den Jahren 2010 bis 2013 durch einen KPC-2-bildenden *Klebsiella-pneumoniae*-Stamm (Sequenztyp ST258), der durch Verlegung/Repatriierung eines beatmungspflichtigen Patienten aus Rhodos, Griechenland „importiert“ worden war.^{2,3} Zu den Einschlusskriterien des risikoadaptierten Screenings gehören am UKL unter anderem die Übernahme aus einer anderen medizinischen Versorgungseinrichtung oder die Herkunft/Reiserückkehr aus einem Land mit hohem Risiko für die Verbreitung von MRE.⁴

Zivile Opfer der kriegerischen Auseinandersetzungen in der Ukraine müssen aufgrund der Überlastung des lokalen Gesundheitssystems zunehmend in anderen Ländern medizinisch versorgt werden und werden unter anderem via „Kleeblattkonzept“⁵ im Rahmen der europäischen Hilfe nach Deutschland ausgeflogen. Die chirurgischen Herausforderungen durch die Übernahme Kriegsverletzter werden durch das hohe Risiko schwerwiegender Wundinfektionen durch MRE und ausgedehnte Knochendefekte weiter verkompliziert. Das Risiko für derartige Infektionen wird bei Übernahme der Patientinnen und Patienten aus ukrainischen Militärkrankenhäusern als hoch beschrieben.⁶ Ursache hierfür ist neben Hygienedefiziten vor allem ein sehr breiter, kalkulierter Antibiotikaeinsatz bei zeitgleich offener Wundbehandlung. Dabei entsteht ein hoher Selektionsdruck auf bakterielle Pathogene mit sekundären, multiresistenten tiefen Infektionen.

Ziel dieses Berichtes ist es, Aufmerksamkeit für die Komplexität der Versorgung kriegsverletzter und anderer Patientinnen und Patienten aus der Ukraine und die damit einhergehenden Infektions- und Re-

sistenzprobleme zu schaffen, die am UKL gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen zu teilen sowie die Notwendigkeit eines interdisziplinären und -professionellen Managements hervorzuheben.

Methoden

Dargestellt werden mikrobiologische und klinische Daten ausgewählter erwachsener Patientinnen aus der Ukraine, die seit April 2022 zur medizinischen Versorgung im UKL aufgenommen wurden. In die retrospektive Datenanalyse wurden alle mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse mit Nachweis multiresistenter Isolate einbezogen.

Die am UKL seit dem Jahr 2012 etablierten mikrobiologischen Screening-Kriterien galten für alle aus der Ukraine übernommenen Patientinnen und Patienten. Aufgrund der Erfahrungen von 2010 erfolgte die Übernahme dieser Personen geplant außerhalb unserer Notfallstrukturen in Einzelzimmer auf unsere Station für septische Chirurgie. Das Screening umfasste Nasen-/Rachenabstriche zum Nachweis von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) sowie Rektalabstriche zum Nachweis multiresistenter gramnegativer Bakterien (MRGN). Zum Erregernachweis wurden sowohl kulturelle Verfahren unter Einsatz chromogener Medien (CHROMagar MRSA, CHROMagar ESBL und CHROMagar mSuperCARBA) als auch spezifische molekularbiologische Methoden verwendet (MRSA-PCR und Multiplex-Carbapenemase-PCR). Damit können Gene des Typs *mecA* (MRSA) sowie Gene der Typen *blaVIM*, *blaNDM-1*, *blaKPC*, *blaOXA-48*, *blaGES* und *blaIMP* (gramnegative Erregerspezies) detektiert werden. Die Speziesidentifikation erfolgte mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie. Für die antimikrobielle Resistenztestung wurde das Mikrobouillon-Dilutionsverfahren nach ISO 20776-1 angewandt, die nachfolgende Bewertung der Ergebnisse folgte den aktuellen Empfeh-

lungen des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).⁷ Zusätzlich erfolgte eine antimikrobielle Synergietestung für Isolate mit eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten mittels Epsilon-Test (E-Test) im Kreuzverfahren. Dabei werden zwei Antibiotika allein und in Kombination gegenüber einem Bakterienstamm getestet. Die ermittelten Werte führen dann über folgende Gleichung zu einem fraktionellen hemmenden Konzentrationsindex (FHK):

$$\text{FHK Index} = \frac{\text{MHK Antibiotikum A in Kombination}}{\text{MHK Antibiotikum A allein}} + \frac{\text{MHK Antibiotikum B in Kombination}}{\text{MHK Antibiotikum B allein}}$$

MHK = minimale Hemmkonzentration

Ein Index von $\leq 0,5$ zeigt *in vitro* eine Synergie an, $0,5-1$ gilt als additiv, $1-4$ indifferent und Werte > 4 gelten als antagonistisch.

In die Auswertung einbezogen wurden alle Erstnachweise multiresistenter Isolate. Hierbei wurden neben Screening-Abstrichen (gewonnen mittels eSwab) auch alle anderen mikrobiologischen Untersuchungsmaterialien (Blutkulturen, respiratorische Materialien, Punktate, intraoperativ gewonnene Proben, Urinproben) mit klinischer Relevanz betrachtet. Wiederholte Erregernachweise in gleicher Lokalisation wurden als Duplikate für die weitere Analyse ausgeschlossen. Zur Beurteilung des klinischen Verlaufes wurden die analogen und digitalen Patientenakten sowie ärztliche Verlegungsbriefe aus der Ukraine herangezogen. Erfasst und ausgewertet wurden die Daten mit Hilfe der Software-Anwendungen LabCentre, MS Excel 2019 und SPSS.

Die Datenerhebung mit retrospektiver Analyse wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig genehmigt (Registernummer 231/22-ek).

Ergebnisse

Fünf Patientinnen (Altersmedian 43 Jahre [Bereich 21–79]), die im Zeitraum 13.04. bis 16.06.2022 am UKL behandelt wurden, gingen in die Analyse ein. Herkunfts- bzw. Behandlungsorte in der Ukraine waren Kiew, Lwiw (Lemberg), Mariupol und Char-

kiw. Die medizinische Dokumentation der Vorbehandlungen war aufgrund der aktuellen Kriegssituation in der Ukraine äußerst lückenhaft. Die behandelten Krankheitsbilder umfassten Ulzerationen der Unterschenkel mit feuchter Gangrän bei chronisch-venöser Insuffizienz, Sepsis, komplexe Verletzungen nach Granatexplosion, Stumpfinfektionen mit Osteomyelitis nach traumatischer Unterschenkel- bzw. Oberschenkelamputation, Wundheilungsstörungen, infizierte Schussverletzungen und Explosionsverletzungen mit infizierten Defektwunden. Zudem lag bei einer Patientin ein hepatisch metastasiertes Rektumkarzinom (Erstdiagnose 2021) im UICC-Stadium IV mit tumorbedingter Cholangitis vor (s. Tab. 1).

Insgesamt konnten in den mikrobiologischen Untersuchungen der im Screening sowie invasiv gewonnenen Materialien der Patientinnen Extended-Spectrum Beta-Laktamase-(ESBL)-bildende Enterobakterien, Vancomycin-resistente-Enterokokken (VRE), multiresistente Non-Fermenter (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*) und sechs verschiedene Carbapenemase-Gene tragende Erregerspezies identifiziert werden (s. Tab. 2). Die nachgewiesenen Carbapenemase-Gene umfassten *bla*NDM-1, *bla*OXA-48-like, *bla*KPC und *bla*IMP. Innerhalb der verschiedenen Erregerspezies und Materialien wurden *bla*NDM-1 und *bla*OXA-48-like am häufigsten detektiert. Neben einer intestinalen Kolonisation konnten Carbapenemase-bildende Erregerspezies am häufigsten aus Wundabstrichen bzw. zugehörigen intraoperativen Materialien gewonnen werden. In zwei Fällen wurden bakteriämische Verläufe (Patientin #1, KPC-bildende *Klebsiella pneumoniae*; Patientin #5, OXA-48-like bildende *Escherichia coli*) verzeichnet.

Details der Resistenztestung sowie der antimikrobiellen Synergietestung finden sich in Tabelle 3 und Tabelle 4. Aufgrund invasiver, schwerer Infektionen durch Carbapenemase-bildende Enterobakterien bzw. Non-Fermenter (schwere Weichgewebeeinfektionen, Osteomyelitis, Sepsis) wurde der Einsatz von Reserveantibiotika notwendig (z. B. Colistin, Gentamicin, Cefiderocol, Ceftazidim/Avibactam). Unter diesen Behandlungen kam es teilweise zum Auftreten von Sekundärresistenzen (Colistin, Cefiderocol). Im Fall von Patientin #3 konnte trotz Nachweis anti-

Pat.-ID	#1	#2	#3	#4	#5
Alter, Geschlecht	60, W	21, W	43, W	79, W	37, W
Aufnahme am UKL	23.04.2022	08.05.2022	28.04.2022	28.04.2022	13.04.2022
Behandlungsgrund	Ulzerationen beider US mit feuchter Gangrän bei chronisch-venöser Insuffizienz, Verdacht auf Sepsis	IIIa° offene infizierte Femurschaftfraktur links (AO32C3.3c), oberflächlich infizierter US-Stumpf rechts, II° offene Fraktur Os Metacarpale rechts mit subtotaler Amputation D III im Grundglied nach Granatexplosion	Infizierter Amputationsstumpf OS rechts nach Sprengtrauma	II° offene subtrochanteräre Femurfraktur rechts (AO32 B3a), IIIa° offene distale Femurfraktur links (AO33B2), Defektwunde proximaler US	Progredientes, hepatisch metastasiertes Rektumkarzinom, UICC-Stadium IV (ED 06/2021) Cholangitis mit Sepsis
Vorbehandlung in der Ukraine	Unbekannt	US-Amputation rechts, Fixateur externe und offene Wundbehandlung Femur links, Fingermittegliedamputation Dig. III rechts; multiple antibiotische Therapien, u. a. mit Meropenem und Linezolid	OS-Amputation rechts mit primärem Wundverschluss bei drohender Sepsis nach initialem Erhaltungsversuch	Débridement und Anlage Fixateur externe am Femur, sekundäre Wundheilung proximaler Femur, Amputation End- und Mittelphalanx Dig. III	Tiefe anteriore Rektumresektion und atypische Resektion von Lebermetastasen 01/2022, Drainageeinlage bei postoperativem Biliom, empirische antibiotische Therapie bei Cholangitis 02/2022
Mikrobiologische Vorbefunde aus der Ukraine	Keine	Keine	Nachweis von <i>Klebsiella pneumoniae</i> (4MRGN) im Wundabstrich	Keine	Keine
Chirurgische Therapie am UKL	Wunddébridement, Nekrektomie und VAC-Anlage, OS-Amputation bds., Revision beider OS-Stümpfe mit radikalem Débridement und Spül-VAC-Anlage beidseits	Entfernung des Fixateur externe, radikales Débridement, Spacer-Einlage mit Vancomycin links mit anschließender Femurverkürzung unter Resektion der nekrotischen Femuranteile und Transfixation mittels Monotube, Weichteildébridement Stumpf rechts, konservative Behandlung der Hand	Wiederholte Stumpfrevisionen mit radikalem Débridement, Femurverkürzung, Spül-VAC-Therapie, Wundverschluss nach Infektsanierung	Wunddébridement, Entfernung Fixateur externe, rechts und links am Femur Wundverschluss, VAC-Anlage Defektwunde am US	Portexplantation wegen Portinfektion (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)
Antimikrobielle Therapie am UKL	Ampicillin, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Clindamycin, Linezolid, Colistin, Gentamicin	Ampicillin, Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Colistin, Gentamicin, Linezolid, Daptomycin	Vancomycin, Colistin, Linezolid, Cefiderocol	Ampicillin, Meropenem, Cefiderocol, Colistin, Gentamicin, Linezolid	Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Linezolid, Colistin, Ceftazidim/Avibactam
Stationäre Behandlungsdauer	26 Tage	101 Tage	85 Tage	42 Tage	46 Tage
Wichtige Komplikationen	Septischer Schock mit Multiorganversagen	Arzneimittlexanthem nach Gabe von Ampicillin, Leukopenie unter Therapie mit Linezolid	Keine	Septischer Schock mit Multiorganversagen	Keine
Klinisches Outcome	Verstorben	Wundinfektion ausgeheilt, ambulante Weiterbehandlung	Wundinfektion ausgeheilt; Verlegung in AHB	Verstorben	Sepsis ausgeheilt, Fortführung der Chemotherapie

Tab. 1 | Klinische Daten der am Universitätsklinikum Leipzig (UKL) behandelten ukrainischen Patientinnen

AHB = Anschlussheilbehandlung; AO = Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen; OS = Oberschenkel; US = Unterschenkel; VAC = Vacuum Assisted Closure; W = weiblich

Pat.-ID	Rektalabstrich (MRGN-/VRE-Screening)	Andere Untersuchungsmaterialien
#1	<i>Escherichia coli</i> ESBL	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC ¹
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4MRGN ^{2,4}
#2	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	<i>Escherichia coli</i> ESBL ²
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1 ²
	–	<i>Escherichia coli</i> NDM-1 ²
	–	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1 ^{2,4}
#3	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN ²
	<i>Enterococcus faecium</i> VRE	<i>Enterococcus faecium</i> VRE ²
	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	<i>Klebsiella aerogenes</i> NDM-1/OXA-48 like ²
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48 like	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48 like ²
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	<i>Proteus mirabilis</i> ESBL ²
	<i>Proteus mirabilis</i> ESBL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IMP ²
#4	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	<i>Acinetobacter baumannii</i> NDM-1 ²
	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN ^{2,3}
	<i>Enterococcus faecium</i> VRE	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1 ²
	<i>Escherichia coli</i> OXA-48 like	<i>Enterococcus faecium</i> VRE ¹
	<i>Escherichia coli</i> ESBL	<i>Escherichia coli</i> NDM-1 ⁴
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48 like	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1 ²
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL ^{1,2,3,4}
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	–
#5	<i>Klebsiella aerogenes</i> OXA-48 like	<i>Escherichia coli</i> OXA-48 like ^{1,2}
	–	<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48 like ²

Tab. 2 | Übersicht der in verschiedenen Untersuchungsmaterialien bei den Patientinnen nachgewiesenen multiresistenten Erregerspezies

ESBL = Extended-Spectrum Beta-Laktamase; IMP = Imipenemase; KPC = *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; MRGN = multiresistente gramnegative Bakterien; NDM-1 = New-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase-1; OXA-48 like = Oxacillinase-48 like Carbapenemase; VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

1 Blutkultur; 2 invasiv gewonnenes Material/Wundabstrich; 3 Trachealsekret; 4 Urinkultur

biologisch nicht mehr suffizient behandelbarer Erreger mittels radikalem Débridement und lokaler antiseptischer Spülung auch ohne systemische Antibiotikatherapie eine Ausheilung der komplizierten Haut-/Weichgewebsinfektion erreicht werden. Die Patientinnen #1 und #4 verstarben trotz optimaler Intensivtherapie infolge einer schweren unkontrollierbaren Infektion im septischen Schock.

Diskussion

Bakterielle Erreger, die Infektionen bei Patientinnen und Patienten verursachten, die während des militärischen Konflikts in der Ostukraine in den Jahren 2014 bis 2020 in ukrainischen Militärkrankenhäusern behandelt wurden, wiesen nach bislang publizierten Daten überwiegend multiresistente Phänotypen auf.⁶ Dies ließ sich in unserer Untersuchung

bei ab April 2022 aus der Ukraine zur weiteren Behandlung an das UKL verlegten Patientinnen mittels Antibiotika-Empfindlichkeitstests und molekularbiologischem Nachweis von Carbapenemase-Genen bestätigen. Neben vorbestehend hohen Resistenzraten in der Ukraine tragen aus dem Konflikt resultierende Wundinfektionen mit offener Wundbehandlung bei schlechter Krankenhaushygiene bzw. mangelhafter Hygiene bei der Wundversorgung in Verbindung mit ungezielten Breitspektrum-Antibiotikatherapien (Selektionsdruck) zur Entstehung und Verbreitung von Resistenzen bei. Dies tritt insbesondere in Militärkrankenhäusern auf,⁶ doch auch in ukrainischen Zivilkrankenhäusern ist mit einer deutlich höheren Rate an MRE im Vergleich zu Deutschland und vielen anderen europäischen Ländern zu rechnen.⁸ Die notwendigen Verlegungen kritisch kranker Patientinnen und Patien-

Pat.	Material	Erregerspezies	CAZ	AZT	PIP	IMP	MER	CAA	FDC	CIP	GEN	COL	TIG
#1	BK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R 0,25	S 0,5	0,5
	U	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4MRGN	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R 32	-	R >4	R >8	S 2	>8
	OP	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4MRGN	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R 16	S 1	R >4	R >8	S 2	>8
#2	WA	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R 8	R >16	R >32	0,5	R >4	R >8	S 0,5	0,25
	WA	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R 4	R >16	R >32	1	0,5	R >8	S 0,25	0,12
	U	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	256	R >4	R 0,5	S 0,5	0,5
#3	OP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R >8	S 0,25	0,5
	WA	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R 16	0,25	R >4	R >8	S 0,5	0,25
	OP	<i>Klebsiella aerogenes</i> NDM-1/OXA-48	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R >8	R >8	0,12
#4	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	256	R >4	R >8	S 0,25	0,12
	OP	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R >8	R 0,1	0,25
	WA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IMP	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	0,5	R >4	R >8	S 1	>8
#5	PT	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	4	R >4	R >8	R >8	1
	TS	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R >8	R >8	1
	WA	<i>Acinetobacter baumannii</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R 32	0,25	R >4	R >8	S 0,5	0,25
#5	OP	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R 0,5	S 0,25	0,12
	U	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R >16	R >16	R >32	-	R >4	R >8	S 0,25	0,12
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	>32	R >16	R >64	R 2	R >16	R >32	16	R >4	R 0,25	S 0,25	0,12
#5	BK	<i>Escherichia coli</i> OXA-48	>32	R >16	R >64	R 1	R >16	S 1	S 0,25	R >4	R 0,25	S 0,25	0,12
	P	<i>Escherichia coli</i> OXA-48	>32	R >16	R >64	R 1	R >16	S 2	-	R >4	R 0,25	S 0,25	0,12
	P	<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48	32	R >16	R >64	R 4	R >16	S 1	-	R >4	R >8	S 0,25	0,25

Tab. 3 | Ergebnisse der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung mit Angabe der minimalen Hemmkonzentration (MHK, in mg/l); als „S“ („sensibel bei normaler Exposition“; dunkelblau markiert), „I“ („sensibel bei erhöhter Exposition“) und „R“ („resistent“) nach EUCAST-Kriterien bewertet. Für Tigecyclin sind die Grenzwerte nur für *Escherichia coli* definiert

BK = Blutkultur; OP = intraoperatives Material; P = Punktat; TS = Trachealsekret; U = Urin; WA = Wundabstrich. CAZ = Cefazidim; AZT = Aztreonam; PIP = Piperacillin; IMP = Imipenem/Cilastatin; MER = Meropenem; CAA = Ceftazidim/Avibactam; FDC = Cefiderocol; CIP = Ciprofloxacin; GEN = Gentamicin; COL = Colistin; TIG = Tigecyclin

Pat.-ID	Material	Erregernachweis	Synergietestung		FHK
			Substanz 1	Substanz 2	
#2	WA	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,37
	WA	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	Colistin	Meropenem	1,03
	WA	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,03
	WA	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	Colistin	Meropenem	1,01
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,6
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1	Colistin	Meropenem	0,51
#3	OP	<i>Klebsiella aerogenes</i> NDM-1/OXA-48 like	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,02
	OP	<i>Klebsiella aerogenes</i> NDM-1/OXA-48 like	Colistin	Imipenem	2
	OP	<i>Klebsiella aerogenes</i> NDM-1/OXA-48 like	Colistin	Meropenem	0,31
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48 like	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,5
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48 like	Colistin	Imipenem	>2
	WA	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NDM-1/OXA-48 like	Colistin	Meropenem	8
#4	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,38
	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Colistin	Aztreonam	1,5
	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Ceftazidim/Avibactam	Colistin	0,31
	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Ertapenem	Meropenem	2
	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Rifampicin	Meropenem	1,37
	P	<i>Acinetobacter baumannii</i> 4MRGN	Vancomycin	Meropenem	2
	S	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,5
	S	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	Colistin	Imipenem	6,25
	S	<i>Enterobacter cloacae</i> NDM-1	Colistin	Meropenem	0,62
	U	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	Ceftazidim/Avibactam	Aztreonam	0,31
	U	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	Colistin	Imipenem	8
	U	<i>Escherichia coli</i> NDM-1	Colistin	Meropenem	8

Tab. 4 | Ergebnisse der antimikrobiellen Synergietestung mit Angabe der fraktionellen hemmenden Konzentration (FHK); Index-Werte $\leq 0,5$ (Synergie anzunehmen) sind dunkelblau markiert

U = Urin; OP = intraoperatives Material; P = Pleurapunktat; WA = Wundabstrich; S = Screening (Rektalabstrich)

ten gehen daher mit einem hohen Risiko der Weiterverbreitung entsprechender MRE in andere Länder einher.

Die Kolonisation dieser häufig schwer kranken Personen mit MRE kann bei bakterieller Translokation zu praktisch kaum noch behandelbaren Infektionen führen, welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Dafür stehen nur sehr wenige, teilweise schlecht verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Der Einsatz dieser Substanzen kann im schlimmsten Falle zum Auftreten von Sekundärresistenzen (*de novo*) führen, wodurch auch letzte Therapieoptionen unwirksam werden. Wund- und Weichgewebeeinfektionen können eventuell auch ohne wirksame systemische antibiotische Therapie mittels optimaler chirurgischer Wundversorgung mit radikalem Débride-

ment, antiseptischer Spülung und lokaler Antibiotikaeinbringung zur Abheilung gebracht werden. Hierbei sind aus unserer Sicht eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und ausgewiesene Expertise in der septischen Chirurgie für ein erfolgreiches Management notwendig. Reguläre Techniken der Frakturstabilisation verbieten sich aufgrund der kritischen Weichgewebe und der komplexen mikrobiologischen Situation bei diesen Patientinnen und Patienten, so dass nahezu ausschließlich externe nicht-invasive Verfahren der Stabilisation (z. B. Fixateur externe, Ilizarov-Fixateur) zur Behandlung zur Verfügung stehen. Zudem empfiehlt es sich, bei diesen Personen die teilweise seit Wochen liegenden Fixateure zu entfernen und die Pin-Stellen zu débridieren („FixEx-Holiday“). Weiterhin sollten die sekundär geheilten Wunden sorgfältig débridiert werden. Bei allen in

diesem Artikel dargestellten Patientinnen ergab sich bei sorgfältiger diagnostischer Aufarbeitung trotz klinischer Wundheilung ein Pathogennachweis. Die radikale septische Chirurgie muss daher simultan mit einer möglichst optimalen antimikrobiellen Therapie einhergehen.

Besonders besorgniserregend ist das auch bei den Patientinnen im UKL unter Therapie mit Colistin und Cefiderocol verzeichnete Auftreten von Sekundärresistenzen, welches zu nahezu panresistenten Isolaten führt. Dabei scheint bei Cefiderocol die Koexpression mehrerer Beta-Laktamasen, oft in Kombination mit Permeabilitätsdefekten, der wichtigste Resistenzmechanismus zu sein.⁹ Das Phänomen der Heteroresistenz ist bei Cefiderocol nach neueren Daten relativ weit verbreitet (insbesondere bei *Acinetobacter baumannii*),¹⁰ aber die genaue klinische Bedeutung ist noch unklar. Allerdings werden zunehmend Fälle von *in vivo* auftretender Cefiderocol-Resistenz berichtet.⁹ Eine kontinuierliche Überwachung der Wirkung von Cefiderocol ist daher wichtig, zumal dieser Wirkstoff für die klinische Praxis noch relativ neu ist und der Erhalt eines breiten Wirkspektrums gerade bei Metallo-Beta-Laktamase-bildenden Erregerstämmen äußerst relevant ist.

Insofern kommt der Surveillance mit risikoadaptiertem Screening auf MRE bei Übernahme zur Behandlung in deutschen Krankenhäusern eine große Bedeutung zu.¹¹ Eine präemptive Isolierung bereits bei Verdacht auf Kolonisation oder Infektion mit MRGN im Einzelzimmer mit eigener Nasszelle ist neben rigoros umgesetzten Basishygienemaßnahmen (insbesondere alkoholische Händedesinfektion) unabdingbar. Eine Kohortenisolierung ist nur bei Patientinnen und Patienten mit einem MRGN derselben Spezies mit gleichem Resistenzmuster möglich. Ein Ende der Isolierung kann nach den aktuell gültigen Maßgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO) erst nach drei negativen Kontrollabstrichen und nur in Absprache mit dem Hygienefachpersonal erfolgen.¹¹

Literatur

- 1 Lübbert C, Lippmann N, Rodloff AC. Hochresistente Enterobakterien: Systematisches Screening ist notwendig. Dtsch Arztebl 2013; 110: 2206-2207
- 2 Ducomble T, Fauchoux S, Helbig U, et al. Large hospital outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. J Hosp Infect 2015; 89: 179-185
- 3 Kaiser T, Finstermeier K, Häntzsch M, et al. Stalking a lethal superbug by whole-genome sequencing and phylogenetics: Influence on unraveling a major hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Am J Infect Control 2018; 46: 54-59
- 4 Kajova M, Khawaja T, Kangas J, et al. Import of multidrug-resistant bacteria from abroad through interhospital transfers, Finland, 2010-2019. Euro Surveill 2021; 26: 2001360
- 5 Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BKK). Was ist das Kleeblattkonzept? Online abgerufen am 11.08.2022 unter https://www.bkk.bund.de/DE/Infothek/Fokusthemen/Corona-Pandemie/Kleeblattkonzept/Was-ist-Kleeblattkonzept/was-ist-kleeblattkonzept_node.html
- 6 Kondratiuk V, Jones BT, Kovalchuk V, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. J Hosp Infect 2021; 112: 69-76
- 7 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints – breakpoints and guidance, Version 12.0. Online abgerufen am 11.08.2022 unter <https://www.eucast.org/>

[fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data)).

- 8 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Online abgerufen am 11.08.2022 unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
- 9 Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics* 2022; 11: 723
- 10 Choby JE, Ozturk T, Satola SW, et al. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 597-598
- 11 Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1311-1354

Autorinnen und Autoren

^{a,b)}Nadine Dietze* | ^{b,c)}Dr. Henning Trawinski* |
^{b,c)}Sebastian G. Schönherr | ^{b,d)}Norman Lippmann |
^{b,d)}Dr. Donald Ranft | ^{e)}Dr. Falk Fichtner |
^{e)}PD Dr. Sven Laudi | ^{f)}Dr. Dmitry Notov |
^{f)}Dr. Andreas Höch | ^{f)}Prof. Dr. Christian Kleber |
^{b,c)}Prof. Dr. Christoph Lübbert

* Geteilte Erstautorenschaft

- ^{a)} Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universitätsklinikum Leipzig
- ^{b)} Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin (ZINF), Universitätsklinikum Leipzig
- ^{c)} Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie; Universitätsklinikum Leipzig
- ^{d)} Krankenhausapotheke, Universitätsklinikum Leipzig
- ^{e)} Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig
- ^{f)} Septische Chirurgie, Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie (OUP); Universitätsklinikum Leipzig

Korrespondenz

Christoph.Luebbert@medizin.uni-leipzig.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Dietze N, Trawinski H, Schönherr SG, Lippmann N, Ranft D, Fichtner F, Laudi S, Notov D, Höch A, Kleber C, Lübbert C: Infektionsmedizinische und chirurgische Herausforderungen durch Carbapenem-resistente bakterielle Erreger bei der Versorgung Kriegsverletzter aus der Ukraine

Epid Bull 2022;36:3-10 | DOI 10.25646/10447

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Christoph Lübbert erhielt in der Vergangenheit Vortragshonorare der Firma Shionogi mit einem Bezug zum Thema „Cefiderocol“. Für den vorliegenden Beitrag besteht kein Interessenkonflikt.

Alle anderen Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.