



Überraschendes Auftreten eines atypischen Mykobakteriums

-

Es (f)liegt was in der Luft ...

Mag. Dr. Anita Lassacher
Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie (IKM)
Stiftingtalstrasse 14, 8010 Graz

Überblick

- Definition NTM bzw. MOTT
- *M. chimaera*
- Der Verdacht
- Die Überlegung
- Ergebnisse NTM-DR



Chimäre

Definition nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM, MOTT,)

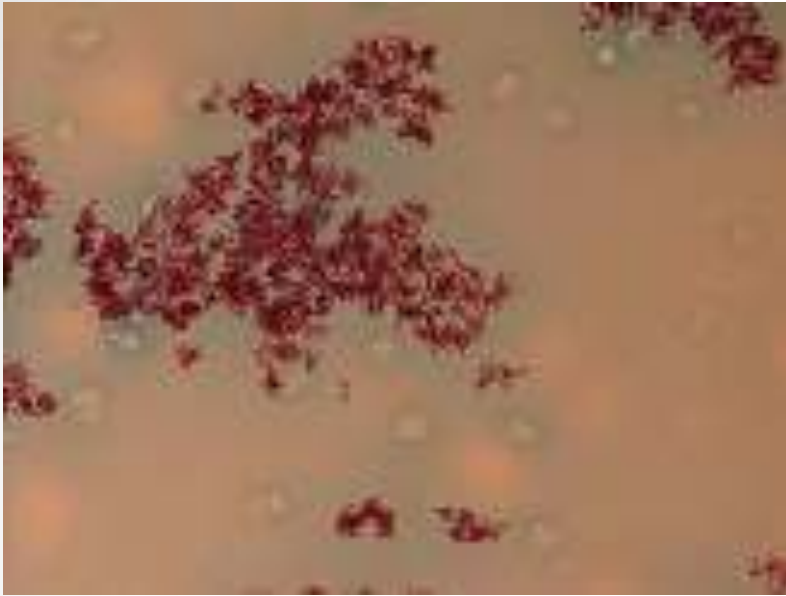
- Umfasst mehr als 150 Spezies
- Weltweites Vorkommen in der Umwelt (Erde, Wasser, Nahrungsmittel,)
- Benötigen keinen menschlichen Wirt zum Überleben (anders als bei TBC)
- Unterteilung nach Runyon (Wachstumsgeschwindigkeit, Pigmentbildung)
-

MOTT



- Sowohl asymptomatische Infektionen als auch Erkrankungen
- Pathogenität: unterschiedlich
- NTM/MOTT-assoziierte Erkrankungen häufiger bei immunsupprimierten Personen (zB HIV)
- Infektionen über Staub, Nahrungsmittel
- Keine Übertragung von Mensch zu Mensch
- Übertragung von Tier zu Mensch in seltenen Fällen möglich (*M. marinum*)

M. Gordonae, *M. kansasii*, TBC



- **Gruppe I:** photochromogene, slow growing mycobacteria (SGM) → *M. marinum*, *M. kansasii*
- **Gruppe II:** skotochromogene, SGM → *M. gordonae*, *M. xenopi*
- **Gruppe III:** Nicht chromogene, SGM → *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*,
- **Gruppe IV:** rapid growing mycobacteria (RGM) → *M. fortuitum*, *M. abscessus*



Quelle Bilder: IKM

MOTT



- Unspezifische Symptomatik (Husten, Gewichtsverlust, ...)
- Schleichend verlaufend
- Kavitätäre oder noduläre/bronchiektatische Veränderungen
- Nachweis: NAT, TBC-Kultur, ZN-Präparat

Therapie MOTT

- Monotherapie ist kontraindiziert
- Dreifachtherapie empfohlen (zB Clarithromycin, Rifampicin, Ethambutol)
- Dauer: 12 Monate nach Sputumkonversion
- Sputumkonversion: binnen 12 Monaten
- Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Gehörschädigung, okuläre Toxizität, renale Toxizität, Hepatotoxizität,

M. avium- und *M. abscessus*-Komplex

- Infektionen, sind aufgrund von Antibiotikaresistenzen besonders schwer zu behandeln

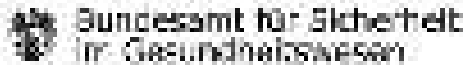


- MAC ist ubiquitär verbreitet und die am häufigsten beobachtete Spezies

M. Avium Komplex

- *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. bouchedurhonense*, *M. marseillense*, *M. timonense*
- Weltweit in Trink- und Salzwasser isoliert worden
- In: aerosolisierten Wasser, Heißwasserleitungen (Haushalt, Krankenhäuser), Badezimmer, Hausstaub, Boden, Vögel, Nutztiere, Zigaretten (zB, Tabak, Filters, Papier)
- Am häufigsten: Erkrankungen der Lunge, aber auch Lymphknoten, Haut- und Weichteile betroffen oder disseminierter Organbefall

Wie alles begann.....



Mai 2015

Im Rahmen der Risikoanalyse

Juni 2015

Schreibsitzung

des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen betreffend die Einsatz von Hypothermiegeräten während invasiver Herzoperationen

an die Bundesagentur für Arbeit

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen weist mit diesem Schreiben auf eine mögliche Gefährdung durch Infektionen mit dem Bakterium *Mycobacterium chimaera* beim Einsatz von Hypothermiegeräten (heater-cooler units) während invasiver Herzoperationen hin.

Seit 2012 wurden in der Schweiz, den Niederlanden und Deutschland mehrere Fälle von invasiven Mycobacterien-Infektionen (vorwiegend mit tödlichem Ausgang) bekannt, welche durch die Bakterien *Mycobacterium chimaera* verursacht wurden. Dieses langfristige tödliche Bakterien (auch als MCH bezeichnet) wird im Bereich der Herzoperationen

mit Hypothermiegeräten übertragen. Das Risiko ist höher, wenn die Hypothermiegeräte zusammen-

identifizieren
bestimmen

DRINGENDER SICHERHEITSHINWEIS
Hiermit gibt die Bundesagentur für Arbeit den Arbeitgebern und Führungskräften von Unternehmen und Betriebsräten die Möglichkeit, sich über die

- **Geheim**
 - **Vertraulich**
 - **Öffentlich**
- **Geheim** - Nur für die Person, die den Auftrag erhalten hat.
• **Vertraulich** - Nur für die Person, die den Auftrag erhalten hat und die Person, die den Auftrag ausführt.
• **Öffentlich** - Jeder, der den Auftrag erhält und diesen ausführt, darf das Dokument weitergeben.

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen weist mit diesem Schreiben auf eine mögliche Gefährdung durch Infektionen mit dem Bakterium *Mycobacterium chimaera* beim Einsatz von Hypothermiegeräten (heater-cooler units) während invasiver Herzoperationen hin.

... während der Operationen eingesetzt werden. Während der Operationen wird ein Risiko besteht, dass die Infektionen teilweise erst mehrere Jahre nach der Operation auf-

... Individuelle Risiken werden definiert, die den Herzerkrankten (Später) äußeren Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionen, wobei anderen die Entfernung von Kathetern zum Beispiel. Tausch des operativen Katheters unter Verwendung von Endoskopen mit einer Passgröße von 3,2 mm sowie die Unterbringung von Heater-cooler units in abgetrennten Räumen oder in speziellen Bereichen mit kontrollierter Luftführung.

... durch diese Infektionen verursacht werden. Das Risiko ist höher, wenn die Hypothermiegeräte zusammen-
... Operationen eingesetzt werden. Während der Operationen wird ein Risiko besteht, dass die Infektionen teilweise erst mehrere Jahre nach der Operation auf-

Der Verdacht

- Es wurden nach Herz-OP's invasive Infektionen beschrieben
- Am Universitätsspital Zürich (USZ) wurden sechs Fälle von schwerwiegenden und disseminierten Infektionen mit *Mycobacterium chimaera* bei Patienten nach Herzklappenoperationen diagnostiziert
- Aufgrund eines Patientenclusters bestand relativ bald der Verdacht, dass die Ansteckung mit diesem sehr seltenen Mykobakterium **während Herzoperationen** stattgefunden hatte

Quelle: Informationen für Ärzte/innen über eine Cluster von Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien nach herzchirurgischen Eingriffen; Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich; 10.7.2014

ZN-Präparat einer explantierten Aortenklappenprothese (Erb *et al.*, 2017)

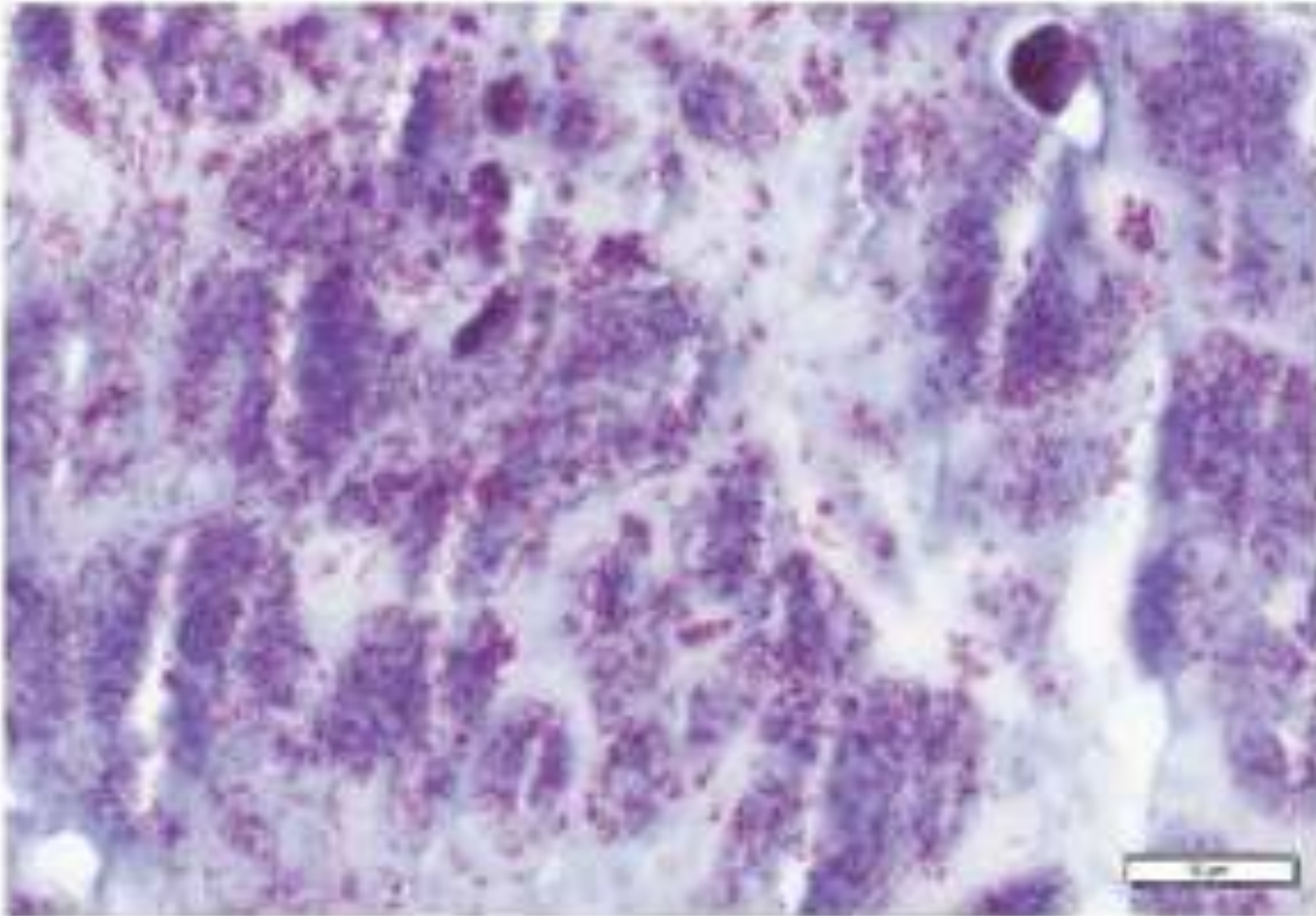


Abbildung 3: Histologie der explantierten Aortenklappenprothese. Im thrombotischen Material aus der Aorta lassen sich massenhaft säurefeste Stäbchen nachweisen. Ziehl-Neelsen-Färbung. Originalvergrößerung 800x.

Fakten

- In der Schweiz , den Niederlanden und Deutschland wurden insgesamt 10 Patienten mit einer Endokarditis und Fremdkörperinfektionen durch *Mycobacterium chimaera* diagnostiziert (Datenstand April 2017)
- In Australien wurde *M.chimaera* im Knochenmark eines Patienten - der eine Herz-OP hatte – nachgewiesen (Feb. 2017)
- Weltweit haben sich über **100** Patienten in Europa, Australien und den USA nach einer Herzklappen-OP mit *M. chimaera* infiziert (Stand: Oktober 2017, The Lancet)



Quelle: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

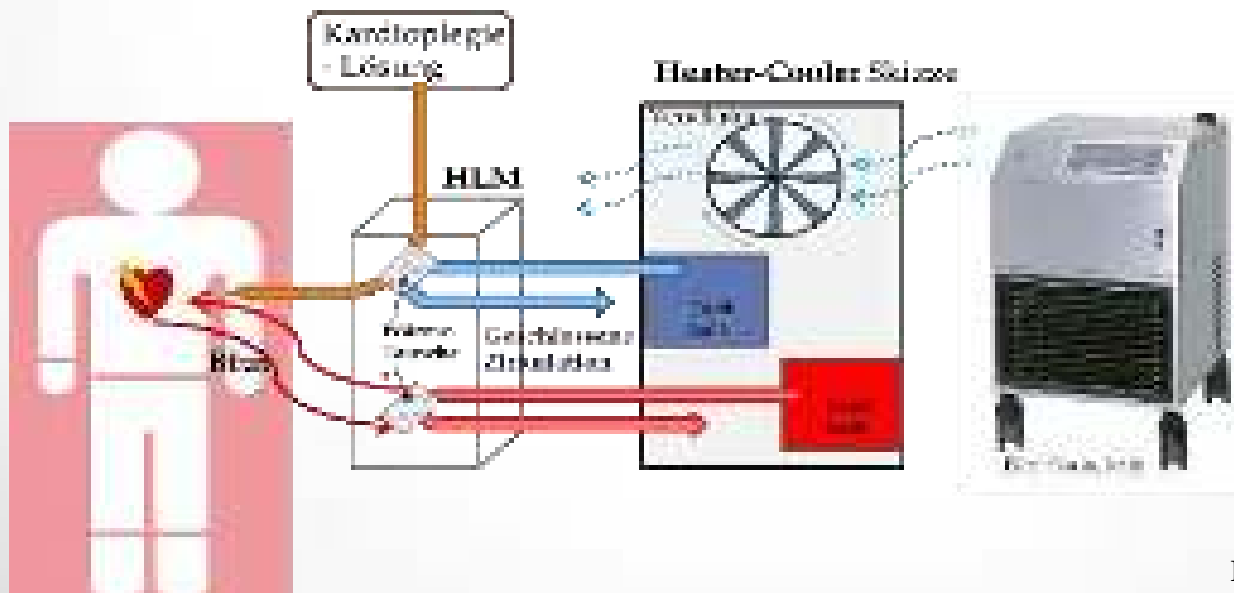
Fakten

- Epidemiologische und mikrobiologische Untersuchungen legen nahe, dass diese Infektionen **intraoperativ via Aerosol-Bildung** erworben wurden (Sax et al. 2015)
- Detaillierte Untersuchungen am Universitätsspital Zürich identifizierten in diesem Zusammenhang sog. Hypothermie- Geräte (**H**eater-**C**ooler-**U**nits, HCU) der Firma Sorin (Mailand, Italien) als Reservoir von *M. chimaera*



Heater Cooler Units (HCU) - Hypothermiegeräte

- HCUs werden im Rahmen der offenen Herzchirurgie verwendet, um die Temperatur des Patientenbluts im extrakorporalen Kreislauf zu regulieren (2 getrennt steuerbare Wasserkreisläufe)



Peresal®



Quelle: IKM

3,3% Peressigsäure ist so aggressiv, dass sie sich innerhalb von 12 Stunden durch ein Edelstahlrohr einer Desinfektionsmitteldosieranlage frisst und das Waschbecken verätzt!!



Quelle: IKM

Lösungsansätze



- Platzierung des HCU außerhalb des OP's nicht möglich
- Abluftgebläse weg vom OP-Tisch Richtung bodennahe Absaugung richten
- HCU möglichst weit weg vom OP-Feld platzieren
 - Noch keine generelle, befriedigende Lösung!
- Organisationstechnische Maßnahmen wurden umgesetzt (Positionierung, etc.)

Lösungsansätze



- Desinfektionsprozedere der Firma Sorin mit Peressigsäure aufgrund der Aggressivität des Wirkstoffs und Gründen des Arbeitnehmerschutzes nicht durchführbar
- Neben den erwähnten Geräten der Firma Sorin weisen auch ähnlich konstruierte Geräte anderer Hersteller (Maquet) eine Kontamination auf
- Zur Zeit können nur die Symptome bekämpft werden, nicht jedoch die Ursache!

Klinische Fragen:



- **WIE HÄUFIG IST M.CHIMAERA IM PATIENTEN-KOLLEKTIV VERTRETEN?**
- **WIEVIELE RESISTENZEN GIBT ES IM BEREICH MOTT - IM SPEZIELLEN:** *M.avium/M. intracellulare; M. chelonae und M. abscessus?*

Genotype NTM-DR-Kit

- Identifizierung von *M. avium*,
M. intracellulare, *M. chimaera*,
M. abscessus, *M. chelonae*
- Identifizierung möglicher
Resistenzen gegen Makrolide
(zB Clarithromycin) und
Aminoglykoside (zB Amikacin)

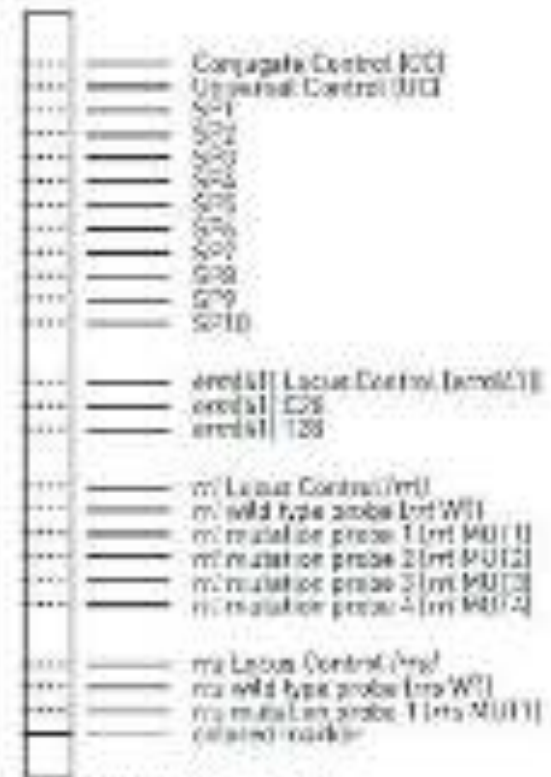


Bild: Hain, Lifescience

AB-Resistenz

- Mutationen in bestimmten Bereichen des Genoms führen zur Resistenz gegen Aminoglykoside oder Makrolide
- im *rrl* (23 S rRNA) - und *rrs* (16 S rRNA) - Gen sowie Codon 41 des *erm*-Gens (nur in *M. abscessus*)

Grenzen der Methode

- Für Kulturproben validiert
- Bei DNA-Nachweisen kann die Aminosäuresequenz nicht überprüft werden: Stille Mutationen – falsche Resistenzsignale möglich
- Mutationen in anderen Sequenzbereichen werden nicht detektiert

NTM-Studie IKM



- **76** Proben: Ergebnisse GT-CM → *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus* oder *M. chelonae*
- Patientenmaterial: Sputum, Bronchialsekret, Punktat LK, bronchoalveoläre Lavage
- Analyse mit GT:NTM-DR
- Ergebnisse:
-



Ergebnisse

- **80 %** aller untersuchten *M. intracellulare*-Proben zeigten sich bei Differenzierung im NTM-Kit als *M. chimaera*
- Klinische Relevanz *M. chimaera*: bis dato unbekannt
→ ungünstige, klinische Verläufe bei kardiochirurgischen Patienten
- Therapeutische Unterschiede: bis dato keine bekannt
- Pathogenität: analog *M. intracellulare*
- Keine Resistenzen in den 76 untersuchten Proben detektiert (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. abscessus*, *M. chelonae*)

Danke für die Aufmerksamkeit!

