

Zwischenbericht zur ESPED Studie

Invasive Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) bei Kindern

Einleitung:

Bei Routineabstrichen werden gelegentlich multiresistente bakterielle Infektionserreger (MRE) nachgewiesen. Dies sind Erreger, welche mindestens gegen zwei der Antibiotika resistent sind, die als bakterizide Standardtherapie von Infektionen durch die jeweilige Bakterienspezies vorgesehen sind.

Die wichtigsten MRE sind:

- Methicillin-resistente *S.aureus*, sowohl im Krankenhaus erworbene (hospital acquired) haMRSA als auch ambulant erworbene (community-acquired) caMRSA
- Vancomycin (bzw. Glycopeptid-) resistente Enterokokken (VRE);
- Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) meist aus der Familie der Enterobacteriaceae (z.B. *E.coli*, *Klebsiella* spp.) oder auch sogenannte Non-Fermenter (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*).

Die Häufigkeit invasiver Erkrankungen durch MRE bei stationär behandelten Kindern soll in dieser Erhebung erfasst werden. Systemische Infektionen durch MRE sind nach heutigem Kenntnisstand häufig mit einem schlechteren Therapieansprechen, einer verlängerten Liegedauer, höheren Behandlungskosten und möglicherweise auch mit einer erhöhten Letalität assoziiert. In der Regel ist letzteres weniger durch eine höhere Virulenz multiresistenter Isolate sondern vielmehr durch die initial wirkungslose (inadäquate) Therapie mit Standardantibiotika bedingt, gegen die MRE resistent sind.

MRE sind typische Erreger nosokomialer oder Gesundheitssystem-assoziiertes Infektionen bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren und können direkt oder indirekt von Patient zu Patient übertragen werden. Sie stellen das gesamte Behandlungsteam, die diagnostische Mikrobiologie und das Hygienefachpersonal (Krankenhaushygieniker, Hygienefachkräfte) vor besondere Herausforderungen.

Fragestellungen der Studie sind:

1. Schätzung der Inzidenz invasiver Infektionen (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) durch multiresistente Erreger (MRE).
2. Erfassung der Erregerverteilung in verschiedenen Altersgruppen und bei bestimmten Erkrankungen
3. Erfassung des Schweregrades der Erkrankungen mittels Kriterien wie Dauer der Hospitalisierung, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, Komplikationen und Letalität
4. Erfassung der prädisponierenden Risikofaktoren
5. Erfassung der Häufigkeit von invasiven Infektionen durch MRE bei gescreenten und bei bislang nicht auf MRE gescreenten Kindern

Falldefinition der Studie lautet:

Diagnose einer invasiven Infektion (Blutstrominfektion, ZNS-Infektion, Beatmungspneumonie, Knochen- und Weichteilinfektion) mittels Nachweises von multiresistenten Erregern aus spezifischem Material (Blutkultur, Liquor, Trachealsekret, BAL, Punktat oder Gewebe) bei hospitalisierten Kindern <18 Jahren.

Tabelle 1

Nachweis einer invasiven Infektion durch	Diagnose
Blutkultur	Blutstrominfektion
Liquor	ZNS-Infektion
Trachealsekret, BAL	Beatmungspneumonie
Punktat, Gewebe	Knochen- und

Bisherige Ergebnisse:

Im Zeitraum vom 1.9.2014 bis 30.4.2015 wurden 34 Nachweise einer invasiven Infektion durch MRE gemeldet, 27 Fragebögen (79,4% Rücklaufquote) wurden bislang für diesen Zeitraum an das Studienzentrum zurückgeschickt. Nach bisherigen Erkenntnissen sind 27 Bögen davon auswertbar, neunmal war die Falldefinition nicht erfüllt und 5 Bögen boten einzelne Lücken in dem Meldebogen auf, die aktuell noch telefonisch nachträglich erfragt werden.

Es wurden bislang 3 Neugeborene, 1 Säugling und ansonsten 14 Kinder zwischen 1 und 16 Jahren gemeldet (median 46 Monate). Die Geschlechter waren gleichverteilt (9 Mädchen, 9 Jungen). Die meisten Kinder kamen aus Deutschland (10/18). Insgesamt wurden 6/18 Kinder beatmet, 2/18 Kindern waren Frühgeborene. Eine Grunderkrankung lag bei 10/18 Kindern vor, 10/18 Kinder waren bereits in den letzten 6 Monaten hospitalisiert.

Als Erreger wurden folgende Keime nachgewiesen:

MRSA (7/18), *E. coli* 2 MRGN (2/18), *Klebsiella pneumoniae* 2 MRGN (1/18), *Pseudomonas aeruginosa* 3 MRGN (1/18), *Acinetobacter baumannii* 2 MRGN (2/18), *Acinetobacter lwolfii* 4 MRGN (1/18), *Enterobacter cloacae* 2 MRGN (1/18), *Klebsiella oxytoca* 3 MRGN (2/18), *Enterococcus faecium* VRE (1/18) (Tabelle 2).

Bei zwei Kindern wurden zusätzlich zu MRSA 1-2 weitere Erreger nachgewiesen:

Haemophilus influenzae (1/18; als Koinfektion mit MRSA), *Salmonella typhimurium* und *Morganella morganii* (1/18; als Koinfektion mit MRSA),

Tabelle 2

Erreger	Resistenz Phänotyp	Anzahl (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-Resistenz	7 (38.9%)
<i>Escherichia coli</i>	2 MRGN	2 (11.2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 MRGN	1 (5.5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 MRGN	2 (11.1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 MRGN	1 (5.5%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3 MRGN	2 (11.1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 MRGN	1 (5.5%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4 MRGN	1 (5.5%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Morganella morganii</i>	-	1 (5.5%)*
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin-Resistenz	1 (5.5%)
Gesamt	-	18 Patienten

*Koinfektion mit MRSA

Die meisten Kinder hatten Blutstrominfektionen (12/18), 3/18 Kindern eine Beatmungspneumonie, 7/18 Kindern eine schwere Knochen-/Weichteilinfektion, keines jedoch eine ZNS Infektion. Bei 3/18 konnte bei einer Knochen-/Weichteilinfektion auch der gleiche Erreger in der Blutkultur identifiziert werden. Bei einem Patienten konnte MRSA in der Blutkultur, der BAL und im Knochen-/und Weichteilpunktat identifiziert werden.

Alle Kinder erhielten eine gezielte Antibiotikatherapie zur Behandlung der MRE Infektion. Nur 4/18 Patienten erhielten bereits initial eine Antibiotikatherapie die den MRE erfasst. Ein Patient ist an der Infektion mit dem MRE verstorben. Es handelte sich dabei um ein Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht <1500g (VLBW infant) mit Erregernachweis im Blut (2 MRGN *E.coli*). Bei der Mutter konnte auch ein 2 MRGN *E.coli* nachgewiesen werden.

Eine Vorbesiedlung mit dem gleichen MRE war in 3/18 Patienten anamnestisch bekannt. Bei 10/18 wurde ein Screening auf MRE durchgeführt, meist auf MRSA. Die Eltern waren in 2 Fällen mit dem gleichen MRE kolonisiert (1x MRSA, 1x *E.coli* 2 MRGN).

Bei 10/18 Kindern lagen Risikofaktoren wie das Vorhandensein eines Medical Devices vor wie z.B. ein Tubus, ein ZVK, ein Broviak, eine Magensonde oder eine PEG/PEJ. Bereits 7/18 Kinder wurden in den letzten 3 Monaten mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelt, 3/18 besaßen schlecht heilende Wunden, 2/18 eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, ein Kind urogenitale Auffälligkeiten. Ein Auslandsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 5/12 Kindern vor, ein Krankenhausaufenthalt im Ausland innerhalb der letzten 12 Monate lag bei 4/12 Kindern.

Zusammenfassend zeigen die bisherige Daten eine vielfältiges Erregerspektrum mit zumeist Blutstrominfektionen sowie Knochen-/Weichteilinfektionen. MRSA und MRGN Infektion kamen ähnlich häufig vor, eine VRE Infektion wurde nur einmalig beobachtet. Es zeigen sich bereits erste Hinweise auf relevante Risikofaktoren wie die Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika innerhalb der letzten 3 Monate vor der gemeldeten Erkrankung und das Vorhandensein von Medical Devices. Insgesamt ist die Auswertung aller erhobenen Aspekte jedoch noch teilweise unvollständig. Dies liegt zum Teil daran, dass nicht alle Bögen vollständig ausgefüllt sind. Mit Hilfe eines medizinischen Doktoranden erfolgt aktuell die Eruiierung der fehlenden Informationen.