

# Intensivierte und integrierte genomische Surveillance von antibiotikaresistenten Erregern

Dr. med. Sebastian Haller, MPH



# Fallzahlen Meldepflichtige Erreger 2024 und Todesfälle assoziiert mit Resistenz (2021)

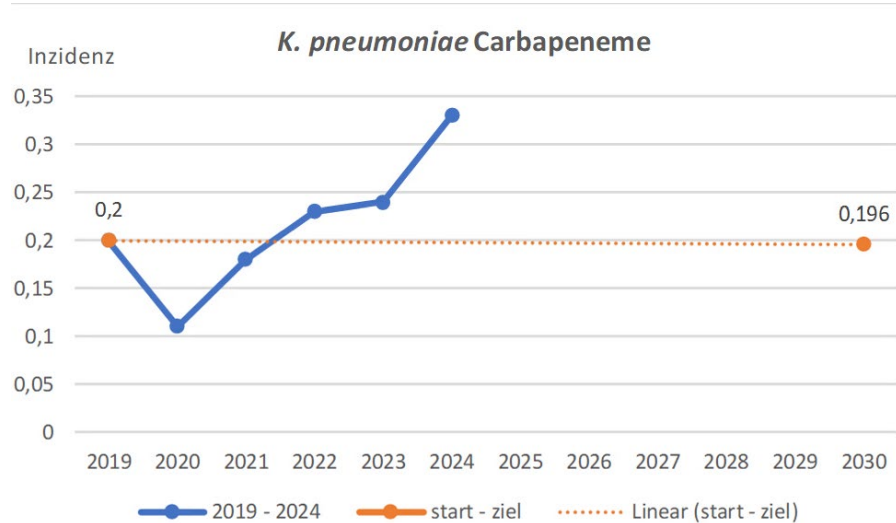
Carbapenem-resistente

|                           | MRSA<br>(BK) | <i>Acinetobacter<br/>baumannii</i> | <i>Klebsiella<br/>pneumoniae</i> | <i>E. coli</i> | <i>Enterobacter<br/>spp.</i> | <i>Citrobacter<br/>spp</i> | <i>Serratia<br/>spp.</i> |
|---------------------------|--------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Melde-<br>fälle<br>2024   | 1.177<br>↓   | 434<br>↓                           | 3.562<br>↓                       | 2.381<br>↓     | 1.489<br>↓                   | 996<br>↓                   | 189<br>↓                 |
| Todes-<br>Fälle<br>(IHME) | 731          | 233                                | 266                              | 862            | 184                          | 72                         | 150                      |



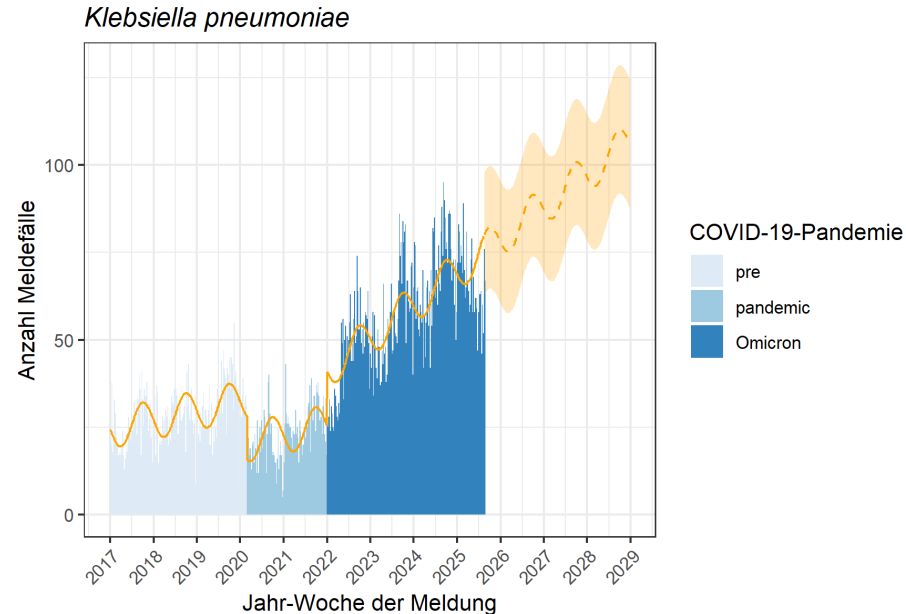
## Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae*

- Ziele aus EU und DART 2030, Inzidenz Blutstrominfektionen Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*

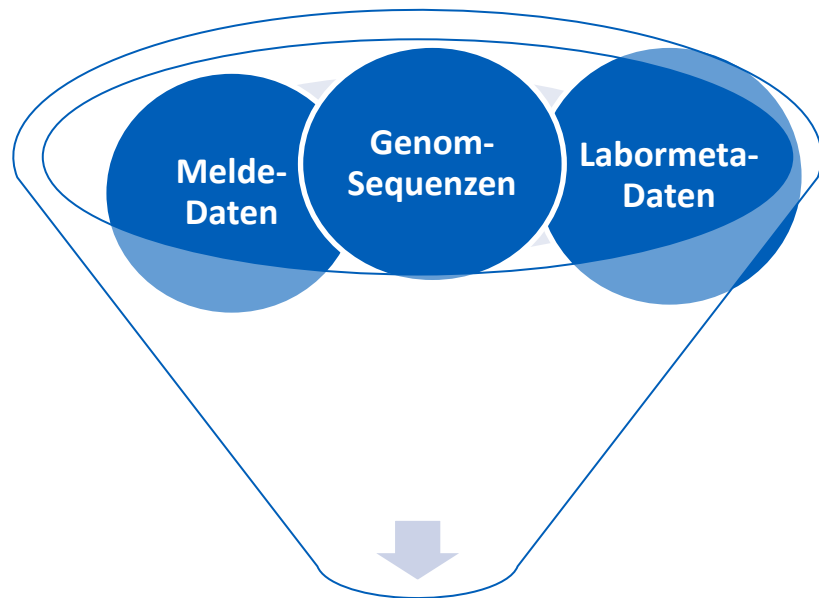


Quelle: ARS

- Meldungen nach §7 IfSG: Vervielfachung prognostiziert



Quelle: Meldedaten



**Integrierte genomische Surveillance  
(IGS)**

- Carbapenemase-produzierende Enterobacterales

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*



## Integrierte genomische Surveillance – Datenverknüpfung und Analyse

1. Drei Datenbanken werden zusammengeführt: Meldefälle mit Sequenzdaten und Labormetadaten
2. Verknüpfung über gemeinsamen Identifikator, wenn kein Identifikator vorliegend: probabilistisches Matching und oder Zuordnung durch Ermittlungen
3. Genomische Cluster mit Meldefällen mit Ausbruchs ID werden gemeinsam mit Ausbruchsmeldefällen zusammengeführt



### Isolate ans NRZ

- Carbapenemase
- Sequenzierung aller
  - CP- *E. coli*
  - CP- *K. pneumoniae*

### Meldepflicht

- CRE/CPE
- Ausbrüche

## Methoden

- Integrierte Genomische Surveillance (IGS) von Carbapenemase-positiven *K. pneumoniae* und *E. coli*
- Sequenzierung
  - Illumina-Ganzgenomsequenzierung
  - Core genome multilocus sequence typing (cgMLST)
  - Bei Bedarf: Longread-Sequenzierung



Integrierte Genomische Surveillance in Deutschland am Beispiel antibiotikaresistenter Erreger



Robert Koch-Institut  
20.7K subscribers

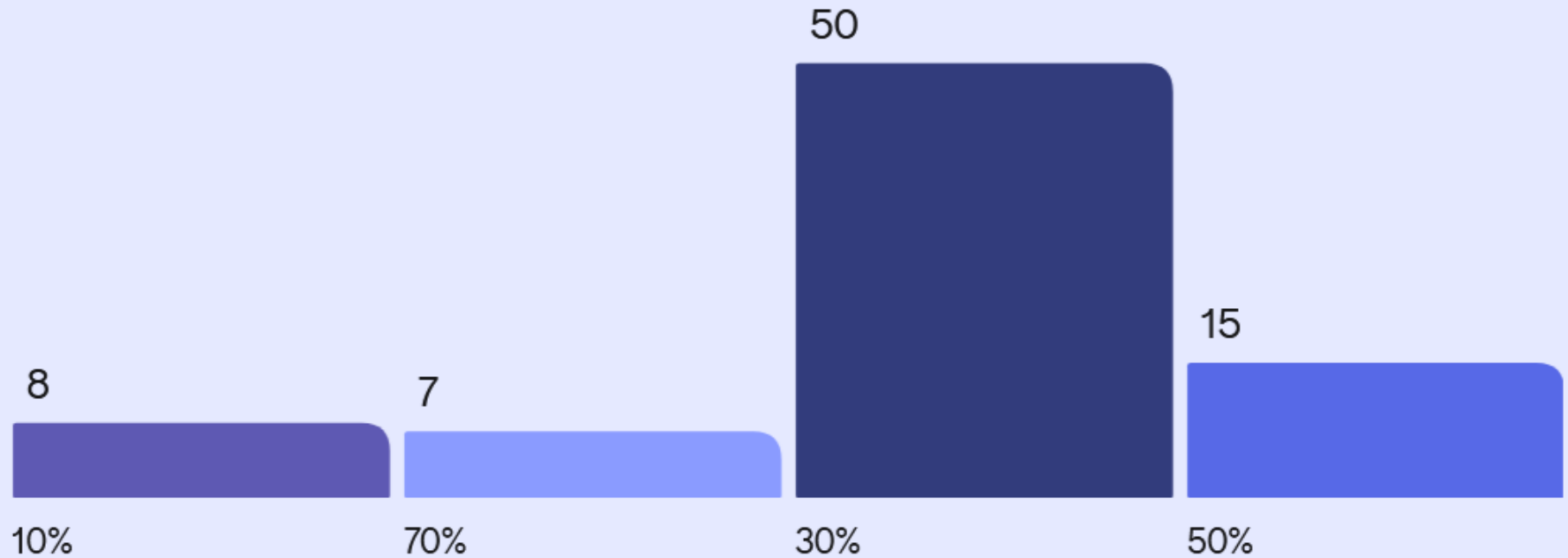
Subscribe

[https://www.youtube.com/watch?v=MwVke\\_6RYqc](https://www.youtube.com/watch?v=MwVke_6RYqc)





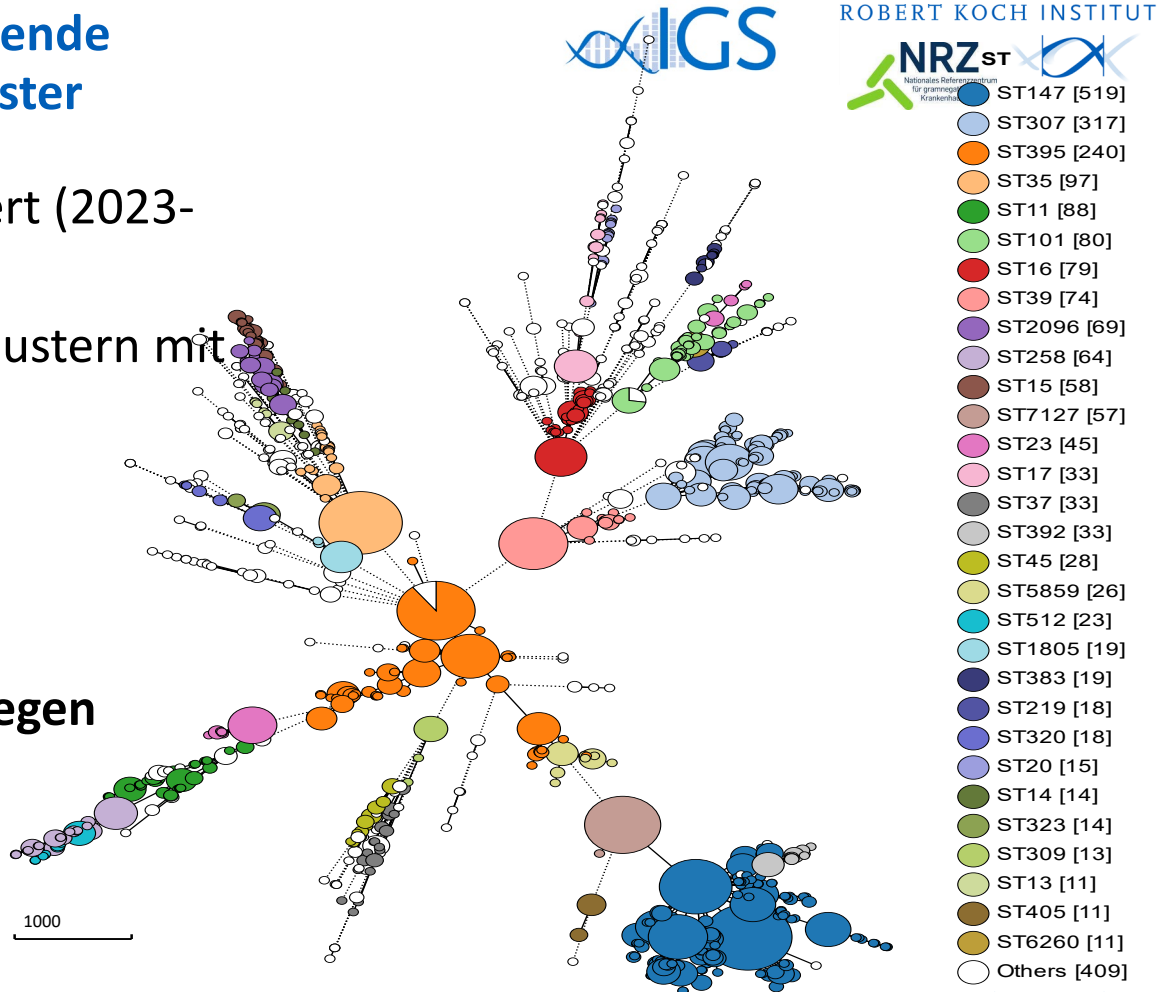
Wie viele Fälle mit Carbapenemase produzierenden *Klebsiella pneumoniae* können Ausbruchclustern zugeordnet werden?





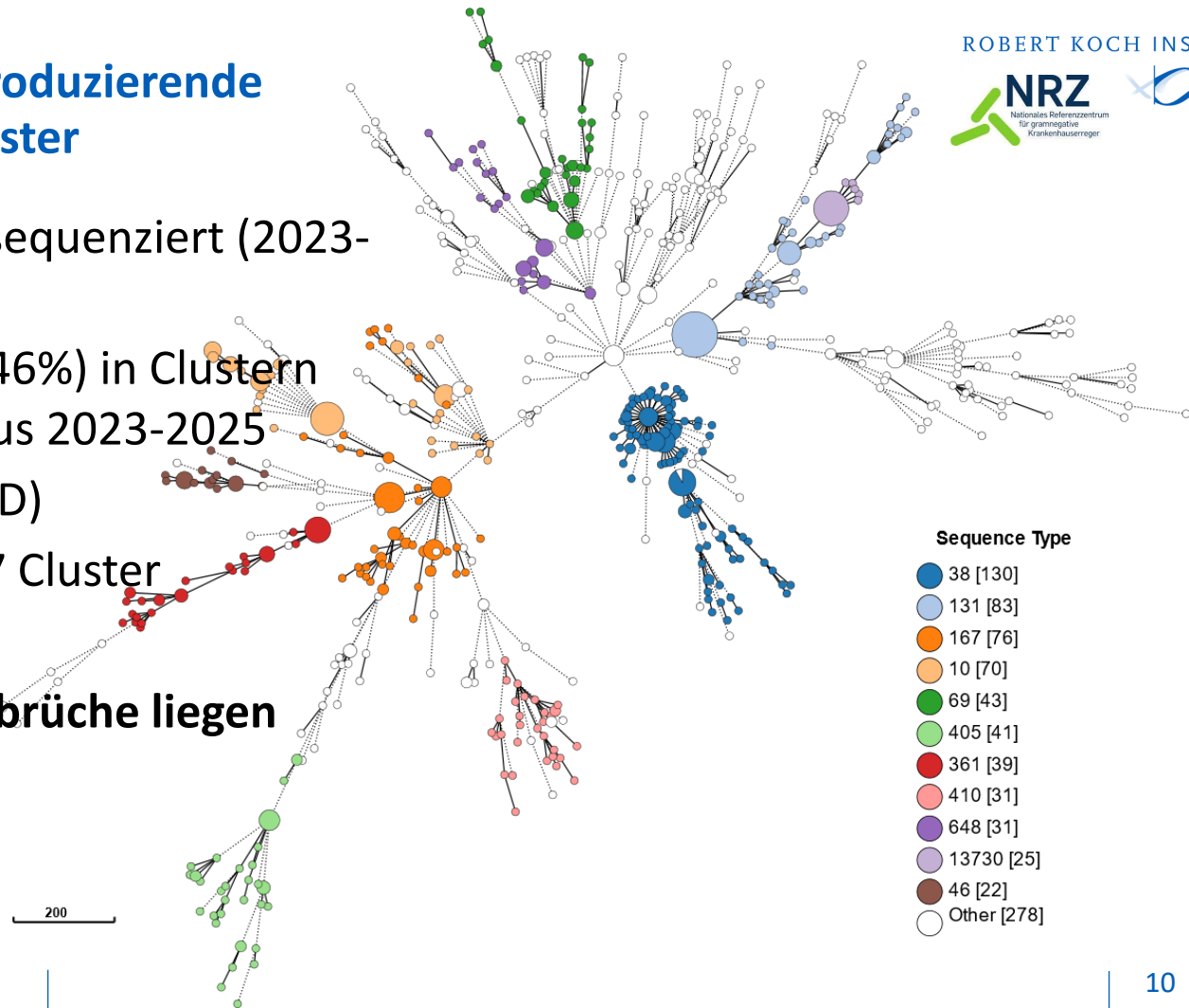
# Carbapenemase produzierende *Klebsiella pneumoniae* Cluster

- 3.999 Isolate sequenziert (2023-Mitte 2025)
- 2.794/3.999 (70%) in Clustern mit Isolaten aus 2023-2025
- cgMLST ( $\leq 7$  AD)
- Insgesamt 524 Cluster
- **Wie viele Ausbrüche liegen dahinter?**



# Carbapenemase produzierende *Escherichia coli* Cluster

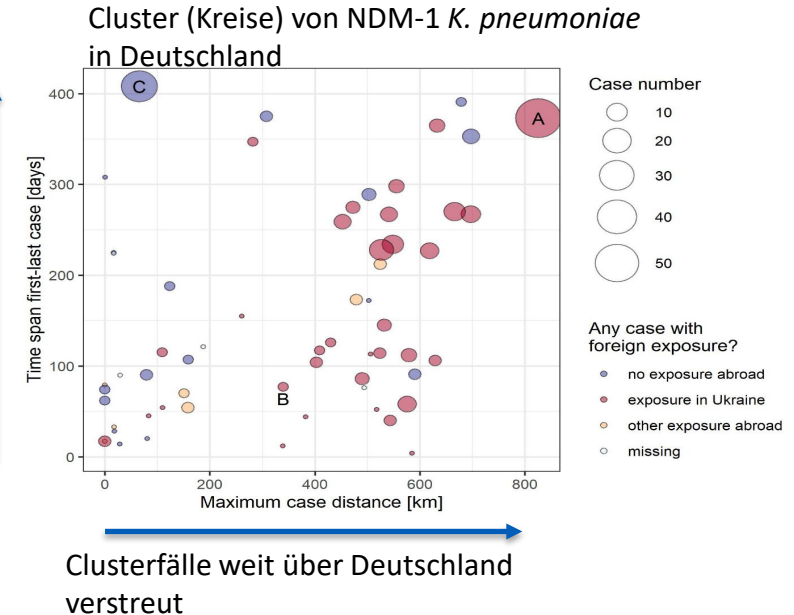
- 3.018 Isolate sequenziert (2023-Mitte 2025)
- 1.368/3.018 (46%) in Clustern mit Isolaten aus 2023-2025
- cgMLST ( $\leq 5$  AD)
- Insgesamt 347 Cluster
- **Wie viele Ausbrüche liegen dahinter?**



Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae*-Cluster

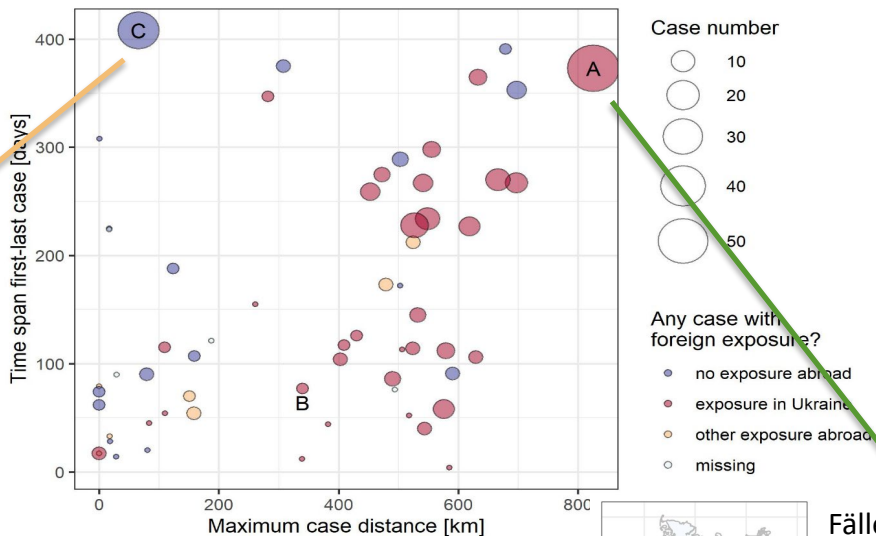
- Lokale, regionale, nationale und internationale Ausbrüche
  - >50% der Cluster mit >400 km Distanz zwischen Fällen
  - IGS deckt Ausbrüche auf, zeigt Zusammenhänge
  - RKI und NRZ informieren und koordinieren
- ➡ **Bewertung – Priorisierung – Nachverfolgung**
- ➡ **Ziel: Übertragungen effizient stoppen**

Cluster dauern lange an



Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae*-Cluster

Cluster (Kreise) von NDM-1 *K. pneumoniae*  
in Deutschland



Cluster dauern lange an



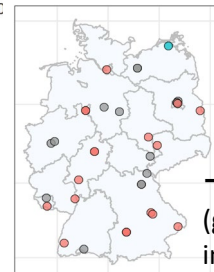
Fälle (Kreise)

Bezug zu Ukraine?

● Nein

→ Lokaler Ausbruch  
in Deutschland

Clusterfälle weit über Deutschland  
verstreut



Fälle (Kreise)

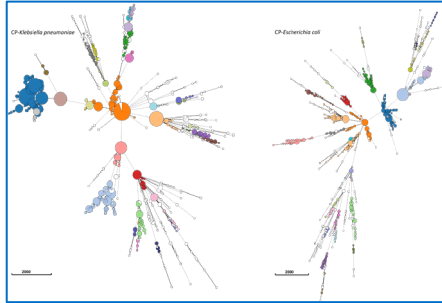
Bezug zu Ukraine?

● Ja, zu Ukraine  
● Nein, zu Russland  
● Keine Angabe

→ Übertragung in Ukraine  
(ggf. sekundäre Übertragung  
in Deutschland)



# Cluster-Bearbeitung



NRZ

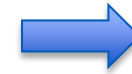


2-wöchentl. Cluster-  
Besprechung



## Cluster-Bewertung:

- Größe
- Aktualität
- Dynamik
- Verbreitung
- Ausbruchs-Zugehörigkeit
- Internationale Bedeutung
- Genetischer Abstand
- Virulenz



Priorisierung



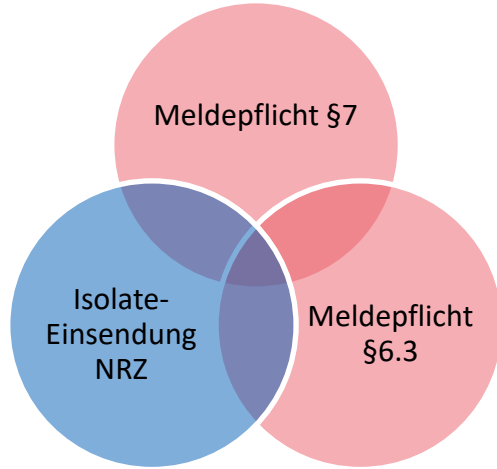
Matching mit  
Meldefällen  
(probabilistisch)



Halbautomatische  
Berichtserstellung



## RKI Nosokomiale Ausbrüche – wöchentliches Ausbruchsscreening



- IfSG § 6 Abs. 3 Übermittlungen
- + alle Ausbrüche im Setting Gesundheitseinrichtungen
- ⇒ Wöchentlicher Ausbruchsreport
  
- EpiPulse Informationen
- EWRS, Promed Mail etc.
- Anlassbezogene Analysen ARS
- ⇒ Kontaktaufnahme mit Landesstellen



Kp-ST45-2024-cl1



ROBERT KOCH INSTITUT



## Integrierte Genomische Surveillance (IGS)

Genomisches Cluster mit *Klebsiella pneumoniae*:



Berichtsstand: 2025-09-01

- ☐ Erstreport
- ☒ Folgereport


Im Rahmen der IGS wurde das genomische Cluster  mit *Klebsiella pneumoniae* des Sequenztyps ST45 identifiziert (Methodik: siehe Allgemeine Anmerkungen auf Seite 6).

Abb. 1: Stadt-/ Landkreise des Wohnorts der Meldefälle (Fallzahlen)



Lokal erkannter  
Ausbruch 1

Lokal erkannter  
Ausbruch 2

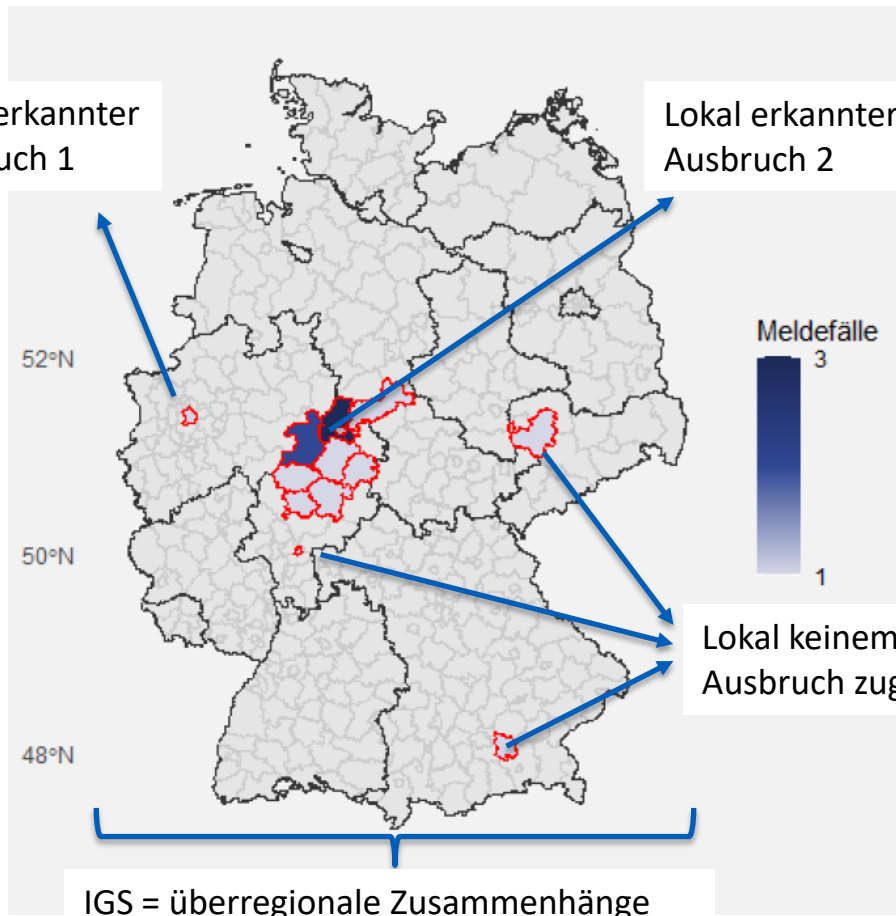
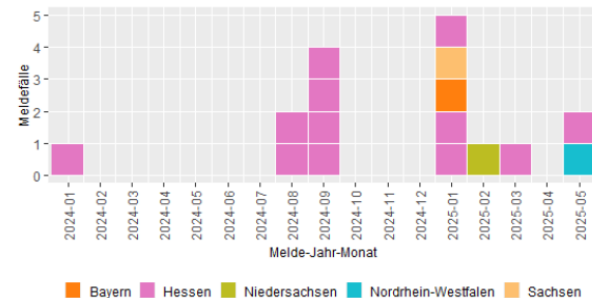


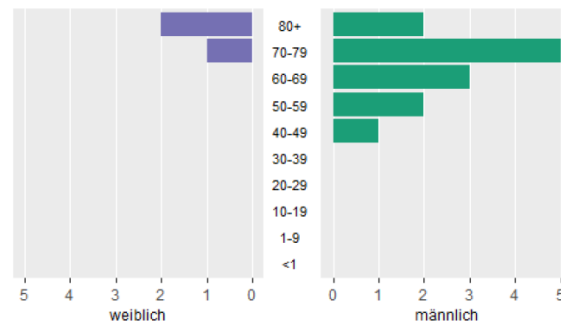
Abb. 2: Epidemiekurven nach Bundesland des Wohnorts bzw. der Hospitalisierung

Wohnort



Beschreibung der Meldefälle im Cluster nach Alter und Geschlecht

Abb. 3: Verteilung der Meldefälle nach Alter und Geschlecht





# Ausbruchserkennung und Untersuchung

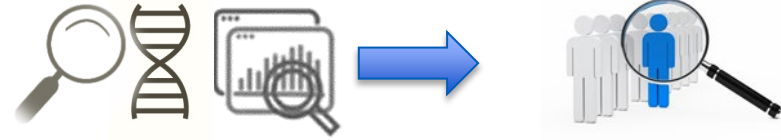
Vor Einführung IGS:



Ausbruchssignal auf lokaler Ebene

- Überwiegend Ausbrüche innerhalb Krankenhäuser entdeckt

Mit IGS:



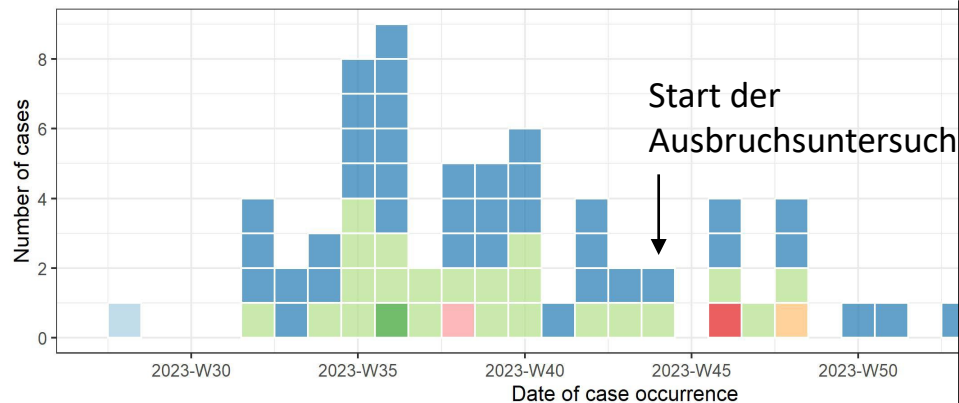
Ausbruchssignal auch am RKI

- Mehr Ausbrüche werden erkannt
- Auch komplexe überregionale Infektionsketten

➡ Automatisierte Rückmeldung an Landesstellen und Gesundheitsämter

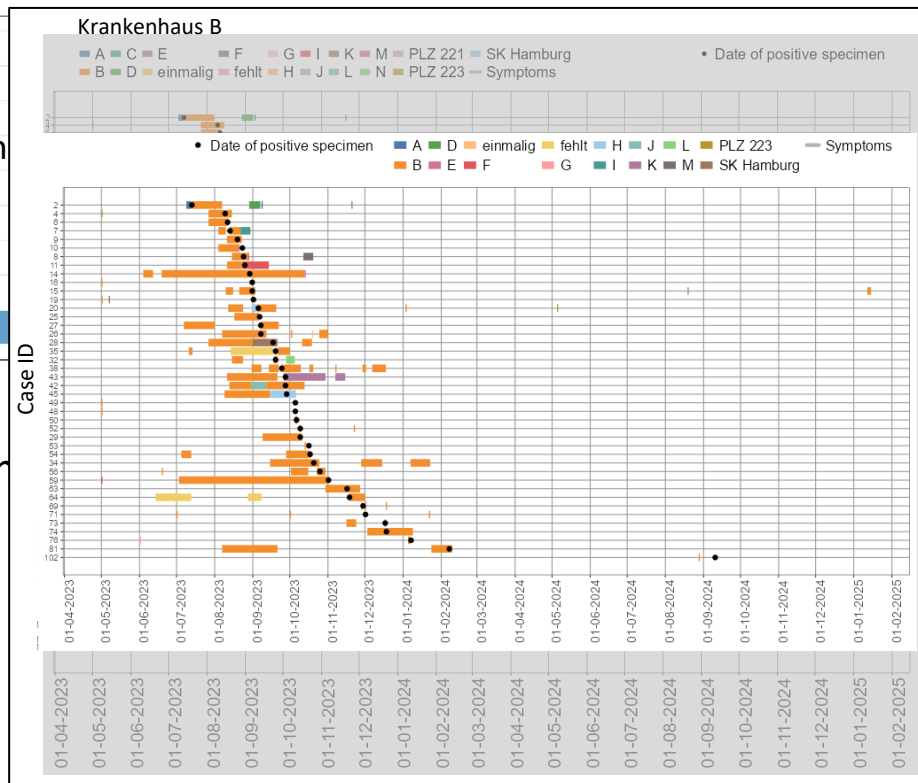
➡ Zur Reduktion der Untererfassung können Sequenzen mit Metadaten an NRZ gesendet werden. Hochladen in DEMIS ebenfalls möglich.

# Beispiel Ausbruchunterstützung: NDM4-Enterobacterales (N=68) by hospital of assumed exposure



Bestätigte Fälle n=68 nach Krankenhaus (in dem

- Großes Verlegungsnetzwerk: Fälle in mindestens 20 Krankenhäusern in 2 Bundesländern
- Übertragungen in mindestens 6/20 Krankenhäusern





1. NDM-1 *Klebsiella pneumoniae* – importierte Fälle in Zusammenhang mit Invasion in Ukraine
2. NDM-produzierende *Providencia stuartii* – importierte Fälle in Zusammenhang mit Invasion in Ukraine (*Providencia stuartii* 65 Meldungen 2024)
3. NDM-1 *Klebsiella pneumoniae* ST147 lokal entdeckter Ausbruch, Hypothese kontaminierte Toiletten – IGS zeigt Cluster in weiteren Standorten => weitere Übertragungswege
4. NDM-5 *Enterobacter hormaechei* – internationale Verbreitung (Hypothese – kontaminiertes Medizinprodukt oder Nahrungsmittel) (*Enterobacter hormaechei* 143 Meldungen 2024)
5. OXA-244 *Escherichia coli* – internationale Verbreitung (Hypothese –Lebensmittel oder Reise)
6. NDM-4 Multispezies Ausbruch – Verbreitung über Verlegungsnetzwerk in Norddeutschland
7. OXA-48 *Klebsiella pneumoniae* – Übertragung mit Spenderorganen
8. Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* – Pseudoausbruch bei Laborringversuch

# Rapid communication

Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022

Mico Sandfort<sup>1</sup>, Jörg B Hans<sup>2</sup>, Martin A Fischer<sup>3</sup>, Felix Reichert<sup>1</sup>, Martina Crennans<sup>2</sup>, Jessica Eisefeld<sup>1</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>1</sup>, Anika Heck<sup>1</sup>, Tim Eckmanns<sup>5</sup>, Guido Werner<sup>5</sup>, Sören Gatermann<sup>5</sup>, Sebastian Haller<sup>1\*</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>2\*</sup>

- View Affiliations
- View Citation

Previous Article Table of Contents Next Article

Abstract Full Text Figures & Tables References (20) Supplementary Material Metrics Cited By

Go to section...

Surveillance systems in Germany revealed an increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* since March 2022. It coincided with the war in Ukraine and the arrival of refugees and evacuated patients to Germany. In a nationwide investigation, we combined epidemiological and genomic analyses to delineate transmission patterns and infer clinical care recommendations.

# Research

Dissemination of extensively drug-resistant NDM-producing *Providencia stuartii* in Europe linked to patients transferred from Ukraine, March 2022 to March 2023

Sandra Wittmann<sup>1</sup>, Jörg B Hans<sup>2</sup>, Jessica Eisefeld<sup>1</sup>, Anika Heck<sup>1</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>2</sup>, Mico Sandfort<sup>1</sup>, Felix Reichert<sup>1</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>1</sup>, Jörg B Hans<sup>2</sup>, Jessica Eisefeld<sup>1</sup>, Anika Heck<sup>1</sup>, Tim Eckmanns<sup>5</sup>, Guido Werner<sup>5</sup>, Sören Gatermann<sup>5</sup>, Sebastian Haller<sup>1\*</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>2\*</sup>

- View Affiliations
- View Citation

Previous Article Table of Contents Next Article

Abstract Full Text Figures & Tables References (18) Supplementary Material Metrics Cited By

Go to section...

Key public health message

What did you want to address in this study and why?

In bacteria, NDM production can confer drug resistance and NDM-encoding genes can occur on mobile genetic elements, e.g. plasmids. The war in Ukraine has led Ukrainian people to migrate within Europe. Since March 2022, Ukrainian patients with, or affected by drug-resistant bacteria have been detected in several European countries. We studied 64 NDM-producing strains of *Providencia stuartii* bacteria from Ukrainian patients receiving care in 10 European countries.



RAPID RISK ASSESSMENT

Increase in OXA-244-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area and the UK since 2013

# Rapid communication

Cross-border spread of *bla*<sub>NDM-1</sub>- and *bla*<sub>OXA-48</sub>-positive *Klebsiella pneumoniae*: a European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019

Catherine Ludden<sup>1</sup>, Felix Lötsch<sup>1</sup>, Erik Alm<sup>1</sup>, Narendar Kumar<sup>2</sup>, Karin Johansson<sup>1</sup>, Barbara Albig<sup>1</sup>, Te-Din Huang<sup>3</sup>, Olivier Denis<sup>3</sup>, Anette M Hammerum<sup>4</sup>, Henrik Hasman<sup>4</sup>, Jari Jalava<sup>5</sup>, Kati Räisänen<sup>6</sup>, Laurent Dortet<sup>7</sup>, Agnès B Jousset<sup>8</sup>, Sören Gatermann<sup>9</sup>, Sebastian Haller<sup>9</sup>, Martin Cormican<sup>9</sup>, Wendy Brennan<sup>9</sup>, Maria Del Grosso<sup>10</sup>, Monica Monaco<sup>10</sup>, Leo Schouls<sup>11</sup>, Brian Samuels<sup>12,13</sup>, Mateja Pirš<sup>14</sup>, Tjaša Cerar<sup>14</sup>, Jesús Oteo-Iglesias<sup>15</sup>, María Pérez-Vázquez<sup>15</sup>, Karin Sjöström<sup>16</sup>, Petra Edqvist<sup>16</sup>, Katie L Hopkins<sup>17</sup>

Export citation

# Rapid communication

Rapid spread of OXA-244-producing *Escherichia coli* ST38 in Germany: insights from an integrated molecular surveillance approach; 2017 to January 2020

Katrin Kremer<sup>1,2,3</sup>, Rolf Kramer<sup>1,3</sup>, Bernd Neumann<sup>4</sup>, Sebastian Haller<sup>1</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>5</sup>, Guido Werner<sup>5</sup>, Sören Gatermann<sup>5</sup>, Tim Eckmanns<sup>5</sup>, Irena B Ullrich<sup>6</sup>



RAPID RISK ASSESSMENT

Increase in OXA-244-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area and the UK since 2013 – first update

20 July 2021



Prolonged carriage of OXA-244-carbapenemase-producing *Escherichia coli* complicates epidemiological investigations

Felix Reichert<sup>a,1</sup>, Simon Brinkwirth<sup>a,b,c,1</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>d</sup>, Sebastian Haller<sup>a</sup>, Lena Sophie Fritsch<sup>a</sup>, Tim Eckmanns<sup>a</sup>, Guido Werner<sup>a</sup>, Sören Gatermann<sup>d</sup>, Jörg B. Hans<sup>d,4,\*</sup>

<sup>a</sup> Robert Koch Institute, Department of Infectious Disease Epidemiology, Unit 37; Healthcare-Associated Infections, Surveillance of Antibiotic Resistance and Consumption, Berlin, Germany  
<sup>b</sup> Postgraduate Training for Applied Epidemiology (PAE), Robert Koch-Institute, Berlin, Germany  
<sup>c</sup> ECDC Fellowship Programme, Field Epidemiology path (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden  
<sup>d</sup> National Reference Centre for multidrug-resistant Gram-negative bacteria, Department of Medical Microbiology, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany  
<sup>e</sup> Robert Koch Institute, Division of Nosocomial Pathogens and Antibiotic Resistances, Wertheimer Branch, Germany

# Surveillance

Molecular surveillance reveals the emergence and dissemination of NDM-5-producing *Escherichia coli* high-risk clones in Germany, 2013 to 2019

Jörg B Hans<sup>1</sup>, Niels Pfenningwerth<sup>1</sup>, Bernd Neumann<sup>2,3</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>2</sup>, Martin A Fischer<sup>2</sup>, Jessica Eisefeld<sup>1</sup>, Jennifer Schauer<sup>1,4</sup>, Sebastian Haller<sup>2</sup>, Tim Eckmanns<sup>5</sup>, Sören Gatermann<sup>5</sup>, Guido Werner<sup>2</sup>



RAPID RISK ASSESSMENT

Carbapenem-resistant Enterobacterales – third update

3 February 2025

# Danksagung

- Tim Eckmanns
- Sören Gatermann
- Guido Werner
- Sophie Möller
- Mirco Sandfort
- Felix Reichert
- Dunja Said
- Jörg B. Hans
- Martin Fischer
- Robert Weber
- Jessica Eisfeld
- Lisa-Marie Höfken
- Niels Pfennigwerth
- Maximilian Driller
- Torsten Houwaart
- Silver Wolf
- Vladimir Bajic
- Felix Hartkopf
- Torsten Semmler
- Nadine Litzba
- Hanna Buck
- Stephan Fuchs
- IGS system development group

Supported by:



Federal Ministry  
of Health

on the basis of a decision  
by the German Bundestag



Kontakt: [Nosokomiale-Ausbrueche@rki.de](mailto:Nosokomiale-Ausbrueche@rki.de)