

GERMAP 2012

Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland



GERMAP 2012

Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen
in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland

Herausgeber

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Dienstsitz Berlin
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
www.bvl.bund.de

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
www.p-e-g.org

Infektiologie Freiburg

Medizinische Universitätsklinik
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
www.if-freiburg.de

Verlag

Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH

Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
www.antiinfectives-intelligence.de

Grafische Gestaltung

federbusch-design, Bonn
www.federbusch-design.de

Copyright

Die Vervielfältigung (gleich welcher Art), auch von Teilen
des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung
der Herausgeber.

Auflage / ISBN

April 2014 / ISBN 978-3-00-045503-2

Zitiervorschlag

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie
Freiburg. GERMAP 2012 – Bericht über den Antibiotikaver-
brauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der
Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives
Intelligence, Rheinbach, 2014.

Erstellt auf Initiative von:



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)



Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Infektiologie Freiburg
beraten-behandeln-forschen



Infektiologie Freiburg (if)



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)



Bundesministerium
für Ernährung
und Landwirtschaft

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL)



Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT)



Deutsche Gesellschaft für Hygiene
und Mikrobiologie e.V. (DGHM)



DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR **INFEKTOLOGIE** e.V.

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)



Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
(DGPI)



Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG)

WIdO Wissenschaftliches
Institut der AOK

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT



Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)

ROBERT KOCH INSTITUT



Robert Koch-Institut (RKI)

Autoren und Reviewer

Prof. Dr. Attila Altiner

Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Rostock

Doris Altmann

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Oliver Bader

Institut für Med. Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Karsten Becker

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Münster

Dr. Alice Bender

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Prof. Dr. Reinhard Berner

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Dresden

Prof. Dr. Thomas Blaha

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Außenstelle für Epidemiologie, Bakum

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt, Bonn

Dr. Viviane Bremer

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Susanne Buder

Konsiliarlabor für Gonokokken
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Iris F. Chaberny

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

PD Dr. Heike Claus

Referenzzentrum für Meningokokken
Konsiliarlabor für H. influenzae
Universität Würzburg

Dr. Katja Claußen

Niedersächsisches Gesundheitsamt, Hannover

Dr. Christiane Cuny

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Dr. Dr. Katja de With

Klinische Infektiologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Sandra Dudareva-Vizule

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Matthias Fellhauer

Apotheke
Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH

Prof. Dr. Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. Christine Geffers

Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. Erik-Oliver Glocker

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Uwe Groß

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Hafez Mohamed Hafez

Institut für Geflügelkrankheiten
Freie Universität Berlin

PD Dr. Rüdiger Hauck

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann

Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Katrin Heidemanns

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Michael Hogardt

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Johannes Hübner

Abteilung Pädiatrische Infektiologie
Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität,
München

PD Dr. Matthias Imöhl

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Prof. Dr. Daniel Jonas

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Martin Kaase

Abteilung für Med. Mikrobiologie
Ruhr-Universitätsklinikum Bochum

Kristina Kadlec, PhD

Institut für Nutztiergenetik
Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Prof. Dr. Corinna Kehrenberg

Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit
Tierärztliche Hochschule Hannover

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Ingo Klare

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und
Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Dr. Robin Köck

Institut für Hygiene
Universitätsklinikum Münster

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Prof. Dr. Peter Kohl

Konsiliarlabor für Gonokokken
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Charité – Universitätsklinikum Berlin

Prof. Dr. Lothar Kreienbrock

Institut für Biometrie, Epidemiologie und
Informationsverarbeitung
Medizinische Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Dr. Thiên-Tri Lâm

Referenzzentrum für Meningokokken
Konsiliarlabor für H. influenzae
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg

Fabian Lander

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Dr. Franziska Layer

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und
Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Dr. Antina Lübke-Becker

Freie Universität Berlin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen

Dr. Christian Lück

Konsiliarlabor für Legionella des RKI
Technische Universität Dresden

Dr. Sandra Mangiapane

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland, Berlin

PD Dr. Joachim Mankertz

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

PD Dr. Elisabeth Meyer

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dr. Geovana B. Michael

Institut für Nutztiergenetik
Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Stephan Niemann

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR
Abteilung Humangenetik, Berlin

Dr. Beatrice Pfefferkorn

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Dr. Yvonne Pfeifer

Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Dr. Brar Piening

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Jena

Inke Reimer

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Prof. Dr. Stefan Reuter

Medizinische Klinik 4
Klinikum Leverkusen gGmbH

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Dr. Sabine Rüscher-Gerdes

Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
Forschungszentrum Borstel

Dr. Martina Scharlach

Niedersächsisches Gesundheitsamt, Hannover

Dr. Anne-Kathrin Schink

Klinik Dr. med. vet. Manfred Pöppel, Delbrück

PD Dr. Norbert Schnitzler

Gesundheitsamt des Kreises Düren

Helmut Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin

Maike Schulz

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland, Berlin

Prof. Dr. Stefan Schwarz

Institut für Nutztiergenetik
Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee

Dr. Brigitta Schweickert

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Ludwig Sedlacek

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Harald Seifert

Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Universitätsklinikum Köln

Prof. Dr. Barbara Spellerberg

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm

Michaela Steib-Bauert

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Ulrike Steinacker

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Prof. Dr. Eberhard Straube

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Jena

PD Dr. Richard Strauß

Medizinische Klinik 1
Universitätsklinikum Erlangen

Dr. Birgit Strommenger

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und
Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Regina Tegeler

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Außenstelle für Epidemiologie, Bakum

Dr. Carsten Telschow

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin

Dr. Julia Thern

Apotheke
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Matthias Trautmann

Institut für Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart

Prof. Dr. Andrew J. Ullmann

Abteilung Klinische Infektiologie
Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. Timo Ulrichs

Referat Übertragbare Erkrankungen, AIDS, Seuchenhygiene
Akkon Hochschule für Humanwissenschaften, Berlin

Dr. Mark van der Linden

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Prof. Dr. Ulrich Vogel

Referenzzentrum für Meningokokken
Konsiliarlabor für H. influenzae
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. Heike von Baum

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm

Dr. Doris Wagner

Bakterielle Mikrobiologie
Niedersächsisches Gesundheitsamt, Hannover

Dr. Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Prof. Dr. Michael S. Weig

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Tobias Welte

Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Constanze Wendt

Labor Dr. Limbach, Heidelberg

PD. Dr. Christiane Werckenthin

Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit, Oldenburg

PD Dr. Guido Werner

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und
Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Bernd Wiedemann

Schaalby

Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Freie Universität Berlin

Dr. Nicole Wüppenhorst

Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburg
Institut für Hygiene und Umwelt,
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie

Dr. Benjamin Würstl

Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Rana Zeidan

Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin

Dr. Antina Ziegelmann

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin

Dr. Dagmar Ziehm

Niedersächsisches Gesundheitsamt, Hannover

Dr. Stefan Ziesing

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Die Herausgeber bedanken sich bei Julia Fritz (Antiinfectives Intelligence GmbH) für die umfangreiche Unterstützung bei den redaktionellen Tätigkeiten im Rahmen der Erstellung von GERMAP 2012!

Kapitel	Titel	Seite
	Vorwort	1
1	Zusammenfassung	3
2	Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin	11
2.1	Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich	11
GERMAP <i>spezial</i>	Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting – welche Qualitätsindikatoren sind geeignet?	18
2.2	Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus	23
GERMAP <i>spezial</i>	Qualitätsindikatoren und Antibiotikaverordnung im Akutkrankenhaus	28
GERMAP <i>spezial</i>	Deutsche Daten der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung	33
2.3	Antimykotikaverbrauch	37
3	Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin	39
4	Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin	43
4.1	Extraintestinale Infektionen	43
4.1.1	<i>Streptococcus</i> spp.	43
4.1.1.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	43
4.1.1.2	<i>Streptococcus agalactiae</i>	44
4.1.1.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45
4.1.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	50
GERMAP <i>spezial</i>	Livestock-associated MRSA in Deutschland: Stand der Forschung und Risiko zoonotischer Infektionen	58
GERMAP <i>spezial</i>	Regionale Unterschiede in der Resistenz von <i>S. aureus</i> gegenüber Methicillin (MRSA) innerhalb Niedersachsens	61
4.1.3	<i>Enterococcus</i> spp.	64
4.1.4	<i>Haemophilus influenzae</i> / <i>Moraxella catarrhalis</i>	75
4.1.4.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	75
4.1.4.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	77
4.1.5	<i>Escherichia coli</i> und andere <i>Enterobacteriaceae</i>	78
4.1.5.1	<i>Escherichia coli</i>	78
4.1.5.2	Andere <i>Enterobacteriaceae</i>	84
4.1.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> und andere Non-Fermenter	91
4.1.6.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	91
4.1.6.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei CF-Patienten	94
4.1.6.3	<i>Acinetobacter</i> spp.	97
4.1.6.4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	100
4.1.7	<i>Neisseria meningitidis</i>	102
4.1.8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	103
4.1.9	<i>Legionella pneumophila</i>	105
4.1.10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	107
4.1.11	<i>Candida</i> spp.	111
4.2	Gastrointestinale Infektionen	113
4.2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	113
4.2.2	<i>Shigella</i> spp.	115
4.2.3	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	117
4.2.4	<i>Yersinia enterocolitica</i>	119
4.2.5	<i>Campylobacter jejuni</i> / <i>Campylobacter coli</i>	120
4.2.6	<i>Escherichia coli</i>	122
GERMAP <i>spezial</i>	Extended-Spektrum β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBLs) in <i>Enterobacteriaceae</i> beim Menschen	124
GERMAP <i>spezial</i>	Extended-Spektrum β -Lactamasen (ESBLs) und Carbapenemasen bei <i>Escherichia coli</i> von Tieren in Deutschland	126
5	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere	129
5.1	Rind	129
5.1.1	Infektionen des Respirationstraktes	129
5.1.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	129
5.1.1.2	<i>Mannheimia haemolytica</i>	130
5.1.2	Mastitis	130
5.1.2.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	130
5.1.2.2	<i>Streptococcus</i> spp.	131
5.1.2.3	<i>Enterococcus</i> spp.	133
5.1.2.4	<i>Escherichia coli</i>	134
5.1.2.5	<i>Klebsiella</i> spp.	134

Kapitel	Titel	Seite
5.1.3	Enteritis	135
5.1.3.1	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	135
5.1.3.2	<i>Escherichia coli</i>	136
5.2	Schwein (Ferkel / Läufer / Mastschwein / Zuchtschwein)	137
5.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	137
5.2.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	137
5.2.1.2	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	138
5.2.1.3	<i>Streptococcus suis</i>	139
5.2.1.4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	140
5.2.2	Enteritis	141
5.2.2.1	<i>Escherichia coli</i>	141
5.2.2.2	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	142
5.3	Wirtschaftsgeflügel (Huhn / Truthuhn)	143
5.3.1	Sepsis	143
5.3.1.1	<i>Escherichia coli</i>	143
5.3.1.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	144
5.4	<i>Escherichia coli</i> -Stämme des Zoonosemonitorings (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) aus Nordwest-Niedersachsen	145
5.5	Auftreten und Dynamik von Resistenzmustern bei den lungenpathogenen Erregern aus Schweineherden Nordwestdeutschlands von 2005–2010	147
GERMAP <i>spezial</i>	Antibiotikamengenreduzierung ohne Wirkstoffberücksichtigung und ohne Tiergesundheitsmonitoring ist kontraproduktiv	150
6	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere	152
6.1	Hund / Katze	152
6.1.1	Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr, Maul	152
6.1.1.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus (pseud)intermedius</i>	152
6.1.1.2	<i>Pasteurella multocida</i>	153
6.1.1.3	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	154
6.1.1.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	155
6.1.2	Infektionen des Urogenitaltraktes	156
6.1.2.1	<i>Pseudomonas</i> spp.	156
6.1.2.2	<i>Escherichia coli</i>	157
6.1.3	Enteritis	158
6.1.3.1	<i>Escherichia coli</i>	158
6.2	Pferd	159
6.2.1	Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr und Maul	159
6.2.1.1	<i>Pseudomonas</i> spp.	159
6.2.1.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	160
6.2.2	Infektionen des Urogenitaltraktes	161
6.2.2.1	<i>Klebsiella</i> spp.	161
GERMAP <i>spezial</i>	Bewertung der Daten zur Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen: Klinische Grenzwerte versus epidemiologische Cut-off-Werte	162
7	Demographische Daten und Datenquellen	165
7.1	Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin	165
7.2	Resistenz-Surveillance-Studien in der Tiermedizin	169
7.3	Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen	172
7.4	Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland	176
	Adressen	185
	Abkürzungsverzeichnis	194

Vorwort

Mit GERMAP 2012 steht nunmehr zum dritten Mal eine Zusammenfassung von Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland zur Verfügung. Wir hatten gehofft, den Bericht bereits früher veröffentlichen zu können, aber die umfangreichen Arbeiten im Zusammenhang mit der Erstellung des vorliegenden Berichtes haben die Veröffentlichung auch dieses Mal verzögert. Die Angaben in diesem Bericht beziehen sich zumeist auf den Zeitraum 2009–2011 und vereinzelt auch auf das Jahr 2012.

Viele der bereits in GERMAP 2010 beschriebenen Trends haben sich fortgesetzt. In der Humanmedizin ist der Anteil der Antibiotika mit einem weiten Wirkungsspektrum am Gesamtverbrauch – mit den Cephalosporinen und Fluorchinolonen an der Spitze – nach wie vor sehr hoch. Dies gilt sowohl für den Antibiotikaeinsatz im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Cephalosporine und Fluorchinolone üben bekanntlich einen besonders hohen Druck zugunsten der Selektion multiresistenter Erreger aus. So hat sich nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie der Anteil multiresistenter Stämme vom Typ 3MRGN (gemäß Definition der KRINKO von 2012)¹ an allen *Escherichia coli*-Isolaten von < 1% im Jahr 1995 auf 14% im Jahr 2010 erhöht. Stämme vom Typ 4MRGN, die eine Resistenz gegen Carbapeneme zeigen, fanden sich in dieser Studie bisher nicht. Unter den *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten betrug der Anteil jedoch bereits 2%, unter den *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten 7%.

Diese Trends werden sich nach unserer Meinung weiter fortsetzen, wenn geeignete Gegenmaßnahmen wie z.B. die Forderung nach einem sachgerechten Einsatz von Antibiotika nur unzureichend umgesetzt werden. Ein Ziel muss daher sein, den Anteil von Cephalosporinen und Fluorchinolonen für die Therapie von Infektionskrankheiten in beiden Versorgungsbereichen zu senken. Zudem können Antibiotika in der prophylaktischen Anwendung, vor allem in Bezug auf die zu lange postoperative Fortführung der perioperativen Prophylaxe, eingespart werden. In der ambulanten Versorgung muss es außerdem gelingen, den Antibiotikaeinsatz bei akuten Atemwegsinfektionen zu reduzieren. Die Ansicht, möglichst rasch von der parenteralen auf eine orale Applikationsform zu wechseln, ist dagegen aus resistenzepidemiologischer Sicht eher kritisch zu hinterfragen, weil nach oraler Gabe bei unzureichender Resorption des Antibiotikums der Selektionsdruck höher sein kann als nach parenteraler Anwendung.²

Für den Bereich der Veterinärmedizin wurden für das Jahr 2011 erstmals verlässliche Daten über die Gesamtmengenabgabe von Antibiotika zur Verfügung gestellt. Die von den pharmazeutischen Unternehmern mitgeteilten Abgabemengen lassen jedoch keinen Rückschluss auf den tatsächlichen Einsatz der verschiedenen Antibiotikagruppen bei den unter-

schiedlichen Tierarten zu. Die Resistenzentwicklung bei tierpathogenen Bakterien wird vor allem von steigenden ESBL- und MRSA-Raten gekennzeichnet. Die kürzlich gemachte Beobachtung, dass Carbapenemase-bildende Bakterien auch bei Tieren isoliert wurden^{3,4}, ist ein Beleg dafür, dass der Transfer von antibiotikaresistenten Bakterien oder Resistenzgenen zwischen Menschen und Tieren wechselseitig möglich ist.

Der sachgerechte Gebrauch von Antibiotika ist mehr denn je erforderlich, da in naher Zukunft nur mit wenigen (Humanmedizin) bzw. nicht (Veterinärmedizin) mit neuen Wirkstoffen oder gar Wirkstoffklassen zu rechnen ist. Umso wichtiger ist der Erhalt der Wirksamkeit der derzeit eingesetzten Wirkstoffe. Sachgerechter und intelligenter Gebrauch von Antibiotika bedeutet, in der konkreten Situation entscheiden zu können, ob - und wenn ja - welches Antibiotikum in welcher Dosierung und mit welcher Applikationsform verwendet werden soll. In diesem Zusammenhang sind die zum Teil sehr niedrigen Tagestherapiekosten von Antibiotika, hier sind durchaus auch Cephalosporine und Fluorchinolone zu nennen, nicht eben förderlich für den sachgerechten Gebrauch.

Mit der zunehmenden Globalisierung, die z.B. durch stetig zunehmende Fernreisen oder länderübergreifende Geschäftsverbindungen verursacht wird, ist auch eine ansteigende Globalisierung des bakteriellen Ökosystems verbunden. Hieraus ergeben sich weitreichende Konsequenzen, wie z.B. umfangreiche Interaktionen zwischen ambulanter Medizin und Krankenhaus sowie zwischen Menschen und Tieren.

Die Maßnahmen zur Bekämpfung der Ausbreitung resistenter Bakterien können sich nicht auf einen rein restriktiven Einsatz von Antibiotika beschränken. Gutes Management, fundierte Aus-, Weiter- und Fortbildung aller Beteiligten sowie wirkungsvolle Hygienemaßnahmen sind ebenso unabdingbar für den Erfolg. Im Bereich der Veterinärmedizin müssen zudem die Zucht- und Haltungsstrategien von Lebensmittel liefernden Tieren kritisch hinterfragt werden. In diesem Sinn wurden die in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) formulierten Ziele zur Vermeidung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen bisher nur teilweise erreicht. Weitere Anstrengungen sind somit erforderlich. GERMAP will auch zukünftig seinen Beitrag hierzu leisten.

An der Erstellung des vorliegenden Berichtes waren erneut zahlreiche Kolleginnen und Kollegen aus der Human- und Veterinärmedizin beteiligt. Für die geleistete Arbeit danken wir allen Beteiligten sehr herzlich, insbesondere denjenigen Kolleginnen und Kollegen, die unserer Einladung gefolgt sind, ausgewählte spezifische Aspekte im Umfeld von Antibiotikaverbrauch und Resistenz näher zu beleuchten. Diese Beiträge finden sich in der vorliegenden Ausgabe unter der Bezeichnung „GERMAP spezial“.

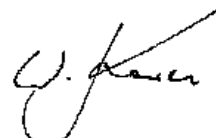
Für die
Herausgeber:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

Preface

GERMAP 2012 is the third issue of a report that provides a summary of data on the consumption of antimicrobials and the extent of resistances against antimicrobials in human and veterinary medicine. While we had hoped to be able to publish the report earlier, the considerable efforts in the preparation of the report delayed publication once again. Information in this report mostly dates from the period 2009–2011, only rarely from the year 2012.

Many trends already described in GERMAP 2010 continue unbroken. In human medicine, broad spectrum antimicrobials, especially cephalosporins and fluoroquinolones, still have a large share of the overall consumption of antimicrobials. This applies for ambulatory as well as in-patient treatments. As it is known, both antibiotic classes select for multi-drug resistant bacteria more than most other classes. As the PEG resistance study shows, the percentage of multi-resistant isolates of the type 3MRGN (according to the definition of KRINKO, 2012)¹ of all *Escherichia coli* isolates increased from < 1% in 1995 to 14% in 2010. Isolates of the type 4MRGN, which are resistant against carbapenems, were not yet found in this study; however their percentage was 2% of *Klebsiella pneumoniae* isolates and 7% of *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

In our opinion, these trends will continue as long as adequate measures like, for example, the appropriate use of antibiotics are implemented only in an insufficient manner. A reduced use of cephalosporins and fluoroquinolones for therapy in both sectors therefore must be a goal with high priority. Furthermore the use of antimicrobials can be reduced in prophylaxis, especially when peri-operative prophylaxis continues too long after surgery. In the ambulatory sector the use of antimicrobials against acute respiratory diseases must be reduced. The attitude to switch from parenteral to oral medication as soon as possible has to be questioned critically, since due to insufficient absorption the selection pressure can be higher after oral application than after parenteral application.²

In the veterinary sector reliable data on the sales of antimicrobials in 2011 were available for the first time. The sales data, which were provided by pharmaceutical companies and wholesalers, do not allow conclusions about the actual use of the different antimicrobial classes in various animal species. The development of resistances in bacteria pathogenic for animals is characterized by increasing rates of ESBL-producing bacteria and MRSA. The recent isolation of carbapenemase-producing bacteria from animals^{3,4} is proof that a transfer of resistant bacteria or resistance genes between humans and animals is possible in both directions.

The appropriate use of antimicrobials is more essential than ever, as in the near future the development of few (human medicine) or no (veterinary medicine) new antimicrobial compounds or even classes can be expected. This makes the preservation of the effectiveness of current antimicrobials even more important. Appropriate and intelligent use of antimicrobials means to be able to decide in a given situation if, and if yes, which antimicrobial should be given in which dose and by which route of application. In this context the low therapeutic costs of antimicrobials in general and especially of cephalosporins and fluoroquinolones are not helping an appropriate use.

Increasing globalisation, which is caused by more long distance travels and more international business, also means increasing globalisation of the bacterial ecosystem. This has major consequences like extensive interactions between ambulatory medicine and hospitals as well as between humans and animals.

Measures to fight the spread of resistant bacteria cannot solely be limited to more restrictive use of antimicrobials. Good management, profound pre- and post gradual education of all those who are involved as well as efficient hygiene are just as necessary for success. In the veterinary sector strategies for breeding and keeping food producing animals must be questioned critically. In this context the aims set forward in the German Antimicrobial Resistance Strategy (Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie, DART) were not fully accomplished and further efforts are necessary. GERMAP wants to continue to contribute to these efforts in the future.

Again many colleagues from human and veterinary medicine participated in the preparation of the present report. We want to thank all who were involved for their great work, especially those colleagues who followed our invitation to highlight selected specific aspects of the use of antibiotics and resistance. You will find those contributions in this edition under the heading „GERMAP spezial“.

1. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.
2. Zhang L, Huang Y, Zhou Y, Buckley T, et al. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3659-66.
3. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 2012;67:1793-5.
4. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 2013;68:478-80.

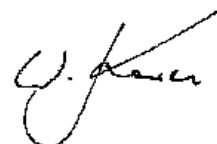
On behalf of
the editors:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

1 Zusammenfassung

Humanmedizin

Nach den Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) wurden im Jahr 2011 im ambulanten Versorgungsbereich nahezu 38 Mio. Antibiotikaverordnungen mit 358 Mio. definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) und einem Umsatz von 684 Mio. € getätigt. Die Verordnungsdichte betrug 14,1 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag. Verordnungsvolumen, Umsatz und Verordnungsdichte lagen damit jeweils unter den Werten für das Jahr 2008, die im Bericht GERMAP 2010 veröffentlicht wurden. Der Anteil der Reserveantibiotika am Gesamtverbrauch hat weiter zugenommen. Dies gilt insbesondere für Oralcephalosporine und Fluorchinolone - ohne erkennbaren Grund. Ferner sind nach wie vor große regionale Unterschiede, mit einem z.T. deutlich höheren Verbrauch in den westlichen als in den östlichen Bundesländern zu beobachten. Dies gilt in dieser Form aber nicht für die Verordnungsprävalenz bei Kindern und Jugendlichen. Nach Tagesdosen ist Amoxicillin weiterhin das am häufigsten verordnete Antibiotikum. Der Fluorchinoloneinsatz steigt mit dem Lebensalter. Die Gesamtmenge des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich in den letzten Jahren wurde auf ca. 500–600 Tonnen pro Jahr geschätzt. Hochgerechnet auf die Bevölkerung macht das Verordnungsvolumen im ambulanten Bereich ca. 85% des gesamten Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin aus.

Die wichtigste Datenquelle für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus stellt inzwischen das ADKA-if-RKI-Surveillance-Projekt dar, das aus dem MABUSE-Projekt hervorgegangen ist. Insgesamt scheint die Verbrauchsdichte im stationären Sektor in den letzten Jahren angestiegen zu sein. Dabei zeigen nichtuniversitäre Akutkrankenhäuser meist einen Verbrauch von < 60 DDD/100 Pflage tage und Universitätskliniken einen Verbrauch von > 60 DDD/100 Pflage tage. Die im Krankenhaus am häufigsten verordneten Antibiotika im Jahr 2011 waren β -Lactame und Fluorchinolone. Die Verbrauchsdichte auf Intensivstationen war doppelt so hoch wie auf Normalstationen.

Das Datenmaterial zur Bestimmung der Resistenzsituation stammt größtenteils aus den Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) sowie aus den laborgestützten Surveillance-Systemen ARS, SARI und dem EARS-Net (früher EARSS). ARS liefert sowohl Daten zur Resistenzsituation in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung. Ferner wurden die Resistenzdaten der Nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger analysiert.

Seit der Veröffentlichung des ersten Berichtes (GERMAP 2008) hat sich die Resistenzsituation bei mehreren Erregern z.T. erheblich geändert. Die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz bei den Pneumokokken von Patienten mit invasiven Erkrankungen stieg zunächst von ca. 11% im Jahr 1997 auf 18% (Erwachsene) bzw. 33% (Kinder) im Jahr 2005 an. Danach

war bei den Isolaten von Patienten beider Altersgruppen eine rückläufige Resistenzhäufigkeit auf ca. 10% im Jahr 2011 zu beobachten. Der Anteil der Penicillin-resistenten Isolate von Kindern scheint jedoch in den letzten Jahren tendenziell zugenommen zu haben und lag im Jahr 2011 mit 3,4% deutlich über der Rate bei Erwachsenen (0,4%). Dabei handelte es sich fast ausschließlich um Meningitis-Fälle. Im europäischen Vergleich ist die Resistenzsituation bei den Pneumokokken gegenüber Penicillin in Deutschland aber nach wie vor sehr günstig.

Bei Meningokokken aus dem Zeitraum 2002–2011 zeigten durchschnittlich 14% der Isolate verminderte Empfindlichkeit gegen Penicillin und 0,7% waren resistent. Im Jahr 2012 lagen die Zahlen mit 25% bzw. 2,2% aber deutlich über diesen Durchschnittswerten. Die Änderung steht möglicherweise im Zusammenhang mit einem Wechsel in der Verteilung einzelner klonaler Komplexe. So zeigen 23% der Meningokokken, die zum ST11-Komplex gehören, verminderte Penicillin-Empfindlichkeit, aber nur 5% der Stämme, die zum ST-41/44-Komplex gehören. Die erste größere Resistenz-Surveillance-Studie in Deutschland zur Erfassung der Antibiotikaempfindlichkeit von Gonokokken wurde im Zeitraum 2010/2011 durchgeführt. Danach zeigten 80% der Isolate Nicht-Empfindlichkeit gegen Penicillin und mindestens 70% gegen Ciprofloxacin bzw. Tetracyclin. Die WHO fordert von einer kalkulierten Therapie der Gonorrhoe einen Heilerfolg von $\geq 95\%$. Dieses Ziel scheint in Deutschland nur mit den Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin erreichbar.

Die Resistenzraten bei *Mycobacterium tuberculosis* gegen die Wirkstoffe der ersten Wahl lassen in den letzten fünf Jahren einen stabilen Trend mit einem Anteil multiresistenter Stämme von ca. 2% und einem Anteil von Stämmen mit jeglicher Resistenz in Höhe von ca. 12% erkennen. Die Resistenzlage bei den *Salmonella-enterica*-Serovaren stellt sich sehr unterschiedlich dar. Die meisten Serovar-Typhimurium-Stämme sind heute mehrfachresistent, während die Serovar-Enteritidis-Stämme zu ca. 95% gegen alle getesteten Antibiotika sensibel sind. Seit dem Jahr 2010 finden sich auch Serovar-Typhimurium-Isolate mit Resistenz gegen Ciprofloxacin. Die weitaus größte Zahl der Fluorchinolone-resistenten Salmonellen ist aber dem Serovar Kentucky zuzuordnen. Vereinzelt wurden auch multiresistente Serovar-Kentucky- und Paratyphi-B/Java-Stämme mit Resistenz gegen Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 beobachtet.

Der Anteil von MRSA an den *Staphylococcus-aureus*-Isolaten lässt für Deutschland einen rückläufigen Trend erkennen. Im Jahr 2011 lag der Anteil von MRSA an den *S.-aureus*-Blutkulturisolaten im Mittel bei 16,1%. Die Ko-Resistenzen bei MRSA gegen andere Antibiotika als β -Lactame zeigen mit der Ausnahme der Fluorchinolone ebenfalls rückläufige Tendenz. Der Rückgang ist darauf zurückzuführen, dass die in den letzten Jahren verstärkt auftretenden Varianten (Isolate der klonalen Linie ST22 „Barnimer Epidemiestamm“) und ST225



[„Rhein-Hessen-Epidemiestamm“]) ein deutlich schmaleres Resistenzspektrum zeigen als ältere epidemische MRSA. Im Krankenhausbereich gehören nahezu 90% der MRSA-Isolate zur Gruppe der ha-MRSA und im ambulanten Versorgungsbereich sind es ca. 75%, die hier als hca-MRSA bezeichnet werden. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf die Dynamik im Auftreten und der Verbreitung von ca-MRSA-Klonen sowie die zunehmende Tendenz im Auftreten von tierassoziierten la-MRSA, insbesondere in Regionen mit intensiver Nutztierhaltung. Das zoonotische Reservoir ist aber auch für das Einbringen neuer *mecC*-Varianten (*mecC*) und neuer Resistenzgene wie *cfr* bedeutend. Insbesondere das Auftreten der *cfr*-kodierten Linezolid-Resistenz bei *Staphylococcus epidermidis* in deutschen Krankenhäusern bedarf wegen der möglichen Übertragung auf ha-MRSA besonderer Aufmerksamkeit.

Bei den *Escherichia coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich hat sich der Trend zur Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen zahlreiche, häufig zur kalkulierten Therapie verwendete Antibiotikagruppen (Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine, Fluorchinolone) weiter fortgesetzt. Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie nahm der Anteil der Stämme, die eine Extended-Spectrum- β -Lactamase (ESBL) bilden, erneut deutlich zu und erreichte im Jahr 2010 überregional ein Niveau von 17%. Dominierende ESBL sind die Enzyme CTX-M-15, dessen Ausbreitung in engem Zusammenhang mit der pandemischen Verbreitung von Stämmen der klonalen Linie O25b-ST131 steht, sowie CTX-M-1, das häufig auch bei *E. coli* aus veterinärmedizinischem Material und Nahrungsmitteln (z.B. Geflügelfleisch) gefunden wird. Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus (ca. 30%) nur noch bedingt zur Behandlung von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Demgegenüber besitzen die Carbapeneme aufgrund der unverändert günstigen Resistenzsituation (< 1%) weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Die Resistenzhäufigkeit gegen Tigecyclin liegt ebenfalls unter 1%. Das Resistenzniveau im ambulanten Bereich ist im Allgemeinen deutlich niedriger als im stationären Bereich, aber auch dort sind inzwischen ESBL-bildende und Fluorchinolon-resistente *E. coli* verbreitet. Das „wahre“ Ausmaß der Ausbreitung Antibio-

tika-resistenter *E. coli* im ambulanten Bereich wird durch die verfügbaren Resistenz-Surveillance-Systeme aber nur unzureichend abgebildet, da ein überproportional hoher Anteil der an das mikrobiologische Labor gesendeten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt. In der Normalbevölkerung sind bis zu 7% der Personen mit ESBL besiedelt.

Die Therapie von *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppen 3 und 4 wird ebenfalls zunehmend durch das Auftreten ESBL-bildender Stämme eingeschränkt. Das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen sowie Piperacillin/Tazobactam und Gentamicin nahm gleichfalls deutlich zu. Für die Carbapeneme zeigte sich insgesamt noch eine günstige Resistenzsituation, aber die Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie und des NRZ für Gram-negative Krankenhaus-erreger als auch die Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs deuten darauf hin, dass in den nächsten Jahren mit einer deutlichen (in einigen Regionen sogar besorgniserregenden) Zunahme Carbapenem-resistenter *K. pneumoniae*-Stämme zu rechnen ist.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigten sich nach wie vor große Unterschiede im Resistenzniveau zwischen den Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich und solchen von Patienten von Allgemeinstationen. Während die Resistenzhäufigkeit gegen *Pseudomonas*-wirksame Fluorchinolone in den letzten Jahren annähernd gleich geblieben ist, ist bei den *Pseudomonas*-wirksamen-Cephalosporinen sowie Piperacillin ($\pm$ Tazobactam) und den Carbapenemen ein steigender Trend zu beobachten, während die Gentamicin-Resistenz rückläufig ist. Die Resistenzhäufigkeit bei Stämmen der *Acinetobacter baumannii*-Gruppe gegen Carbapeneme liegt im Mittel bei ca. 10%, mit einem deutlich höheren Anteil bei *A. baumannii* als bei *Acinetobacter pittii*.

Die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bleibt weiterhin eine Angelegenheit mit hoher Priorität und Aktivitäten in vielen Bereichen auf vielen Ebenen. Sachgerechter Einsatz von Antibiotika und eine effektive Umsetzung von Präventionsmaßnahmen sind die wichtigsten Schritte bei der

Bekämpfung multiresistenter Erreger. Die Auswertung der deutschen Daten der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung hat ergeben, dass Deutschland eine niedrigere Prävalenz nosokomialer Infektionen als die meisten anderen europäischen Länder aufweist und auch beim Antibiotikaverbrauch nicht zu den Hochverbrauchern gehört. Bei den prophylaktischen Antibiotikaaanwendungen fiel auf, dass die perioperative Prophylaxe, entgegen den Empfehlungen der Fachgesellschaften, häufig über den Operationstag hinaus durchgeführt wird. Hier könnte vergleichsweise einfach der von Antibiotika auf Bakterien ausgeübte Selektionsdruck reduziert werden. Weiterhin war der im Vergleich zur ersten nationalen Prävalenzstudie im Jahr 1994 hohe Anteil von

Clostridium-difficile-Infektionen auffällig. Diese Beobachtung sowie der hohe Anteil von Breitspektrum-Antibiotika, insbesondere von Cephalosporinen und Fluorchinolonen, geben Anlass, die Aktivitäten im Bereich rationale Verschreibung (Antibiotic Stewardship [ABS]) zu verstärken. Welche Qualitätsindikatoren und –messungen im Bereich Infektionsmedizin und ABS für das deutsche Krankenhaussystem sinnvoll und praktikabel sind, wird z. Zt. untersucht. Auch im ambulanten Versorgungsbereich werden zu häufig Cephalosporine mit breitem Spektrum verordnet. Zudem muss hier das Ziel sein, eine Reduktion des Antibiotikaverbrauchs, insbesondere von Fluorchinolonen, bei der Indikation Atemwegsinfektionen zu erreichen.

Veterinärmedizin

Die vorliegenden Resistenzdaten tierpathogener Bakterien basieren auf den Resultaten des nationalen Resistenzmonitorings für tierpathogene Bakterien (GERM-Vet), durchgeführt vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) sowie auf einigen regionalen Studien. Das GERM-Vet Monitoringprogramm untersucht seit dem Jahr 2001 in jährlichen Studien deutschlandweit das Resistenzverhalten von Bakterien, die sowohl von Lebensmittel liefernden Tieren stammen als auch von Hobbytieren. Es gehen ausschließlich Resistenzdaten von Isolaten erkrankter Tiere in die Erhebungen ein.

Bei der Begutachtung der Daten aus der Veterinärmedizin zeigte sich sehr deutlich, wie wichtig die differenzierte Darstellung der Untersuchungsergebnisse getrennt nach Tierarten, Produktionsrichtung, Bakterienspezies und Organsystemen für die Auswertung der Daten ist.

Staphylococcus-aureus-Stämme vom Milchrind waren empfindlich gegenüber den meisten Wirkstoffen, die MRSA-Rate lag gleichbleibend bei ca. 3%. *S.-aureus*-Isolate vom Geflügel und von Heimtieren zeigten höhere Resistenzraten (über 70%) als in den vorherigen Studienjahren gegenüber den Penicillinen, Tetracyclin und Erythromycin. Der Anteil von MRSA bei *S.-aureus*-Isolaten zeigte einen Anstieg, er lag bei 15% beim Geflügel und bei 35% beim Heimtier. Auch der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten *Staphylococcus (pseud)intermedius* (MRSP) bei den *S.-pseudintermedius*-Stämmen zeigte mit einem Anstieg von 5% auf 10% eine steigende Tendenz.

Die bovinen *Streptococcus*-spp.-Stämme, isoliert aus Mastitiden, wiesen gegenüber den meisten Wirkstoffen eine gute Empfindlichkeit auf. Ausnahmen hiervon waren die Wirkstoffe Tetracyclin, Erythromycin und Pirlimycin.

Bordetella-bronchiseptica-Stämme aus respiratorischen Erkrankungen von Schweinen zeigten Unempfindlichkeiten gegenüber den meisten β -Lactamantibiotika (Ausnahme: Amoxicillin/Clavulansäure). Im Vergleich zu den Stämmen, die von Hund und Katze isoliert wurden, lagen die Resistenzen beim Schwein etwas höher.

Die wichtigsten bakteriellen Erreger von Atemwegsinfektionen *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* zeigten unabhängig von der tierartlichen Herkunft eine gute Empfindlichkeit, auch für neuere Wirkstoffe. Einzelne Florfenicol-resistente *P.-multocida*-Isolate von Rindern und Schweinen wurden jedoch zum wiederholten Mal nach 2006/2007 detektiert.

Pseudomonas-aeruginosa-Stämme vom Heimtier zeigten gleichbleibend hohe Resistenzen für die meisten der getesteten Wirkstoffe. Daher konnten nur sehr wenige Wirkstoffe aufgrund der In-vitro-Ergebnisse als therapeutisch wirksam angesehen werden.

Die *Escherichia-coli*-Stämme von Hund und Katze lagen mit ihren Resistenzraten deutlich unter denen der Lebensmittelliefernden Tiere, sowohl bei der Indikation „Enteritis“ als auch bei „Erkrankungen des Urogenitaltraktes“. Stämme von Schweinen und Geflügel wiesen hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin, Doxycyclin und Tetracyclin auf; die jeweilige Höhe war abhängig von der untersuchten Indikation. Einen Anstieg resistenter Isolate gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure war sowohl beim Rind (Indikation: „Enteritis“) als auch beim Geflügel (Indikation: „Sepsis“) zu verzeichnen. Die höchsten Resistenzraten bei *E. coli* gegenüber einer Vielzahl von Wirkstoffen fanden sich seit Jahren beim Kalb.

Die häufigsten Resistenzen bei *Salmonella enterica* subsp. *enterica* betrafen die Wirkstoffe Ampicillin und Tetracyclin. Sowohl bei Isolaten vom Rind als auch vom Schwein wurde zudem verstärkt das Auftreten intermediär resistenter Isolate gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure beobachtet.

Bundesweite Daten zu den Abgabemengen von Antibiotika an Tierärzte werden seit dem Jahr 2011 erfasst. Seit diesem Zeitpunkt müssen die pharmazeutischen Unternehmer und Großhändler gemäß AMG¹ und der DIMDI Arzneimittelverordnung² die abgegebenen Mengen an Antibiotika pro Jahr melden. Im Folgejahr werden die regional aufgegliederten Abgabemengen veröffentlicht. Insgesamt wurden im Jahr 2011 1.706 t Antibiotika (Grundsubstanz) abgegeben. Die am häufigsten abgegebenen Wirkstoffe waren: Tetracycline (564 t),

Aminopenicilline (528 t), Sulfonamide (185 t) und Makrolide (173 t)³. Eine erste Auswertung der vorläufigen Daten für 2012 ergab, dass insgesamt ca. 1.619 t Antibiotika an Tierärzte abgegeben wurden. Im Vordergrund standen Tetracycline (566 t), Penicilline (498 t), Sulfonamide (162 t) und Makrolide (145 t).⁴ Erst mit den Daten aus den Folgejahren wird eine Bewertung der Höhe der Abgabemengen möglich sein. Ein Zusammenhang zur entsprechenden Resistenzsituation kann trotz regionalisierter Daten nicht hergestellt werden.



Zur Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika in der Nutztierhaltung in Deutschland wurde durch die Tierärztliche Hochschule Hannover eine Pilotstudie⁵ durchgeführt. So zeigte sich in dieser Studie „VetCAB-Pilot“, dass bei Umrechnung auf Einzelgaben am häufigsten Polypeptide, β -Lactamantibiotika und potenzierte Sulfonamide zur Behandlung beim Geflügel, β -Lactamantibiotika, Polypeptide und Tetracycline beim Schwein und β -Lactamantibiotika, Tetracycline und potenzierte Sulfonamide zur Behandlung von Rindern eingesetzt wurden. Zudem gibt es ein privatwirtschaftliches Projekt⁶ der QS GmbH, Bonn, das Verbrauchsmengen in den Mitgliedsbetrieben erfasst.

Eine unserer Aufgaben mit höchster Priorität wird auch in Zukunft der Erhalt der Wirksamkeit der derzeit für die Veterinärmedizin verfügbaren antibakteriellen Wirkstoffe sein. Sichergestellt werden kann dies nur durch einen verantwortungsbewussten und intelligenten Einsatz der Wirkstoffe gemäß der gültigen Antibiotikaleitlinien.⁷

Vor der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zur Therapie, insbesondere vor Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass eine eingeschränkte Wirksamkeit vorhanden sein könnte, ist eine Testung der In-vitro-Empfindlichkeit unverzichtbar.

Verbesserte Haltungsbedingungen, ein gutes Herdenmanagement und optimierte Hygienemaßnahmen sind die wichtigsten Instrumente, um einen restriktiven Einsatz von Antibiotika zu erreichen. Die alleinige Forderung nach Verringerung der Menge an eingesetzten Wirkstoffen wird der komplexen Problematik nicht gerecht.

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 G v. der Verordnung vom 19. Oktober 2012 geändert worden ist (BGBl. I S. 2192).
2. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
3. Wallmann J, Reimer I, Römer A, Bender A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland. Dtsch Tierärztebl 2013;9:1230-4.
4. Wallmann J, Reimer I, Bender A, Römer A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2012. Dtsch Tierärztebl 2014;2:184-6.
5. van Rennings L, von Münchhausen C, Honscha W, Otilie H, et al. Kurzbericht über die Ergebnisse der Studie „VetCAB-Pilot“. Dtsch Tierärztebl 2013;8:1080-3.
6. QS Qualität und Sicherheit GmbH, http://www.q-s.de/monitoringprogramm_antibiotikamonitoring.html.
7. Anonymous. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln. Dtsch Tierärztebl, Beilage Okt. 2010.

1 Summary

Human Medicine

According to 2011 data of the Statutory Health Insurance Research Institute (WIdO) there were almost 38 Mio. antibiotic prescriptions in the ambulatory care setting, accounting for 358 Mio. DDD ("defined daily doses") and expenditures of 684 Mio. €. The antibiotic use density was 14.1 DDD per 1,000 subjects covered by statutory health insurance and day. The volume of prescriptions, expenditures and use density in 2011 were slightly lower than in 2008. However, the proportion of second-line drugs has continued to increase - most prominent here are the oral cephalosporins and the fluoroquinolones, and there is no clear reason for this increase. As before significant regional differences in antibiotic use persist, and use density levels are higher in the western than in the eastern federal states except for children. Based on DDD amoxicillin remains the most frequently prescribed drug. We observed an increasing use of fluoroquinolones with age. The estimated total "tonnage" of antibiotics used in the outpatient setting in Germany during the last years is in the range of 500–600 t per year, and this corresponds to approximately 85% of antibiotic use in human medicine.

The most important data source for hospital antibiotic use has become the so-called ADKA-if-RKI surveillance system which has evolved out of the former MABUSE project. Based on ADKA-if-RKI surveillance system data, hospital antibiotic use levels depend on hospital size. In regional and county hospitals, levels have recently been < 60 DDD per 100 patient whereas higher levels were observed in university hospitals. Cephalosporins and fluoroquinolones were the most extensively prescribed antibiotics in the hospital setting. Intensive care units showed twice as extensive antibiotic use overall as normal wards.

Sources for resistance data have been primarily the systematic studies of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, PEG) and, second, routine data out of the resistance surveillance systems ARS (including data from outpatient settings), SARI and EARS-Net. Furthermore, some of the resistance data were obtained from the national reference laboratories.

Taking into account the data published in GERMAP 2008 there have been clear trends over the past years: macrolide resistance among pneumococci was relatively high in 2005 (18% and 33% for isolates from adults versus children, respectively). Thereafter, there was a declining macrolide resistance rate among invasive pneumococci (10% in the year 2011). There was some increase in the number of penicillin-resistant pneumococci in particular among meningitis isolates from children (3% in 2011). In general, however, and compared with the situation in other countries, penicillin resistance in pneumococci remained rare in Germany.

Reduced susceptibility to penicillin was also observed in meningococci. Rates among isolates from the period 2002–2011 were ~14% overall, but only 0.7% were fully resistant. In the year 2012 rates for reduced susceptibility to penicillin and for full resistance were higher (25% and 2%, respectively), possibly in association with changes in the distribution of specific clonal lineages. For example, 23% of meningococci belonging to the ST11-complex, but only 5% of meningococci belonging to ST-41/44-complex show reduced susceptibility to penicillin.

Reduced susceptibility to penicillin was also observed in gonococci (80%) according to a landmark study in 2010/11 in Germany. Many of the isolates (70% or more) were also non-susceptible to ciprofloxacin and to tetracyclines. If empiric therapy of gonorrhea is to yield a $\geq 95\%$ success (as recommended by WHO), third-generation cephalosporins and spectinomycin can be regarded as the only options in this country for a sufficiently effective empirical treatment of gonorrhoea.

No major changes in resistance rates were observed for *Mycobacterium tuberculosis*. The rate of MDR-*M. tuberculosis* strains remained stable (2%).



Regarding antibacterial resistance in *Salmonella* one needs to look at different serovars. Most serovar-Typhimurium strains have now become MDR strains including emerging strains with ciprofloxacin resistance whereas most serovar-Enteritidis strains remain susceptible to commonly used antibiotics. Fluoroquinolone resistance is frequently observed among serovar-Kentucky strains, and there have been descriptions of strains belonging to serovar Kentucky and serovar Paratyphi B/Java that showed MDR phenotypes including resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins.

There has been a trend of somewhat declining rates of resistance to oxacillin among *S. aureus*. In the year 2011 the MRSA rate among bacteremia isolates was 16%. Resistance among MRSA to non- β -lactam drug classes was also declining. This can be explained by the (re-)emergence of new variants such as clonal lineage ST22 [„Barnim Epidemic Strain"] and ST225 [„Rhein-Hessen Epidemic Strain"] strains. So-called hospital-acquired MRSA remain the most prominent of the isolates in hospitals (~90%) as well as in the community (~75%), and it will be important to closely monitor the epidemiologic evolution and distribution of so-called community-acquired and livestock-associated MRSA in the different healthcare settings. It is known that the zoonotic reservoir is also highly relevant for the emergence of new *mec* variants (e.g. *mecC*) and new resistance genes (e.g. *cfr*) among MRSA in human medicine. Of note is the recent demonstration of *cfr*-associated resistance to linezolid among *Staphylococcus epidermidis* in German hospitals which has the potential of spread to *S. aureus*.

Human *Escherichia coli* isolates have continued to show increased rates of resistance to many drugs commonly used for empirical therapy of infections (i.e. piperacillin-tazobactam, cephalosporins, and fluoroquinolones). According to data from the PEG studies the rate of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-positive isolates increased to 17% in 2010. Predominant ESBL enzymes are those of the CTX-M-15 type that is associated with the pandemic *E. coli* O25b-ST131 clonal group, and of the CTX-M-1 type that is frequently found among veterinary and food *E. coli* isolates. Fluoroquinolone resistance among human *E. coli* isolates remains very high (~30%), and this drug class can no longer be recommended as empirical therapy in severe infections suspected to be due to *E. coli*. The rates of resistance to carbapenems and to tigecycline among *E. coli* continue to be very low (< 1%). Looking at the outpatient setting it is obvious that resistance rates are lower than in hospital settings. Resistance to third-generation cephalosporins, however, and resistance

to fluoroquinolones are also prevalent among community isolates of *E. coli*, but detailed systematic data in this setting is not available. Available data for healthy subjects show that the rate of faecal carriage of ESBL-producing bacteria is up to 7%.

ESBL-related resistance to third-generation cephalosporins is also prevalent among *Klebsiella pneumoniae*, and this trend has been associated with increased resistance to piperacillin-tazobactam, fluoroquinolones and gentamicin as well. Although the activity of carbapenems in *K. pneumoniae* is still high, there already have been outbreaks of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in German hospitals which indicates an extreme danger for the hospital system in Germany with its limitations in relevant infrastructure and single-room isolation capacity and its shortness of personnel trained in infectious diseases and infection control.

Regarding *Pseudomonas aeruginosa* there are relevant and significant differences in resistance rates between isolates from intensive versus normal ward care. While the rate of resistance to fluoroquinolones has remained rather stable, resistance to piperacillin ($\pm$ tazobactam) and the carbapenems seems to increase. Carbapenems are still active against most *Acinetobacter-baumannii*-complex isolates (10%), with higher rates among *A. baumannii* compared with *Acinetobacter pittii*.

The fight against antibiotic resistance is now a top priority task for health personnel and policy makers. Prudent use of antibiotics and implementation of infection control measures are the most important ways to go in this fight. The analysis of the European point prevalence survey of antibiotic use and hospital infection shows that Germany is still in an acceptable range. An important observation was that surgical prophylaxis was given postoperatively (which does not correspond to standard recommendations) in too many instances which can be regarded as a relevant quality gap offering great opportunities to reduce selection pressure and resistance development/spread in hospitals. A second important observation was the frequency of *Clostridium difficile* infection in German hospitals which is likely to be associated with the predominant use of cephalosporins and fluoroquinolones. Rational and prudent antibiotic use through more efforts in the field of training, personnel and infrastructure in *Antibiotic Stewardship* [ABS] will be key, and there is a need to make more use of indicators to identify quality gaps and to measure improvements in processes and outcomes in this area.

Veterinary Medicine

The present data on resistances in bacteria that are pathogenic for animals are based on the results of GERM-Vet, the national resistance monitoring of bacteria that are pathogenic for animals by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL) and on some regional studies. Since 2001 the GERM-Vet monitoring program has been investigating annually the resistance of bacteria isolated from food producing animals as well as from companion animals. Only data on isolates from diseased animals are included in this report.

The veterinary results show clearly, how important it is to present the data differentiating between host species, type of production, bacterial species and organ systems.

Staphylococcus aureus isolated from dairy cows were susceptible against most tested antimicrobials; as in previous years the percentage of MRSA in *S. aureus* isolates from dairy cows was at about 3%. *S. aureus* isolated from poultry and companion animals showed higher resistance rates (more than 70%) against penicillins, tetracycline and erythromycin compared to previous years. The percentage of MRSA increased and was 15% in poultry and 35% in companion animals. Further, the percentage of methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) in *S. pseudintermedius* isolates showed an increase from 5% to 10%.

Bovine *Streptococcus* spp. isolated from mastitis cases showed a good susceptibility against most antimicrobials. Exceptions were reduced susceptibilities against tetracycline, erythromycin and pirlimycin.

Bordetella bronchiseptica isolated from respiratory diseases of pigs showed resistance against most β -lactams except amoxicillin/clavulanic acid. Compared to isolates from dogs and cats resistance rates in pigs were slightly higher.

Regardless of their host species the most important bacterial causative agents of respiratory infections, namely *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* and *Actinobacillus pleuropneumoniae*, showed good susceptibilities also against newer antimicrobials. However, few *P. multocida* isolates from cattle and pigs were resistant against florfenicol. This has been reported repeatedly since 2006/2007.

Pseudomonas aeruginosa isolated from companion animals showed consistently high resistance rates against most tested antimicrobials; based on the *in-vitro* results only very few antimicrobials can be regarded as therapeutically effective.

Escherichia coli isolated from dogs and cats with the indication „enteritis“ as well as „disease of the urogenital tract“ had lower rates of resistance than isolates from food producing animals. Isolates from pigs and poultry had high resistance rates against tetracycline, ampicillin and doxycycline; the rates of resistance differed between indications. An increase of resistant isolates against the combination of amoxicillin/clavulanic acid was observed in cattle (indication “enteritis”) as well as in poultry (indication “sepsis”). As in recent years the highest resistance rates of *E. coli* against a high number of antimicrobials were consistently found in calves.



Most resistances found in *Salmonella enterica* ssp. *enterica* were against ampicillin and tetracycline. Isolates from cattle as well as from pigs increasingly showed intermediate resistance against the combination amoxicillin/clavulanic acid.

Nationwide data about the delivery of antimicrobials to veterinarians is registered since 2011. Since then pharmaceutical business and distributors are required to report the amount of dispensed antimicrobials each year according to the law on pharmaceutical products (AMG)¹ and the DIMDI regulation on pharmaceutical products.² In the following year the amount itemized according to regions is published. In 2011 1,706 t antimicrobials (pure substance) were dispensed. Antimicrobials with the highest amount is tetracyclines (564 t), aminopenicillins (528 t), sulfonamides (185 t) and macrolides (173 t)³. A first analysis of preliminary data for 2012 showed,

that approx. 1,619 t antimicrobials (pure substance) were delivered to veterinarians. The largest share had tetracyclines (566 t), penicillins (498 t), sulfonamides (162 t) and macrolides (145 t).⁴ Only inclusion of the data of the following years will allow an evaluation of the amounts of dispensed antimicrobials. In spite of the regionalized data a correlation to the resistance situation cannot be established.

A pilot study⁵ „VetCAB“ was done by the University of Veterinary Medicine Hannover (TiHo) to register the amount of antimicrobials given to food producing animals in Germany. The „VetCAB-Pilot“ study showed by conversion into single doses that polypeptides, β -lactams and potentiated sulfonamides were the most used antimicrobials in poultry, β -lactams, polypeptides and tetracycline in pigs and β -lactams and tetracycline and potentiated sulfonamides in cattle. Furthermore a project in the private sector⁶ by QS GmbH, Bonn, registers the amount of antimicrobials used in affiliated farms.

The preservation of the efficacy of antimicrobials available for veterinary medicine is one of our most important challenges and will continue to be so in the future. This can only be achieved by a responsible and intelligent use of the antimicrobials according to the current guidelines on the use of antimicrobials.⁷

Before choosing an antimicrobial for therapy, especially when choosing a compound against which the occurrence of resistance is known, an *in vitro* test of suitable antimicrobials is essential.

Better husbandry conditions, good management and optimized hygiene measures are the most important instruments to implement a restrictive use of antimicrobials. Only calling for a reduced amount of used antimicrobials is not adequate for this complex problem.

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 G v. der Verordnung vom 19. Oktober 2012 geändert worden ist (BGBl. I S. 2192).
2. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
3. Wallmann J, Reimer I, Römer A, Bender A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland. Dtsch Tierärztebl 2013;9:1230-4.
4. Wallmann J, Reimer I, Bender A, Römer A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2012. Dtsch Tierärztebl 2014;2:184-6.
5. van Rennings L, von Münchhausen C, Honscha W, Ottilie H, et al. Kurzbericht über die Ergebnisse der Studie „VetCAB-Pilot“. Dtsch Tierärztebl 2013;8:1080-3.
6. QS Qualität und Sicherheit GmbH, http://www.q-s.de/monitoringprogramm_antibiotikamonitoring.html.
7. Anonymous. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln. Dtsch Tierärztebl, Beilage Okt. 2010.

2 Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin

2.1 Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Im Jahr 2011 gehörten Antibiotika, wie bereits in den vergangenen Jahren, zu den umsatzstärksten Wirkstoffgruppen der ambulanten GKV-Arzneimittelverordnungen. Bezogen auf die Verordnungshäufigkeit nach verordneten Packungen nehmen sie seit vielen Jahren eine Spitzenposition unter den ersten fünf verordnungstärksten Wirkstoffgruppen ein. Da es sich bei Infektionskrankheiten in aller Regel um akute Erkrankungen handelt, ist mit der Therapie eine vergleichsweise kurze Behandlungsdauer verbunden, und das Verordnungsvolumen (in Tagesdosen, DDD, defined daily doses nach ATC-WHO bzw. in der vom WIdO modifizierte amtliche deutsche Form) ist weitaus geringer als das vieler anderer Arzneimittelgruppen, wie beispielsweise das der Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika und Psychopharmaka.¹

Die Entwicklung des Verordnungsvolumens in den letzten Jahren ist in Abb. 2.1.1 dargestellt. Die DDD-Mengen und die Anzahl der Verordnungen waren in den letzten Jahren auf einem weitgehend konstanten Niveau, während der GKV-Fertigarzneimittelumsatz der Antibiotika, über die letzten Jahre betrachtet, gesunken ist. Im Jahr 2011 wurden 38 Mio. Verordnungen mit 358 Mio. DDD und einem Umsatz von 684 Mio. € gezählt (Abb. 2.1.1). Diese Zahlen beziehen sich auf Antibiotikaklassen, die vor allem im ambulanten Bereich eingesetzt werden und in der Tabelle 2.1.1 dargestellt sind.

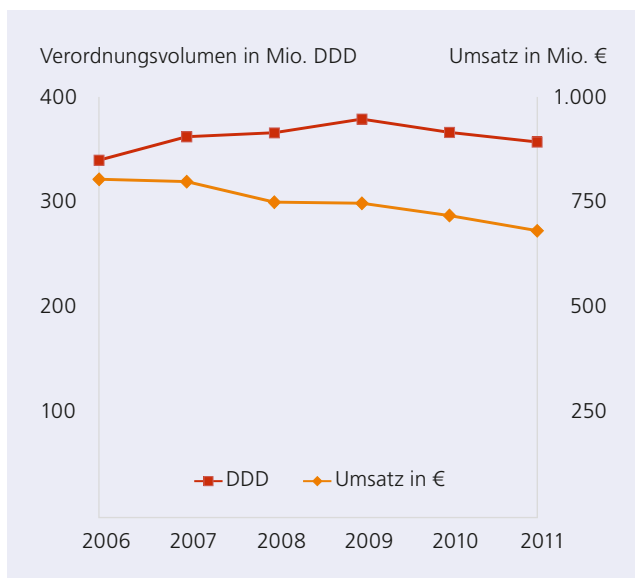


Abb. 2.1.1: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in DDD) sowie des Antibiotikaumsatzes (in €) in den letzten sechs Jahren (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

An erster Stelle werden Penicillin-Derivate verordnet, gefolgt von Tetracyclinen und Makroliden. Tabelle 2.1.1 zeigt die Zahlen für 2011. Mit 72,6 Mio. DDD war Amoxicillin (ohne die Kombinationen zur Helicobacter-Eradikation) im Jahr 2011

der antibiotische Wirkstoff mit dem höchsten Verordnungsvolumen, gefolgt von Doxycyclin auf Platz zwei (55 Mio. DDD) und Cefuroximaxetil auf der dritten Position (41,4 Mio. DDD). Umgerechnet in Tonnen und unter Berücksichtigung der zusätzlichen Verbräuche im Nicht-GKV-Bereich ergeben diese Daten einen Gesamtverbrauch im humanmedizinischen ambulanten Bereich von rund 500–600 Tonnen pro Jahr.

Tab. 2.1.1: Antibiotikaverordnungen (nach Tagesdosen) 2011 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	Mittlere DDD-Kosten in €
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	90,6	1,09
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	77,5	2,74
Tetracycline	66,3	0,72
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	46,6	2,25
Chinolone	37,5	3,34
Folsäureantagonisten	15,5	1,81
Nitrofurantoin und andere* spezielle Harnwegsantibiotika	11,6	1,80
Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure	6,6	2,70
Erythromycin und andere ältere Makrolide	5,9	2,15
Parenterale β -Lactame	0,3	59,16
Imidazole	< 0,1	21,45

*Nitroxolin und Fosfomycin-Trometamol

Die Bedeutung von Tetracyclinen ist seit vielen Jahren abnehmend. Der Anteil der Tetracycline am gesamten Antibiotikaverordnungsvolumen ist von 38% im Jahr 1991 auf 24% im Jahr 2006 bzw. 18% im Jahr 2011 gefallen. Der Anteil von Reserveantibiotika steigt seit vielen Jahren langsam, aber stetig an, so auch in den letzten Jahren (Tab. 2.1.2). Dabei ist der Anstieg von Oralcephalosporinen, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor und Flucloxacillin mit +95%, Nitrofurantoin und anderen speziellen Harnwegsantibiotika mit +35% und Chinolonen mit +17% zwischen 2006 und 2011 besonders hoch. Die verordnete Menge der Basispenicilline (Aminopenicilline und Penicillin V) und Tetracycline ist im gleichen Zeitraum gesunken.

Die Zahlen zum Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich lassen sich am besten in Form von DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) pro Tag (DDD/1.000) als Verordnungsdichte beschreiben. Solche Zahlen stehen für die rund 70 Mio. GKV-Versicherten (85% der in Deutschland lebenden Bevölkerung) zur Verfügung. Damit lassen sich regionale und internationale Vergleiche vornehmen (siehe unten).

So existieren innerhalb der Substanzgruppen deutliche Unterschiede, die teilweise auch regional zu beobachten sind

Tab. 2.1.2: Veränderungen im ambulanten Verordnungsvolumen (nach Tagesdosen) bestimmter Antibiotikaklassen 2006 bis 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

	Änderung
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	-8,6%
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	+95%
Tetracycline	-20,0%
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	+9,7%
Chinolone	+16,9%
Folsäureantagonisten	-27,2%
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	+34,8%
Lincosamide/Streptogramine/Fusidinsäure	+11,4%
Erythromycin und andere ältere Makrolide	-32,0%
Parenterale β -Lactame	-4,2%
Alle Antibiotika	+5,1%

(regionale Verordnungspräferenzen). Bei den Fluorchinolonen ist vor allem der Verbrauch von Ciprofloxacin (bei dem sich die Tagestherapiekosten im Generikamarkt rasch nach unten entwickelt haben) in allen kassenärztlichen Regionen angestiegen. Das ebenfalls generikafähige und preisgünstigere Norfloxacin zeigt jedoch einen völlig anderen Trend mit rückläufigen Zahlen. Der Anstieg von Levofloxacin fällt regional sehr unterschiedlich aus, während Moxifloxacin nach einem Höchstwert im Jahr 2005 und einem wiederholten Anstieg im Jahr 2007 einen schwankenden Verlauf zeigt (Abb. 2.1.2).

Die Entwicklung der Antibiotikaverordnungsdichte im ambulanten Bereich in Deutschland ist in Abbildung 2.1.3 dargestellt. Umgerechnet auf die GKV-Versicherten waren es im Jahr 2011 demnach rund 14,1 DDD pro 1.000 Versicherte und

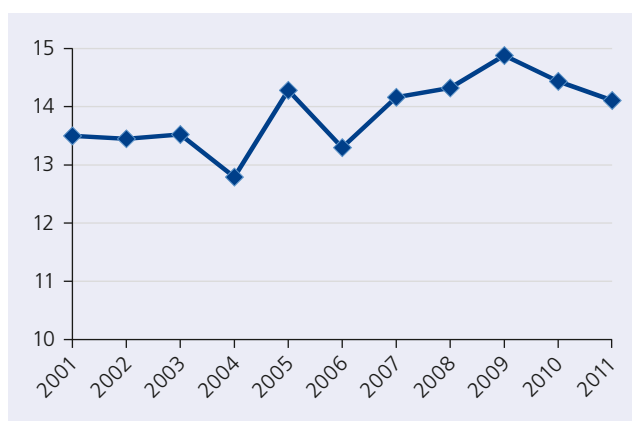


Abb. 2.1.3: Ambulante Verordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Deutschland seit 2001 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Tag (Abb. 2.1.3). Beim Vergleich mit früheren Publikationen muss darauf geachtet werden, dass hier ggf. noch frühere, heute nicht mehr gültige DDD-Definitionen berücksichtigt wurden. Verwendet man auch retrospektiv die heute gültigen Dosisdefinitionen (Abb. 2.1.3), ist in den letzten zehn Jahren ein leichter Anstieg festzustellen.

Rechnet man die Verordnungen im stationären Bereich auf die Bevölkerung hoch und vergleicht die Werte mit der Verordnungsdichte im ambulanten Bereich, ergibt sich für die Antibiotikaverordnungen im Krankenhausbereich ein Anteil von lediglich ca. 15% am Gesamtverordnungsvolumen. Solche Hochrechnungen liegen hierzulande allerdings ausreichend verlässlich nur aus dem Jahr 2002 für Baden-Württemberg vor.² Die Größenordnung 80–90% für den Anteil der ambulant verschriebenen Antibiotika am Gesamtverordnungsvolumen ist jedoch in vielen Ländern beobachtet worden.³ Die Gesamt-„Tonnage“ der im humanmedizinischen Bereich eingesetzten Antibiotika beträgt demnach rund 700 bis 800

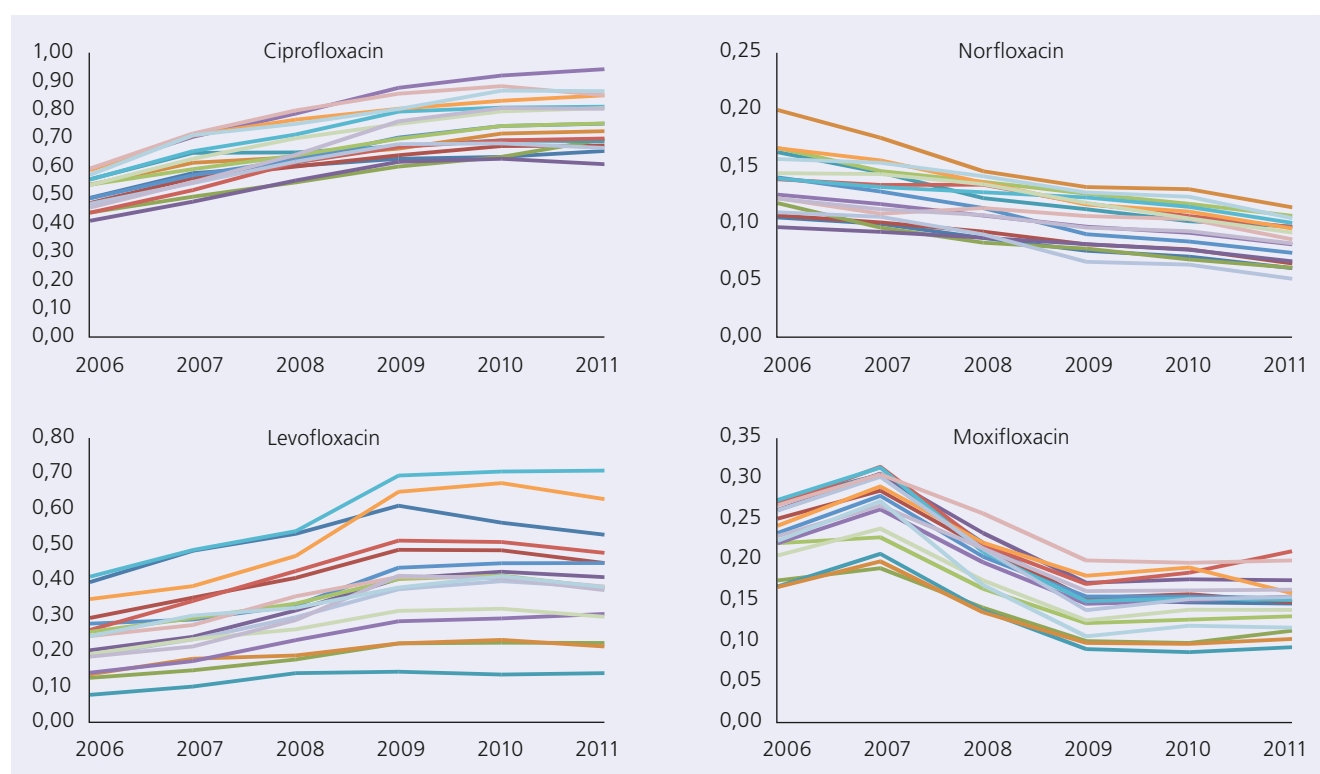


Abb. 2.1.2: Verordnungsentwicklung ausgewählter Fluorchinolone (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in verschiedenen Regionen Deutschlands (jede Linie entspricht den Daten einer kassenärztlichen Vereinigung) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

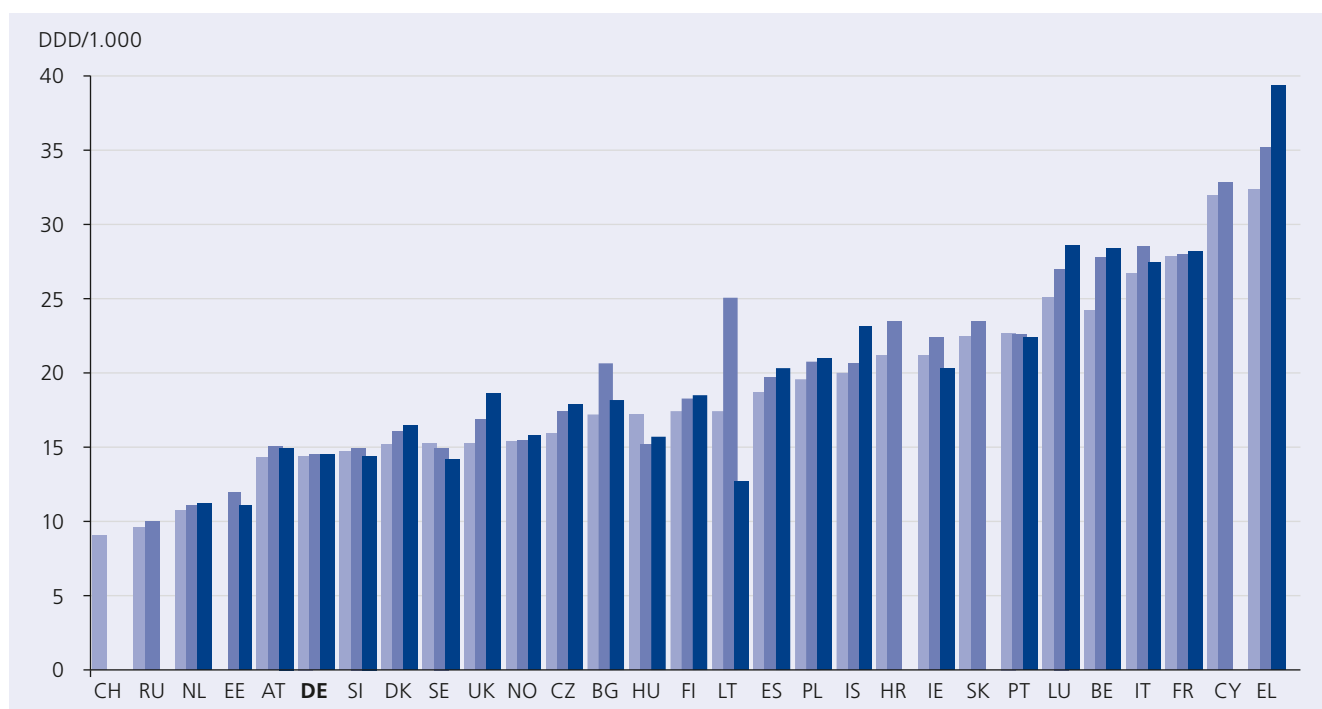


Abb. 2.1.4: Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschland (DE) im Vergleich zu europäischen Ländern bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (Quelle: WIdO sowie ESAC/ESAC-Net, Daten für 2006, 2008 und 2010).

Tonnen jährlich und liegt damit unter den veterinärmedizinischen Mengen (ca. 1.700 Tonnen).

Ambulante Verordnungen im europäischen Vergleich

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt Deutschland mit der ambulanten Verordnungsdichte von < 15 DDD/1.000 nach wie vor im unteren Drittel – zusammen mit den Niederlanden, Österreich, den skandinavischen Ländern, Slowenien, Russland und der Schweiz (Abb. 2.1.4). Griechenland und Zypern sowie Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg lagen 2006, 2008 und auch 2010 in der europäischen Spitzengruppe.⁴ Die dortigen Ärzte verordneten teilweise mehr als doppelt so viele Antibiotika wie die Deutschen. Die Größenordnungen haben sich in den letzten Jahren nur geringfügig geändert (Abb. 2.1.4). Aus vielen Ländern mit neueren Daten für 2010 werden Anstiege in den Verbrauchsdichten gemeldet, beispielsweise aus Dänemark (2008–2010: 16–16,5), Finnland (2008–2010: 18–18,5), Großbritannien (2008–2010: 16,9–18,6) und Belgien (2008–2010: 27,7–28,4). Die Relationen im Ländervergleich, auch in Bezug auf Deutschland, sind jedoch insgesamt sehr ähnlich geblieben.

Die Zahlen für die Niederlande und die Schweiz (ca. 10–11 DDD/1.000) zeigen das „untere“ Ende der Verordnungsdichte in modernen Gesellschaften ohne erkennbare Qualitätseinbußen und können insofern als Hinweis auf noch nicht ausgenutzte Optimierungsmöglichkeiten im deutschen Gesundheitssystem interpretiert werden. Ähnliche Verbrauchsdichten werden in den baltischen Staaten und Russland beobachtet. Zahlreiche Untersuchungen (auch aus Deutschland) zeigen, dass der Griff zum Rezept bei Atemwegsinfektionen in vielen Fällen hinterfragt werden kann und sollte: 90% dieser Erkrankungen stellen keine Indikation für eine Antibiotikabehandlung dar, nicht für Doxycyclin, nicht für Amoxicillin, nicht

für Moxifloxacin. Bei Bronchitis ließen sich nach einer dieser Untersuchungen die Antibiotikaverordnungen durch Hausärzte in Nordrhein-Westfalen um 40–60% senken – allein durch verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation – ohne Verwendung von Biomarkern wie C-reaktives Protein oder Procalcitonin.⁵ Eine neuere Studie zeigt, dass auch bei älteren Menschen mit Husten seit mehreren Tagen ohne Verdacht auf Pneumonie Amoxicillin nicht besser ist als Placebo.⁶

Verbrauchsdichte nach Region

Innerhalb Deutschlands wurden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch explizit erstmals für 2001 ausgewertet und in aller Deutlichkeit beschrieben.⁷ Insbesondere in den westlichen Regionen (alte Bundesländer) verordneten Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den fünf neuen Bundesländern. Diese regionalen Unterschiede haben sich seither nicht wesentlich verändert.^{8–12} Im Jahr 2005 beispielsweise variierten die Verordnungsdichten in den alten Bundesländern zwischen 13,9 DDD/1.000 (Baden-Württemberg) und 18,3 DDD/1.000 (Saarland), und lagen damit deutlich über denen der neuen Bundesländer (9,8 bis 11,7 DDD/1.000). Die Daten für 2011 zeigen nun eine Schwankungsbreite von 10,6 in Sachsen bis 17,3 DDD/1.000 in Nordrhein-Westfalen (Abb. 2.1.5 und 2.1.6), das das Saarland als Spitzenreiter abgelöst hat.

Auffällig ist der weiterhin höhere β -Lactam-Verbrauch in den westlichen Regionen (Basispenicilline und Oralcephalosporine) und der sehr geringe Verbrauch speziell von Penicillinen in den neuen Bundesländern bei ähnlichem Verbrauch von Tetracyclinen, Fluorchinolonen und neueren Makroliden (Tab. 2.1.3) – eine Tendenz, die in ähnlicher Weise auch schon früher beschrieben wurde. Innerhalb der Substanzgruppen ist auch eine bestimmte regionale Verordnungspräferenz erkennbar. Wie im oberen Abschnitt bereits kurz angesprochen (Abb. 2.1.2), gibt es zwischen den KV-Regionen gut erkenn-

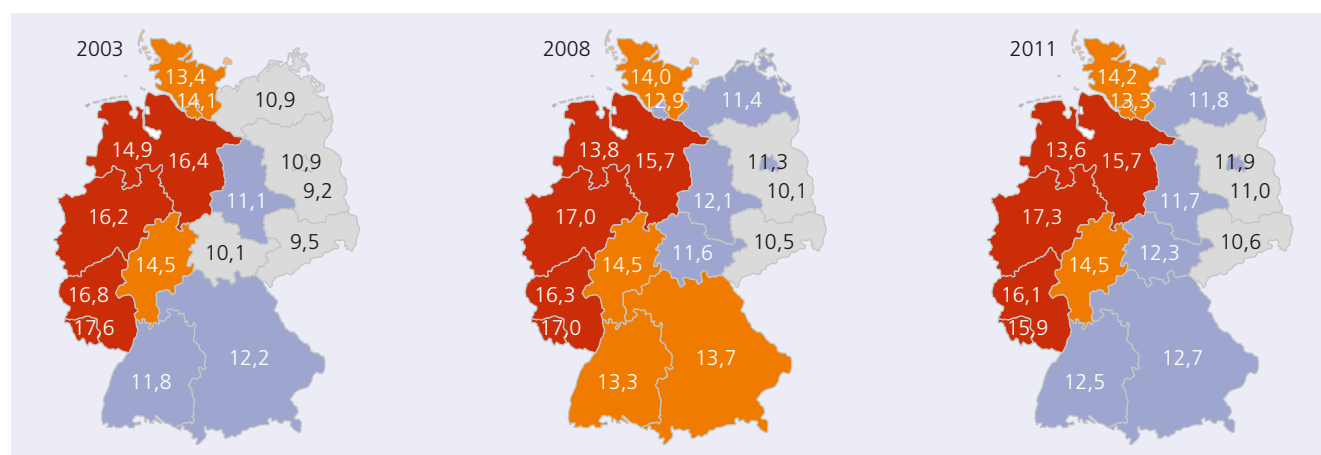


Abb. 2.1.5: Regionale Antibiotika-Verordnungsdichte 2003, 2008 und 2011 (in DDD/1.000) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

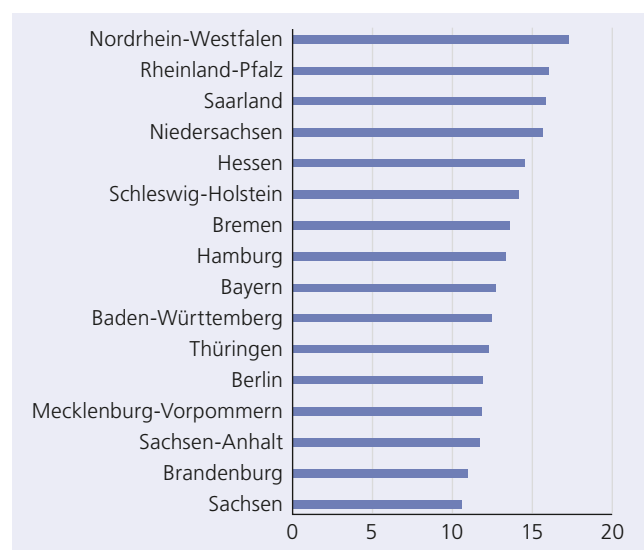


Abb. 2.1.6: Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) im Jahr 2011 nach KV-Regionen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Verbrauchsdichte nach Facharztgruppe

Der Anteil der von Hausärzten vorgenommenen Verschreibungen an allen Antibiotikaverordnungen (in DDD) in Deutschland betrug im Jahr 2011 ca. 53% (zum Vergleich: 58% in 2003, 57% in 2005 sowie 54% in 2008; Abb. 2.1.7). Dabei waren sie für 53% des gesamten β -Lactam-Verbrauchs, 63% der Makrolid-Verordnungen und 54% der Chinolon-Verordnungen verantwortlich.

Hausärztlich tätige Internisten, Kinderärzte und HNO-Ärzte folgten an zweiter, dritter und vierter Stelle.

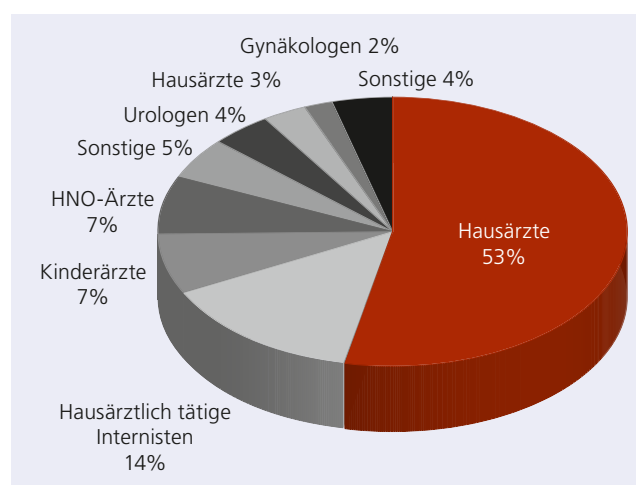


Abb. 2.1.7: Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch in Deutschland im Jahr 2011 (Quelle WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Die verschiedenen Fachgruppen zeigten unterschiedliche Schwerpunkte bei der Wirkstoffauswahl. So entfielen in den hausärztlichen Praxen 44% aller verordneten Tagesdosen auf Basispenicilline und Tetracycline. Auch HNO-Ärzte legten ihren Verordnungsschwerpunkt mit 81% der verordneten Antibiotikagesdosen auf β -Lactame und Tetracycline. Urologen zeigten hingegen ein völlig anderes Verordnungsverhalten; hier entfielen 24% der verordneten Antibiotika-DDD auf Folsäureantagonisten (Cotrimoxazol u.a.) und Tetracycline, 29% auf Chinolone und 31% auf andere Harnwegsantibiotika. In der Kinderarztpraxis kamen überwiegend β -Lactame und Makrolide zum Einsatz; dabei entfielen 37% auf Basispenicilline sowie 38% auf Oralcephalosporine und Staphylokokken-wirksame Penicilline. Neuere Makrolide und ältere Makrolide wurden mit je 9–10% etwa gleich häufig eingesetzt.

Tab. 2.1.3: Regionale Unterschiede in der Verordnung bestimmter Antibiotikaklassen für 2011 in DDD/1.000 Versicherte und Tag (Quelle: WIdO)

	Ost	Süd	West
Basispenicilline	1,95	3,00	4,55
Tetracycline	2,52	2,26	2,85
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	2,53	2,99	3,32
Neuere Makrolide / Ketolide / Azalide	1,72	1,66	1,99
Chinolone	1,37	1,45	1,54
Folsäureantagonisten	0,49	0,56	0,69
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	0,40	0,37	0,53
Erythromycin und andere ältere Makrolide	0,24	0,15	0,27
Lincosamide / Streptogramine / Fusidinsäure	0,26	0,20	0,29

Ost: neue Bundesländer und Berlin; Süd: Baden-Württemberg und Bayern
West: alle übrigen alten Bundesländer

bare Unterschiede in der Bevorzugung bestimmter Wirkstoffe, z.B. von Fluorchinolonen: Die drei verbrauchstärksten Regionen in 2011 für Moxifloxacin waren beispielsweise die ostdeutschen Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen-Anhalt, für Levofloxacin waren es das Saarland, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg (Abb. 2.1.2).

Das höchste Antibiotikaverordnungsvolumen (nach Tagesdosen) pro Arzt zeigten HNO-Ärzte und Urologen, gefolgt von Hausärzten, Kinderärzten, hausärztlich tätigen Internisten und Hautärzten (Tab. 2.1.4).

Tab. 2.1.4: Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika-DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.538
Urologen	5.211
Hausärzte	4.579
Kinderärzte	3.764
Hausärztlich tätige Internisten	3.656
Hautärzte	2.766

Verbrauchsichte nach Altersgruppen

Ambulante Antibiotikaverordnungen sind im Kindesalter (< 10 Jahre), bei 16- bis 19-Jährigen und im hohen Lebensalter (≥ 90 Jahre) häufiger als in den anderen Altersgruppen (Abb. 2.1.8). Zu berücksichtigen ist dabei, dass im höheren Lebensalter die stationäre Einweisungsfrequenz zunimmt und ein relativ größerer Anteil der Antibiotikaverordnungen hier über die stationäre Versorgung erfolgen dürfte.

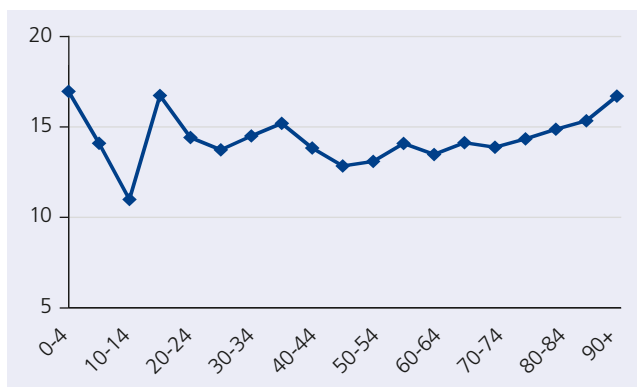


Abb. 2.1.8: Antibiotikaverordnungsichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Die Verordnungshäufigkeit (in %) im Kindesalter ist beträchtlich. So wurden fast 70% der Kinder im Alter von unter 5 Jahren im Laufe des Jahres 2010 ein Antibiotikum verordnet (Abb. 2.1.9)¹⁵. Dieser Wert ist etwa doppelt so hoch wie für den Rest der anderen Altersgruppen. Die Anzahl der Tage mit Antibiotikatherapie steigt hingegen bis zum Eintreten in das Erwachsenenalter an und weist erst mit dem Rentenalter einen leichten Rückgang auf – hier ist allerdings die gleichzeitige Zunahme der Krankenhausbehandlungen mit dem Alter zu berücksichtigen.

Im Kindesalter werden vornehmlich Basispenicilline und Oralcephalosporine zur Therapie eingesetzt. Ab dem 5. Lebensjahr nimmt der Verbrauch an Oralcephalosporinen zugunsten des Verbrauches neuerer Makrolide deutlich ab. Mit zunehmendem Alter nehmen Tetracyclin-Verordnungen an Häufigkeit zu, ab dem 45. Lebensjahr stellen sie dann die verordnungstärkste Antibiotikaklasse dar, gefolgt von Basispenicillinen, Oralcephalosporinen und neueren Makroliden. Ab dem 60. Lebensjahr werden Fluorchinolone bereits häufiger eingesetzt als neuere Makrolide und stehen nach den Tetracyclinen, Oralcephalosporinen und Penicillinen an vierter Stelle. Im hohen Alter gewinnen Fluorchinolone immer mehr an Bedeutung und werden ab dem 80. Lebensjahr nach Oralcephalosporinen als zweithäufigste Klasse eingesetzt. Auch das Verordnungsvolumen der Harnwegsantibiotika nimmt ab dem 70. Lebensjahr deutlich zu.

Anders als bei Erwachsenen bzw. beim Gesamtverbrauch zeigen die regionalen Verordnungsprävalenzzahlen bei Kindern keinen Gradienten von Ost nach West. Dies wurde in einer früheren Untersuchung bereits beobachtet.¹³ Nach einer aktuellen Untersuchung von GEK-Versicherten wurden die höchsten Verordnungsprävalenzen 2009 bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen-Anhalt, Saarland/Rheinland-Pfalz, Thüringen und in Mecklenburg-Vorpommern beobachtet, die niedrigsten in Schleswig-Holstein/Hamburg/Bremen und Baden-Württemberg.¹¹

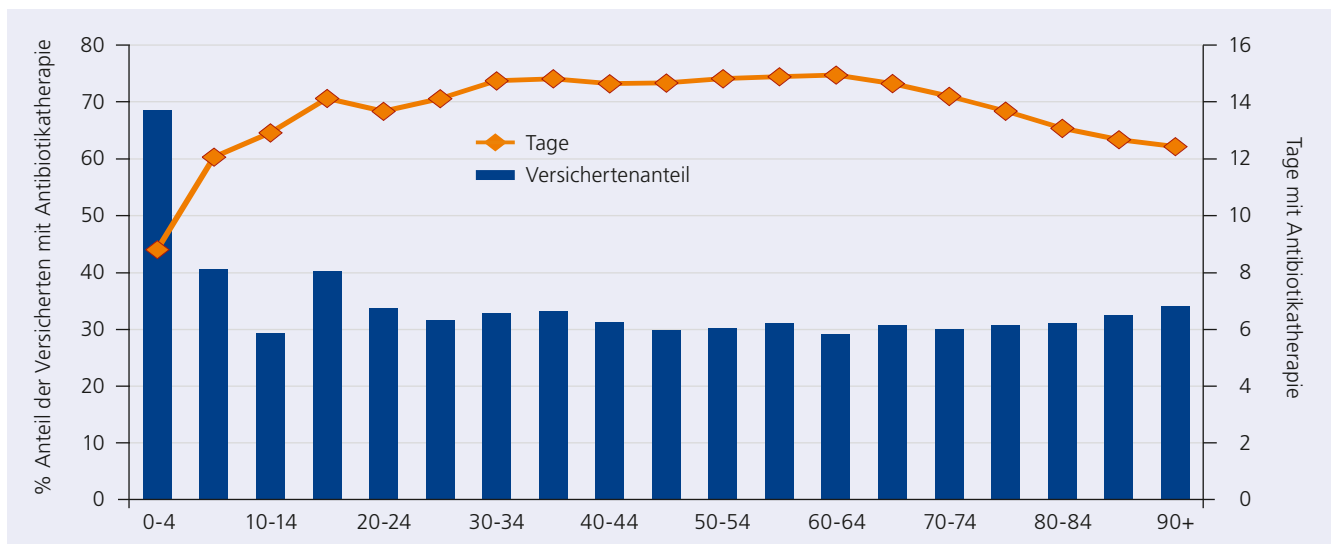


Abb. 2.1.9: Anteil der Versicherten mit Antibiotikatherapie (Balken) und Tage mit Antibiotikatherapie (Linie) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2010 (Quelle: WIdO, Datenbasis: AOK-Verordnungsdaten, 2010)

Saisonale Verordnungsmuster

Aufgrund der Häufung von Atemwegsinfektionen in den Wintermonaten ist die Antibiotikaverordnungsdichte in den Wintermonaten sehr viel höher als im Sommer. Diese Schwankungen können zugrunde gelegt werden, um Antibiotika, die – adäquat oder inadäquat – bei Atemwegsinfektionen eingesetzt werden, zu identifizieren.

Nationale Daten aus dem Zeitraum 2007–2011 zeigen, dass neben β -Lactamen nicht nur Makrolide, sondern auch Fluorchinolone vermehrt in den Wintermonaten zur Therapie verwendet werden. Der Einsatz von Amoxicillin und von Makroliden ist erwartungsgemäß in der kalten Jahreszeit sehr viel häufiger als der von Norfloxacin und Ofloxacin (Harnwegsinfektion), aber auch von Doxycyclin und Minocyclin. (Abb. 2.1.10). Die Anwendung der neueren Fluorchinolone wie Levofloxacin und Moxifloxacin sowie von Cefuroximaxetil und Amoxicillin/Clavulansäure schwankt ebenfalls saisonal deutlich, sodass hier die Indikationen Atemwegsinfektion bzw. Pneumonie eine bedeutende Rolle spielt. Unter den Fluorchinolonen ist – neben Moxifloxacin und Levofloxacin – auch Ciprofloxacin saisonal schwankend; das ist ein Hinweis auf einen potenziell inadäquaten Einsatz dieser Substanz bei Atemwegsinfektionen (Abb. 2.1.10).

Besonders eindrücklich ist die deutliche Zunahme mit jahreszeitlichen Schwankungen von Cefuroximaxetil (Abb. 2.1.10). Nur ein Teil dieser Zunahme dürfte auf die in den

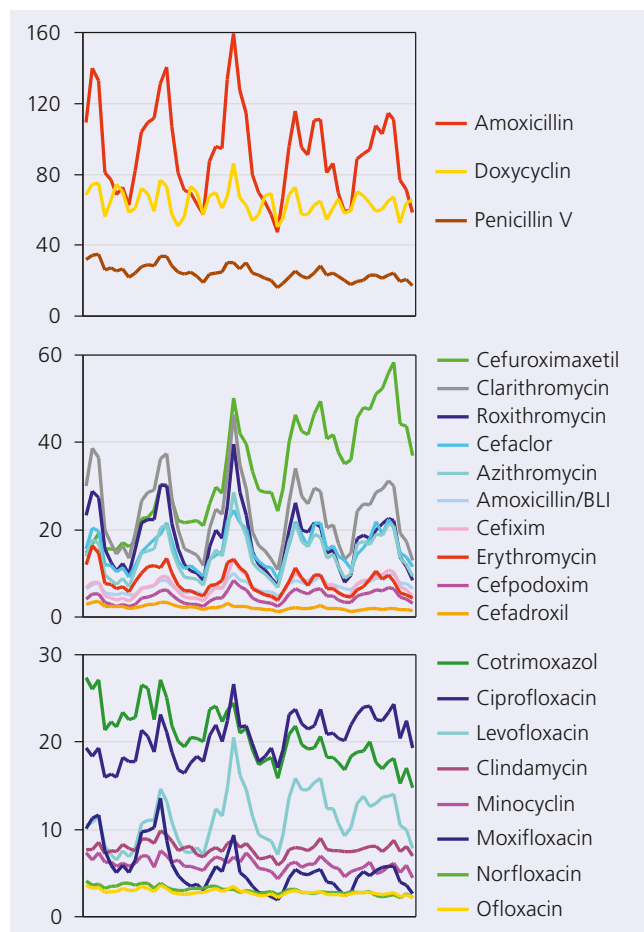


Abb. 2.1.10: Saisonaler Einsatz bestimmter Antibiotika in DDD pro 1.000 Versicherte pro Monat (Quelle: WiDo, GKV-Arzneimittelindex, Daten für 1/2007 bis 6/2011).

letzten Jahren wohl vermehrt verwendete höhere Cefuroxim-Dosierung (2 x 500 mg anstelle von 2 x 250 mg pro Tag) zurückgehen. Ungewöhnlich ist der Zeitpunkt dieses Mehrverbrauchs: Die S3-Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie/ tiefe Atemwegsinfektion hat in ihrer zweiten Auflage (2009) im Unterschied zur ersten Auflage (2005) Oralcephalosporine nicht mehr als Alternative empfohlen.¹⁴

Fazit

Mit einem Antibiotikaverbrauch von 14 DDD/1.000 Versicherte und Tag bleibt Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern im unteren Drittel – in einer ähnlichen Größenordnung wie die Nachbarländer Schweiz, Österreich, Niederlande und Dänemark. Hochverbraucherregion innerhalb Deutschlands bleibt der Westen, vor allem die Regionen, die an Frankreich, Luxemburg und Belgien grenzen – allerdings hat das Saarland die Spitzenreiterposition erstmals an Nordrhein-Westfalen abgegeben. Niedrigverbraucherregion bleibt vor allem der Osten – dies gilt aber in dieser Form nicht für die Versorgungsprävalenzen bei Kindern und Jugendlichen. Für die meisten Verordnungen sind Hausärzte verantwortlich. Der Antibiotikagesamtverbrauch ist tendenziell seit vielen Jahren geringfügig ansteigend, während der Anteil der Reserveantibiotika deutlich angestiegen ist. Dies gilt insbesondere für Fluorchinolone und Oralcephalosporine ohne gesicherten rationalen Hintergrund. Amoxicillin ist nach wie vor mit Abstand die am häufigsten verordnete Substanz. Der Fluorchinoloneinsatz steigt mit dem Lebensalter. Die Altersstruktur der Bevölkerung und regionale Besonderheiten, einschließlich vermutlich soziokultureller Variablen auf Arzt- und Patientenseite, scheinen wesentlich für Verordnungsdichte und Verordnungsprofil in Deutschland zu sein.

► W.V. Kern, R. Zeidan, C. Telschow, H. Schröder
Reviewer: A. Altiner, R. Berner

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2012.
2. Kern WV, Steib-Bauert M, de With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). J Antimicrob Chemother 2006;58:900-1.
3. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). J Antimicrob Chemother 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
4. ECDC. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010. Annual Report of the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Stockholm: ECDC 2012.
5. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilk S, et al. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. J Antimicrob Chemother 2007;60:638-44.
6. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013;13:123-9.
7. Günther J, Kern WV, Nink K, Schröder H, et al. Solange sie noch wirken ... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WiDo Bonn/Universität Freiburg 2003.
8. de With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, et al. Antibiotic use in Germany and European comparison. Dtsch Med Wochenschr 2004;129:1987-92.
9. GERMAP 2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PressInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

10. Glaeske G, Schick Tanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin 2008.
11. Glaeske G, Hoffmann F, Koller D, Tholen K, et al. Faktencheck Gesundheit - Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh 2012.
12. Augustin J, Mangiapane S, Kern WV. Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin 2012.
13. Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006;34:269-73.
14. Höffken G, Lorenz J, Kern WV, Welte T, et al. Guidelines for the epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:359-65.
15. Schröder H. Hände weg von der eisernen Reserve. *Gesundheit und Gesellschaft* 2011;7-8/11:20-6.

Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting – welche Qualitätsindikatoren sind geeignet?

Die Datenlage zur Antibiotikaverschreibung im ambulanten Setting in Deutschland ist exzellent. Seit vielen Jahren gibt es den Arzneiverordnungsreport im Auftrag der Krankenkassen in jährlicher Aktualisierung (www.wido.de/arzneiverordnungs-rep.html). Die dort vom wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) dargestellten nationalen Daten sind inzwischen auch Grundlage der Weitergabe an europäische Behörden (*European Centre for Disease Control and Prevention*, ECDC).

Neben der bundesweiten Betrachtung der Verordnungen gewinnen regional differenzierte Analysen zunehmend an Bedeutung. Spezielle Analysen für die Antibiotikaverschreibung im GKV-Bereich mit regionaler Betrachtung sind bereits früher vom WIdO – in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Freiburg – herausgegeben worden^{1,2} und inzwischen Grundlage der Daten für die GERMAP-Reihe. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI, d.h. ein Institut der ärztlichen Selbstverwaltung in der Gesetzlichen Krankenversicherung) hat kürzlich einen speziellen Service zur regionalen Versorgungssituation (www.versorgungsatlas.de) etabliert, der zuletzt auch für den Bereich Grippe-Impfung und Antibiotika³ interessante Analysen angeboten hat. Ebenfalls regionalisierte Untersuchungen bietet der Arzneimittel-Atlas (www.arzneimittel-atlas.de), den das IGES-Institut in Berlin im Auftrag der forschenden Pharma-Unternehmen erstellt. Daneben sei auf regionale Analysen zur Antibiotikaverschreibung im Bereich Barmer-GEK^{4,5} und der AOK Hessen⁶ hingewiesen.

Angesichts dieser recht guten Datenverfügbarkeit ist es interessant, dass sich mehr als 80% der klinisch tätigen Ärzte – niedergelassen oder krankenhausbasiert, im Osten wie im Westen – mehr Information und Beratung zu diesem Thema wünschen – so eine Umfrage aus dem Jahr 2007 (EVA-Studie des RKI/BMG) bei rund 3.000 befragten Ärzten.⁷ Weist dies darauf hin, dass die „richtige“ bzw. „passende“ und relevante Information bei den Ärzten noch nicht ausreichend angekommen ist, und/oder eine entsprechend pragmatische Bewertung der Daten nicht erfolgt ist? Qualitätsindikatoren könnten hier eine Hilfe darstellen. Welche Qualitätsindikatoren für die Antibiotikaverordnung im niedergelassenen Bereich gibt es? Wie sieht die Situation in Deutschland aus, wenn solche Indikatoren angewendet werden?

die so genannten „AQUIK“-Indikatoren (erstellt im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, KBV, www.aquik.de). Darunter sind keine für den ambulanten Antibiotikaeinsatz relevanten Qualitätsindikatoren. Es finden sich AQUIK-Indikatoren für HIV/AIDS, Hepatitis C und Impfungen. Und das AQUA-Institut verwendet so genannte praxisindividuelle Verordnungsspiegel mit einer Vergleichsgruppe in ihren Qualitätszirkeln (u.a. zum Thema „Pharmakotherapie“) – diese Daten sind jedoch nicht allgemein verfügbar, Auswahl und Aufbereitung sind nicht beurteilbar und insofern ungeeignet für die externe Qualitätssicherung.

Die seitens der EU 2001 bis 2011 bis zur Übernahme durch das ECDC geförderte ESAC-Studiengruppe hat nach umfangreichen Vorarbeiten, einem Scoring von ursprünglich 22 möglichen Indikatoren für verschiedenartige Relevanzbereiche und Diskussionsrunden mit internationalen Experten einen Katalog von 12 potenziellen Qualitätsindikatoren entwickelt, die auf indikationsunabhängigen Verbrauchsdaten beruhen. Eine Auswertung dieser Indikatoren mit Verbrauchsdaten aus europäischen Ländern 2004 und 2009 liegt vor. Damit lassen sich wahrscheinliche „Problembereiche“ in der ambulanten Antibiotikaverordnungsqualität in bestimmten Ländern erkennen.⁸ Tab. 1 fasst die nach mehreren Delphi-Runden erfolgte Bewertung der ursprünglich 22 Indikatoren und die Ergebnisse zu den ausgewählten Indikatoren für Deutschland zusammen. Tab. 2 zeigt die Verteilung der Werte in Europa. Wie in Tab. 1 sind hier die Werte im 75–100-Perzentilbereich rot gekennzeichnet im Sinne eines starken Ausreißers und als hinweisend auf einen „problematischen und dringlich optimierungsbedürftigen“ Bereich interpretierbar. Werte im 50–75-Perzentilbereich sind gelb gekennzeichnet („durchaus optimierungsbedürftig“).^{8,9} Demnach würde sich für Deutschland folgender prioritärer Optimierungsbedarf ergeben:

- Reduktion des Cephalosporin-Verbrauchs, insbesondere der Cephalosporine mit breitem Spektrum
- Reduktion des Antibiotikaverbrauchs bei der Indikation Atemwegsinfektionen, insbesondere des Verbrauchs von Chinolonen

Vorschlag für ein Pilotprojekt zu regionalen indikationsbezogenen Indikatoren.

In einer Weiterentwicklung der oben genannten Arbeiten haben Kollegen im europäischen Rahmen versucht, indikationsspezifische Indikatoren zu definieren, mit denen sich konkreter und gezielter Interventionen zur Qualitätsverbesserung der ambulanten Antibiotikaverordnung planen

Welche Indikatoren sind bisher verfügbar?

Für den vertragsärztlichen Bereich in Deutschland gibt es umfangreiche Indikatoren-Kataloge, namentlich die über 130 so genannten „QISA“-Indikatoren (erstellt vom AQUA-Institut im Auftrag des AOK-Bundesverbandes, www.qisa.de) wie auch

Tab. 1: Indikationsunabhängige Qualitätsindikatoren für die ambulante Antibiotikaverschreibungsqualität, die nach mehreren Delphi-Runden seitens der ESAC-Gruppe als hilfreich ausgesucht wurden^{8,9}

Label/ Abkürzung	Indikatorbeschreibung	Scores (1–9) bezüglich Relevanz für				Abschlie- ßende Auswahl	Werte für Deutsch- land im Jahr	
		Resistenz- entwicklung	Patienten- nutzen (klini- sche Relevanz)	Kosten- effektivität	Gesundheits- politik		2004	2009
J01_DID	Gesamtverbrauch*	8	6,5	7	8	✓	13,01	14,90
J01A_DID	Tetracyclinverbrauch	6	5	5	5	nein		
J01C_DID	Penicillinverbrauch	7	6	6	7	✓	4,01	4,27
J01D_DID	Cephalosporin- verbrauch	7	6	6	6,5	✓	1,25	2,39
J01E_DID	Sulfonamid-/ Trimethoprim-Verbrauch	6,5	5	6	5,5	nein		
J01F_DID	Makrolidverbrauch	7,5	6	6	7	✓	2,12	2,51
J01M_DID	Chinolonverbrauch	8	6	7	7,5	✓	1,15	1,48
J01A_%	Tetracyclinanteil am Gesamtverbrauch	5,5	5	5	6	nein		
J01C_%	Penicillinanteil am Gesamtverbrauch	5,5	5,5	5	6,5	nein		
J01D_%	Cephalosporinanteil am Gesamtverbrauch	6	5,5	6	6,5	nein		
J01E_%	Sulfonamid-/ Trimethoprim-Anteil am Gesamtverbrauch	5	5	5	6	nein		
J01F_%	Makrolidanteil am Gesamtverbrauch	7	6	6	6	nein		
J01M_%	Chinolonanteil am Gesamtverbrauch	7	6,5	7	7	nein		
J01CE_%	Basispenicillinanteil am Gesamtverbrauch	8	7	8	8	✓	9	5,7
J01CR_%	Anteil von Penicillin- kombinations- präparaten (inkl. mit β-Lactamase-Inhibitor) am Gesamtverbrauch	7	7	7	7	✓	1,5	2
J01DD+DE_%	Anteil von Cephalo- sporinen der dritten/ vierten Generation am Gesamtverbrauch	7	7	8	7,5	✓	2,8	3,42
J01MA_%	Fluorchinolonanteil am Gesamtverbrauch	7	7	7	7,5	✓	8,8	9,9
J01_B/N	Verhältnis zwischen Präparaten der Grup- pen CR+DC+DD+(F minus FA01) und der Gruppen CE+DB+FA01 („Breitspektrum ver- sus Schmalspektrum“)	7	7	7	7	✓	1,96	3,98
J01_SV	Saisonale Schwankung im Gesamtverbrauch (Winterhalbjahr zu Sommerhalbjahr)	7	7	7	7,5	✓	37,7	46,1
J01M_SV	Saisonale Schwankung im Chinolonverbrauch (Winterhalbjahr zu Sommerhalbjahr)	7	7	7	7	✓	26,4	31,5
J01M_SVDID	Saisonale Schwankung im Chinolonverbrauch (Winterhalbjahr zu Sommerhalbjahr) multipliziert mit dem Chinolonverbrauch	6,5	6	7	7	nein		
J01_TT	Gesamtverbrauchstrend über die Zeit	6	6	7	7	nein		

In Fettdruck sind die 12 ausgesuchten Indikatoren in der Endauswahl, zu denen die Daten aus europäischen Staaten und deren Verteilung ermittelt wurden; Werte für Deutschland in den beiden letzten Spalten – in rot angegeben sind Werte im 75–100-Perzentilbereich, in gelb die Werte im 50–75-Perzentilbereich. Für die Werteverteilung in anderen europäischen Ländern siehe Tab. 2. *Alle Verbrauchsangaben in DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag

Tab. 2: Werte einer Auswahl von indikationsunabhängigen Qualitätsindikatoren für die ambulante Antibiotikaverschreibungsqualität im europäischen Vergleich

Jahr 2004 Land	[J01_ DID]	[J01C_ DID]	[J01D_ DID]	[J01F_ DID]	[J01M_ DID]	[J01CE_ %]	[J01CR_ %]	[J01DD +DE_%]	[J01MA_ %]	[J01_ B/N]	[J01_ SV]	[J01M_ SV]
Portugal	23,8	11,2	3,2	3,7	3	0,4	30,7	2,1	12,8	13,5	31,8	12,9
Italien	24,8	12,1	3,1	4,8	3	< 0,1	23,8	7,4	10,9	55,4	25,1	17,1
Luxemburg	24,9	10,8	4,7	2,8	2,5	0,7	26,2	< 0,1	10	15	32,5	17,8
Frankreich	27	12,8	3,1	4,3	2,1	0,6	19,2	5,7	7,2	20,5	-	-
Belgien	22,7	10,5	3,1	2,3	2,5	0,6	28,4	< 0,1	10,8	27,7	30,9	13,1
Spanien	18,5	10,8	1,8	2,4	2,2	0,5	35,1	2,6	11,6	42,1	29,2	12,6
Griechenland	33	10,4	7,2	9,7	1,9	0,8	15,6	0,7	5,7	24,3	20,4	-32
Ungarn	18,2	8,4	2,2	3,1	1,7	6	24,8	2,4	9,1	7,4	37,9	5,5
Kroatien	23	11,8	3,4	2,2	1,5	7,4	21,7	1,7	6,3	2,4	29,7	16,1
Österreich	12,5	5,1	1,6	3	1,5	8,4	24,3	6,1	11,9	5,2	27,6	16,9
Slowakei	22,5	12,5	2,2	3,3	1,3	20,4	15,2	0,4	5,9	1,7	36,4	4,2
Deutschland	13	4	1,3	2,1	1,2	9	1,5	2,8	8,8	2	37,7	26,4
Slowenien	16,7	9,9	0,7	3,2	1,1	14,9	24,1	0,4	6,5	3	29,5	8,8
Israel	19,6	11,6	3,5	1,5	1,1	8,2	17,2	0,1	5,5	2,8	16,1	-5,8
Estland	10,4	4,1	0,7	1,4	0,7	3	6,6	< 0,1	6,7	2,4	43,1	13,7
Russland	9,3	2,2	0,2	1	1,3	1,8	2,7	0,6	13,2	2,1	-	-
Island	21,4	11,1	0,4	1,7	0,7	13,6	12,8	0,3	3	1	17,8	8,6
Irland	20,2	9,8	1,9	2,9	0,8	4,1	23	0,7	3,6	4,6	9,6	3,3
Polen	19,1	7,2	2,5	3	1	1,5	3,2	< 0,1	5,2	8,1	-	-
Tschechien	15,9	6,8	1	2,7	1,3	12,1	16,4	< 0,1	8	2,9	25,1	2,9
Bulgarien	16,4	7,7	1,7	1	1,6	5,2	8,5	0,9	9,8	1,4	-	-
Lettland	11,8	5,4	0,3	0,9	0,9	1,6	10,1	0,1	7,1	3	-	-
Niederlande	9,8	3,8	0,1	1,4	0,8	4,3	14,1	0,1	8,4	5,1	15,3	1,1
Vereinigtes Königreich	15	6,8	0,8	2,2	0,5	4,7	6,5	< 0,1	3,2	0,8	16	8
Finnland	17,2	5,1	2,1	1,9	0,8	9,1	4,8	< 0,1	4,8	0,8	12	4,3
Dänemark	14,1	8,8	< 0,1	2,2	0,3	37	0,4	< 0,1	2	0,2	17,3	8
Norwegen	15,7	6,5	0,3	1,8	0,4	24,8	< 0,1	< 0,1	2,8	0,2	-	-
Schweden	14,5	6,5	0,4	0,8	1	26,8	1,3	0,1	6,8	0,2	9,6	5,4
Jahr 2009 Land	[J01_ DID]	[J01C_ DID]	[J01D_ DID]	[J01F_ DID]	[J01M_ DID]	[J01CE_ %]	[J01CR_ %]	[J01DD +DE_%]	[J01MA_ %]	[J01_ B/N]	[J01_ SV]	[J01M_ SV]
Italien	28,7	15,2	2,8	5,3	3,6	0,1	34,3	7,2	12,1	99,3	27,3	20,1
Zypern	34,4	16,0	6,5	4	4,1	0,3	29,3	1,7	12	26,9	-	-
Luxemburg	28,2	1,5	4,3	3,9	2,8	0,3	29,9	< 0,1	10	33,8	41,9	25,3
Belgien	27,5	15,1	1,8	3	2,6	0,4	32,3	< 0,1	9,5	43,5	33,6	18,2
Frankreich	29,6	16,1	2,9	4,2	2	0,5	22	6,4	6,5	42,8	-	-
Spanien	19,7	12,3	1,6	1,9	2,4	0,5	38,7	2,8	12	56,9	25,7	17,3
Malta	21,6	9,1	5,5	3,9	1,7	0,1	36,4	0,8	7,7	149,5	-	-
Griechenland	38,6	12,9	8,7	11,5	2,6	1,9	13,7	0,8	6,8	31,7	32,6	3,3
Slowakei	23,8	9,6	4,1	6,1	2,1	7,8	22,7	2,3	8,6	7,4	35,1	10,3
Portugal	22,9	12	2	3,8	3	0,1	39,2	1,7	13,3	23,2	27,5	7,4
Ungarn	16	7,1	2	3	1,8	4,2	28,8	2,4	11	13	57,4	25,1
Polen	23,6	10,7	2,9	3,9	1,3	0,6	20,9	< 0,1	5,3	36,3	-	-
Österreich	15,9	7,1	1,8	3,9	1,3	6,2	28,2	5	8,3	7,4	37,5	16,8
Deutschland	14,9	4,3	2,4	2,5	1,5	5,7	2	3,4	9,9	4	46,1	31,5
Kroatien	21,2	9,7	3,7	3,2	1,3	5	23,9	3,9	6,3	4,6	21,1	-4,1
Israel	22,4	11,8	4	1,9	1,4	0,4	20,7	0,1	6,4	9,6	15,4	-6,9
Bulgarien	18,6	8,4	2,3	3,2	2	2	14,4	0,9	10,6	6,2	-	-
Rumänien	10,2	4,3	2,5	1,8	1,3	1,6	23,6	1	12,3	6,1	-	-
Russland	12,2	4,2	0,5	1,7	2	0,5	7,8	2	15,7	7,4	18,5	8,6
Lettland	10,5	4,8	0,4	0,9	0,9	1,5	12,5	0,5	7,7	6,2	33,4	19,5
Irland	20,8	10,7	1,3	3,8	0,9	4,1	26,5	0,5	4,5	5,4	18,9	4,1
Slowenien	14,4	9,5	0,4	2,3	1,1	13,5	28,2	0,8	7,5	3,5	26	9,9
Estland	11,1	4,4	0,8	2,1	0,8	2,2	10,8	< 0,1	7,1	7,9	31,2	4,4
Tschechien	18,4	7,7	1,6	3,7	1,3	11,2	21,1	0,4	6,9	4,1	19,1	9,1
Litauen	19,7	10,1	1,3	1,9	1,2	4,7	8,7	0,4	5,7	2,5	21,1	4,5
Island	19,4	10,4	0,3	1,2	0,6	12,1	18,3	< 0,1	2,9	1,7	13,5	5,4
Niederlande	11,4	4,5	< 0,01	1,5	0,9	3,4	16	< 0,1	7,7	6,4	18	2,5
Dänemark	16	10	< 0,01	2,3	0,5	32,2	2,6	< 0,1	3,3	0,4	17,9	6,6
Finnland	18	6,1	2,3	1,5	0,9	8,1	6,9	< 0,1	4,9	0,7	12,3	6,6
Vereinigtes Königreich	17,3	8	0,6	2,5	0,5	4,3	6,4	< 0,1	2,8	0,8	17,1	7,6
Schweden	14	7	0,2	0,6	0,8	27,8	1,7	0,2	5,7	0,2	11,7	1,2
Norwegen	15,2	6,6	0,1	1,7	0,5	23,9	< 0,1	< 0,1	3,3	0,2	-	-

Werte für 2004 und 2009; in rot angegebenen sind Werte im 75–100-Perzentilbereich (besonders kritische Bereiche), in gelb die Werte im 50–75-Perzentilbereich (kritische Bereiche)⁹. Für die Beschreibung der Indikation siehe Tab. 1.

Tab. 3: Indikationsbezogene Qualitätsindikatoren für die ambulante Antibiotikaverschreibungsqualität, die nach mehreren Delphi-Runden seitens der ESAC-Gruppe und anderer als hilfreich ausgesucht wurden^{10,11} sowie Vorschläge bezüglich Auswahl und Anpassungen bzw. Ergänzungen für eine Anwendung (Pilotversuch) in Deutschland.

Indikation	Label/ Abkürzung	Indikatorbeschreibung	Angestrebter Bereich (%)	Bemerkung/geänderte Vorschläge bzgl. Anwen- dung in Deutschland
U71 – Zystitis	U71_J01_%	Prozentsatz von Frauen (> 18 Jahre) mit akuter Zystitis und Antibiotikaverordnung (J01)	> 80	
	U71_RECOM_%	Prozentsatz von Frauen (> 18 Jahre) mit akuter Zystitis und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01XE oder J01EA oder J01XX)	> 80	
	U71_J01M_%	Prozentsatz von Frauen (> 18 Jahre) mit akuter Zystitis und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	✓ < 10% für Frauen > 16 Jahre
R76 – Tonsillitis	R76_J01_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Tonsillitis und Antibiotikaverordnung (J01)	< 20	✓ für Allgemeinärzte, haus- ärztlich tätige Internisten, Pädiater
	R76_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Tonsillitis und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CE)	> 80	
	R76_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Tonsillitis und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	
R78 – akute Bronchitis	R78_J01_%	Prozentsatz der Patienten (18–75 Jahre) mit akuter Bronchitis und Antibiotikaverordnung (J01)	< 30	✓ für Allgemeinärzte, haus- ärztlich tätige Internisten
	R78_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (18–75 Jahre) mit akuter Bronchitis und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CA oder J01AA)	> 80	
	R78_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (18–75 Jahre) mit akuter Bronchitis und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	
R74 – obere Atemwegs- infektion	R74_J01_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Atemwegsinfektion und Antibiotikaverordnung (J01)	< 20	
	R74_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Atemwegsinfektion und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CE)	> 80	
	R74_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (> 1 Jahr alt) mit akuter Atemwegsinfektion und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	
R75 – Sinusitis	R75_J01_%	Prozentsatz der Patienten (> 18 Jahre) mit Sinusitis und Antibiotikaverordnung (J01)	< 20	✓ für Allgemeinärzte, haus- ärztlich tätige Internisten
	75_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (> 18 Jahre) mit Sinusitis und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CE)	> 80	
	R75_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (> 18 Jahre) mit Sinusitis und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	
H71 – Otitis media	H71_J01_%	Prozentsatz der Patienten (> 2 Jahre) mit Otitis media und Antibiotikaverordnung (J01)	< 20	
	H71_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (> 2 Jahre) mit Otitis media und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CA oder J01CE)	> 80	
	H71_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (> 2 Jahre) mit Otitis media und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	
R81 – Pneumonie	R81_J01_%	Prozentsatz der Patienten (18–65 Jahre) mit Pneumonie und Antibiotikaverordnung (J01)	> 90	
	R81_RECOM_%	Prozentsatz der Patienten (18–65 Jahre) mit Pneumonie und Antibiotikaverordnung, bei denen empfohlene Antibiotika gegeben werden (J01CA oder J01AA)	> 80	
	R81_J01M_%	Prozentsatz der Patienten (18–65 Jahre) mit Pneumonie und Verordnung von Chinolonen (J01M)	< 5	✓ < 20% für Patienten > 16 Jahre (Allgemeinärzte, haus- ärztlich tätige Internisten)
NEU:				
R81	R81_J01D_%	Prozentsatz der Patienten (18–65 Jahre) mit Pneumonie und Verordnung von Cephalosporinen (J01D)		< 20% für Patienten > 16 Jahre (Allgemeinärzte, hausärztlich tätige Internisten)
R81	R81_J01F_%	Prozentsatz der Patienten (18–65 Jahre) mit Pneumonie und Verordnung von Makroliden (J01F)		< 20% für Patienten > 16 Jahre (Allgemeinärzte, hausärztlich tätige Internisten)
HNO	HNO_J01C_%	Prozentsatz der Patienten mit Antibiotikaverordnung, bei denen Penicilline gegeben werden (J01C)		> 50% (HNO-Ärzte und Zahnärzte)

lassen sollten. Ursprünglich zwei Expertengruppen haben gemeinsam einen Katalog von Indikatoren entwickelt, der nach Diagnosen (gemäß dem Index der *International Classification of Primary Care*, ICPC-2-R) geordnet wurde und zu 7 ausgewählten Diagnosen jeweils 3 Indikatoren auflistet (Tab. 3).⁹⁻¹¹ Dieser Katalog ist eine gute Grundlage für eine an die Situation in Deutschland angepasste Ergänzung und Auswahl von Indikatoren – Ergänzungsvorschläge und Kommentare unsererseits hierzu finden sich ebenfalls in Tab. 3. Dabei wird davon ausgegangen, dass Antibiotikaverordnungen seitens der niedergelassenen HNO-Ärzte als „indikationsbezogen“ (obere Atemwegsinfektionen/Infektionen im HNO-Bereich) gelten dürfen.

Wir halten einen Pilotversuch mit regionaler Berechnung dieser Indikatoren im deutschen ambulanten System für sehr sinnvoll. Bereiche mit vermutlich inadäquat hohen Verordnungsraten von Chinolonen und Cephalosporinen würden klarer identifizierbar werden, sonstige relevante regionale Besonderheiten bei der Antibiotikaaanwendung in Deutschland könnten sich genauer eingrenzen lassen. Dies würde eine wesentlich „informiertere“ Diskussion erlauben, inwieweit, wo und wie dringlich ein Bedarf zur Abschätzung Leitlinien-treue und zur Steuerung des Antibiotikaeinsatzes (Substanzauswahl als auch Mengensteuerung) besteht. Eine Weiterentwicklung und Anpassung solcher Indikatoren, z.B. die separate Betrachtung von ausgewählten Facharztgruppen (wie Kinderärzte und Allgemeinmediziner) auf dieser Basis könnten dann folgen.

► W.V. Kern, M. Schulz, S. Mangiapane
Reviewer: R. Berner

1. Günther J, Kern WV, Nink K, Schröder H, et al. Solange sie noch wirken – Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/Universität Freiburg, 2003.
2. de With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, et al. Antibiotic use in Germany and European comparison. Dtsch Med Wochenschr 2004;129:1987-92.
3. Augustin J, Mangiapane S, Kern WV. Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin, 2012. www.versorgungsatlas.de
4. Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin, 2008.
5. Glaeske G, Hoffmann F, Koller D, Tholen K, et al. Faktencheck Gesundheit - Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh, 2012.
6. Abbas S, Ihle P, Heymans L, Küpper-Nybelen J, et al. Unterschiede im Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Allgemein- und Kinderärzten in Hessen, Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2010;135:1792-7.
7. Velasco E, Espelage W, Faber M, Noll I, et al. A national cross-sectional study on socio-behavioural factors that influence physicians' decisions to begin antimicrobial therapy. Infection 2011;39:289-97.
8. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care 2007;16:440-5.
9. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, et al. Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother 2011;66:71-7.
10. Hansen MP, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Jarbol DE. Quality indicators for diagnosis and treatment of respiratory tract infections in general practice: a modified Delphi study. Scand J Prim Health Care 2010;28:4-11.
11. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. BMJ Qual Saf 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]

2.2 Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus

Von den knapp über 2.000 deutschen Krankenhäusern im Jahr 2011 waren rund 1.800 allgemeine Krankenhäuser mit rund 450.000 aufgestellten Betten, knapp 18 Mio. Aufnahmen (Fälle) und > 100 Mio. Pflgetagen. Seit mehreren Jahren ist die Zahl der Krankenhäuser und Betten rückläufig, während die Zahl der stationären Aufnahmen angestiegen ist, d.h. die durchschnittliche stationäre Verweildauer hat sich deutlich reduziert (Abb. 2.2.1). Diese Veränderungen, die auch in den letzten Jahren zu beobachten waren, sind bei der Interpretation von Änderungen der Antibiotikaverbrauchs-dichte zu berücksichtigen. Sie sind vermutlich für einen beträchtlichen Teil des Anstiegs der Antibiotikaverbrauchs-dichte über die letzten Jahre verantwortlich – alleine dadurch, dass die Fallzahl gestiegen und die Verweildauer gesunken ist.

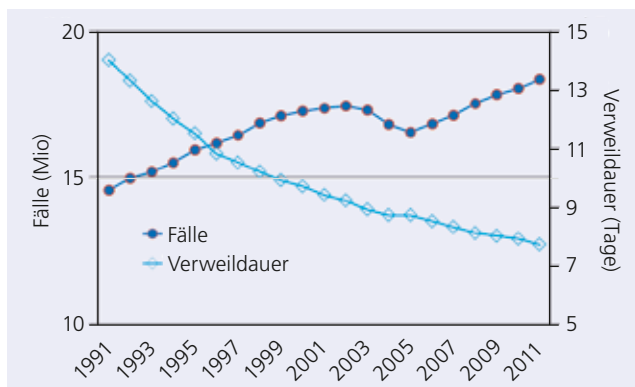


Abb. 2.2.1: Entwicklung 1991 bis 2011 der Fallzahlen (stationäre Aufnahmen) und mittleren Verweildauer in allen deutschen Krankenhäusern (inkl. Fachkrankenhäusern) (Quelle: Statistisches Bundesamt)

Die Antibiotikaverbrauchs-dichte wird im stationären Sektor am besten in Form von definierten (*defined daily doses* nach ATC-WHO, DDD) bzw. empfohlenen (*recommended daily doses*, RDD) Tagesdosen pro 100 Pflgetage (DDD/100 bzw. RDD/100) bzw. pro Krankenhausfall berechnet. DDD sind jedoch nicht unproblematisch, da sie in vielen Fällen nicht den im Krankenhaus üblichen Tagesdosen – vor allem bei den häufig verwendeten β -Lactamen – entsprechen.^{1,2} Eine Darstellung der aktuellen DDD-Definitionen nach WHO sowie der hier verwendeten RDD-Definitionen findet sich im Kapitel 7.3.

Zu den Datenquellen für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus gehören die Daten aus dem so genannten ADKA-if-RKI-Surveillance-Projekt (www.antiinfektiva-surveillance.de), das aus dem MABUSE-Netzwerk hervorgegangen ist (siehe auch Kapitel 7.3). Die Zahl der Teilnehmer am ADKA-if-RKI-Surveillance-Projekt ist seit 2011 deutlich angestiegen – im Zusammenhang mit einer beschleunigten, quartalsweisen erfolgenden Datenauswertung durch Unterstützung seitens des RKI sowie einer größeren Bereitschaft zur Surveillance-Teilnahme im Rahmen der Änderung des Infektionsschutzgesetzes 2011 (Abb. 2.2.2).

Die Daten aus 2011 (komplette Daten für 2011 verfügbar für 75 Akutkrankenhäuser) können nun mit den Daten aus 2004 (Erhebung des MABUSE-Netzwerkes mittels IMS-Daten zu 184 Akutkrankenhäusern) verglichen werden. Allerdings muss bei einem solchen Vergleich berücksichtigt werden, dass die beiden Klinik-Kohorten der Jahre 2004 und 2011 nicht de-

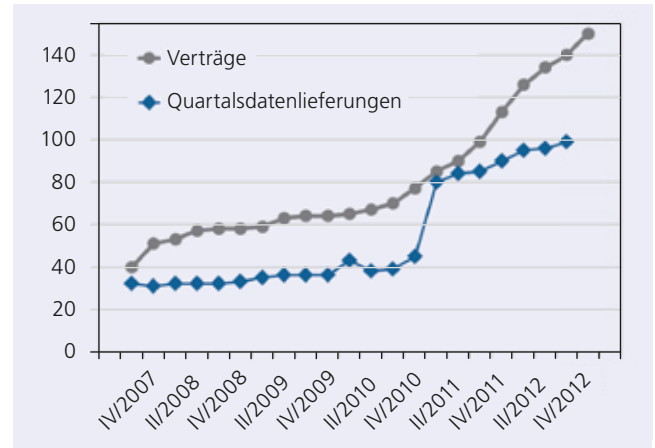


Abb. 2.2.2: Teilnehmende Kliniken (Verträge) und Datenlieferungen (komplette Quartalsdaten) im ADKA-if-RKI-Projekt (Quelle: Infektiologie Freiburg)

ckungsgleich sind. Eine Einschränkung aufgrund der noch zu geringen Fallzahl datenliefernder Krankenhäuser ist auch für die regionale Betrachtung (Ost-West-Süd) gegeben.

Nach den aktuellen Daten lag die Antibiotikaverbrauchs-dichte in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung 2011 im Median bei 57 DDD/100 Pflgetage, der gewichtete Mittelwert lag ebenso bei 57 DDD/100 Pflgetage. Bezogen auf einen Krankenhausfall (anstatt auf 100 Pflgetage) ergab sich ein Verbrauch von 3 DDD/Fall für das Jahr 2011 (Median); der (gewichtete) Mittelwert betrug 3,12 DDD/Fall. Die entsprechenden Werte in RDD/100 Pflgetage waren 2,1 bzw. 2,15 RDD/Fall (Median bzw. gewichtetes Mittel).

Beim Vergleich mit den Daten aus dem Jahr 2004 ergibt sich ein Anstieg von 50 auf 57 DDD/100 Pflgetage. Beim Vergleich mit entsprechenden Auswertungen anderer Länder ergibt sich, dass Deutschland hier vermutlich im Mittelfeld bei der Antibiotikaverbrauchs-dichte im stationären Sektor liegen dürfte (Tab. 2.2.1). Auch in anderen Ländern ist vielfach ein Anstieg in der Verbrauchs-dichte im Krankenhaussektor zu beobachten, der zumindest teilweise mit der Erhöhung der Fallzahlen erklärt werden kann. Die Stichprobengröße der deutschen Krankenhäuser ist allerdings immer noch ver-

Tab. 2.2.1: Europäische Studien zur Antibiotikaaanwendungs-dichte im Krankenhaus (Daten in DDD/100 Pflgetage) und Vergleich mit USA

	DDD/100 Pflgetage	Quelle
Europa 2004 (n=139)	50	MacKenzie, et al ³
Schweden 2006–2011 (n=80)	53–59	SWEDRES* ⁴
Dänemark 2006–2011 (n=66)	64–91	DANMAP* ⁵
Niederlande 2004–2009 (n=86)	54–71	NETHMAP* ⁶
Deutschland 2004 (n=184)–2011 (n=75)	50–57	GERMAP* ⁷
Frankreich 2007 (n=360 ^{a)})	38–59 ^{b)}	Dumartin, et al ⁸
Frankreich 2000–2010	42–43 ^{c)}	Cavalié ⁹
Frankreich 2010 (n=1.115)	37 ^{c)}	Dumartin, et al ¹⁰
USA 2002–2003 (n=130)	79	Polk, et al ¹¹

* Die Stichproben in den verschiedenen Zeiträumen waren nicht identisch

^{a)} Ohne Rehabilitationszentren und psychiatrische Kliniken

^{b)} Die höhere Verbrauchs-dichte (59 DDD/100) wurde in Lehrkrankenhäusern (inkl. Universitätskliniken) beobachtet.

^{c)} Die Daten von 2010 schließen auch psychiatrische Krankenhäuser und stationäre Rehabilitationszentren ein.

gleichsweise klein – z.B. im Vergleich zu Frankreich. Zuverlässige Aussagen erfordern eine Stichprobengröße von > 10% aller Akutkliniken – stratifiziert nach Größe (Bettenzahl), Region (Ost-West-Süd) und Versorgungsstufe (Grund-, Regel-, Maximalversorgung), die kontinuierlich Daten von allen Fachabteilungen liefern (entsprechend ca. 200 Kliniken in Deutschland). Dies sollte mit dem nun konsolidierten ADKA-if-RKI-Projekt gelingen, das dann auch die Bestimmung von Referenzwerten und ein Benchmarking erlauben wird.

Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Der Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus lässt sich auch auf die Bevölkerung umrechnen und kann so mit dem Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich verglichen und addiert werden zu einer Gesamtverbrauchsichte, bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Solche Daten wurden im ESAC-Projekt präsentiert und werden weiterhin im ESAC-Net-Projekt geschätzt. Allerdings können nur wenige, überwiegend kleine Länder Kompletterhebungen im Krankenhaussektor liefern, sodass die Angaben bisher unvollständig bleiben.

Nach einer früheren Analyse wurde, ausgehend von Krankenhausverbrauchsdaten in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2002 (bereits im GERMAP 2008-Report dargestellt), ein Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus von ~ 2 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag geschätzt – verglichen mit einer ambulanten Verbrauchsichte von damals ~ 14 DDD/1.000 Versicherte und Tag. Dies entspricht einem geschätzten Anteil von etwa 14% für den Krankenhausbereich am Antibiotikagesamtverbrauch. Der Anteil variierte je nach Substanzklasse und betrug 21% für die Fluorchinolone, 7% für Cotrimoxazol, 5% für Makrolide/Clindamycin und 1% für die Tetracycline.

Neuere Daten liegen für Deutschland nicht vor. Aktuelle Zahlen aus einigen anderen europäischen Ländern weisen für den ambulanten Bereich einen über die Jahre relativ konstanten Anteil von 85–90% am gesamten Antibiotikaverbrauch aus.

Verbrauchsichte nach Krankenhausgröße

Die mittlere Antibiotikaverbrauchsichte eines Krankenhauses ist abhängig von der Krankenhausversorgungsstufe bzw. Krankenhausgröße (Bettenzahl bzw. Universitätsklinik versus nichtuniversitäre Kliniken) sowie von der Fachabteilung bzw. der Stationsart (Intensivstation versus Normalstation).

Nach den Daten der Erhebung aus dem Jahr 2004 und nun auch 2011 zeigen Universitätskliniken wie erwartet einen

deutlich höheren Verbrauch als nichtuniversitäre Krankenhäuser. Der 2004 beobachtete Anstieg der Verbrauchsdichte in nichtuniversitären Krankenhäusern mit der Krankenhausgröße (Bettenzahl) war im Jahr 2011 in dieser Deutlichkeit nicht zu beobachten (Abb. 2.2.3). Im Jahr 2011 betrug die Verbrauchsdichte in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl < 400 57 DDD/100 Pfl egetage (entsprechend 40 RDD/100), in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl von 400–800 ebenfalls 57 DDD/100 Pfl egetage (36 RDD/100) und in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl > 800 (ohne Universitätskliniken) 52 DDD/100 Pfl egetage (36 RDD/100). Die Verbrauchsdichte in den Universitätskliniken war dagegen mit 66 DDD/100 Pfl egetage (47 RDD/100) deutlich höher (Abb. 2.2.3).

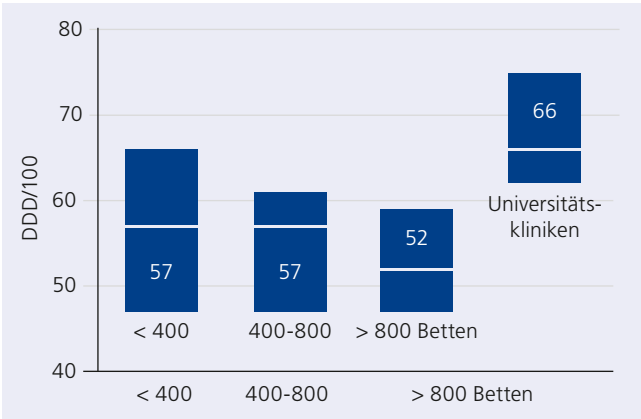


Abb. 2.2.3: Antibiotikagesamtverbrauchsichte 2011 in Abhängigkeit der Krankenhausgröße (Bettenzahl) (Mediane und Interquartilbereiche) (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance)

Verbrauchsichte nach Fachabteilung/Stationsart

Bei dem Vergleich der Verbrauchsichte nach Stationsart fällt 2011 (wie 2004) in erster Linie der deutliche Mehrverbrauch auf Intensivstationen auf (Tab. 2.2.2). Die Verbrauchsichte auf Intensivstationen war 2011 mit 106 DDD/100 Pfl egetagen (bzw. 79 RDD/100) etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen (53 bzw. 59 DDD/100 Pfl egetage in operativen und nicht-operativen Normalstationen). Diese Werte liegen etwas unter den Werten, die für 2011 aus dem SARI-Projekt mitgeteilt wurden (<http://sari.eu-burden.info/auswertung/pages/alle.php>).

Trotz dieser sehr hohen Verbrauchsichte beträgt der Anteil der Antibiotika auf Intensivstationen an allen Antibiotikaverordnungen nur etwa 9–13% in den verschiedenen Erhebungszeiträumen (entsprechend der sehr viel geringeren Zahl der Betten und Pfl egetage auf den Intensivstationen im Vergleich zu den Normalstationen) (Tab. 2.2.3). Der oben berichtete Anstieg des Gesamtverbrauchs beim Vergleich 2004

Tab. 2.2.2: Antibiotikaverbrauchsichten nach Stationsart. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD sowie RDD pro 100 Pfl egetage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance])

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Normal operativ	340	40 (33–49)	27 (22–33)	338	53 (35–72)	35 (22–51)
Normal nicht-operativ	285	45 (36–56)	32 (26–39)	221	59 (39–81)	39 (29–56)
Intensiv	218	110 (87–141)	76 (58–98)	146	106 (83–142)	79 (62–104)

zu 2011 ist demnach sehr wahrscheinlich auch auf einen Mehrverbrauch auf Normalstationen zurückzuführen.

Berücksichtigt man zusätzlich die Art der Fachabteilung und den Sonderstatus der Universitätskliniken, fällt ein deutlicher Mehrverbrauch auf Intensivstationen und in hämatonkologischen Fachabteilungen der Universitätskliniken auf. Die

Verbrauchsichte in hämatonkologischen Fachabteilungen der Universitätskliniken ist ähnlich hoch wie auf Intensivstationen. Eine erhöhte Verbrauchsichte findet sich für diese Fachabteilungen auch an nichtuniversitären Krankenhäusern, erreicht aber nicht den Verordnungsumfang von internistischen, chirurgischen oder interdisziplinären Intensivstationen (Tab. 2.2.4 und 2.2.5).

Tab. 2.2.3: Anteil der pro Stationsart/Fachabteilung verordneten DDD (RDD) an allen DDD (RDD) im Krankenhaus (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 und 2008; ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011)

	2004	2008	2011
Operative Normalstation	48% (46%)	46% (45%)	48% (46%)
Nicht-operative Normalstation	42% (43%)	41% (43%)	40% (41%)
Intensivstation	10% (9%)	13% (12%)	12% (13%)

Die Art der Intensivstationen scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Antibiotikaverbrauchsichte zu haben. In nicht-universitären Kliniken wurden auf operativen Intensivstationen mehr Antibiotika eingesetzt als auf internistischen und sonstigen nicht-operativen Intensivstationen (Tab. 2.2.5). Diese Relationen waren 2011 in den Universitätskliniken nicht zu beobachten. Hier wurden die höchsten Verbrauchsdichten auf internistischen und sonstigen nicht-operativen Stationen (überwiegend neurologischen Intensivstationen) beobachtet.

Tab. 2.2.4: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Normalstationen nach Fachdisziplin in universitären und nicht-universitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflgetage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance])

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Normal operativ	340			338		
– Universitätskliniken						
Chirurgie		46 (40–62)	34 (27–42)		56 (52–81)	38 (36–58)
Andere operative Fächer		63 (52–76)	42 (33–45)		82 (41–129)	57 (26–75)
– Sonstige Kliniken						
Chirurgie		40 (32–49)	27 (21–32)		53 (39–69)	36 (27–47)
Andere operative Fächer		41 (28–58)	27 (17–36)		47 (31–70)	29 (19–48)
Normal nicht-operativ	285			221		
– Universitätskliniken						
Hämatologie/Onkologie		114 (86–149)	96 (66–128)		128 (115–152)	111 (97–120)
Allgemeine Innere Medizin		54 (47–62)	39 (34–46)		71 (49–105)	56 (36–77)
Andere nicht-operative Fächer		40 (37–46)	25 (24–28)		52 (31–79)	30 (23–49)
– Sonstige Kliniken						
Hämatologie/Onkologie		54 (39–75)	38 (29–58)		81 (70–90)	64 (45–68)
Allgemeine Innere Medizin		45 (36–55)	31 (25–38)		61 (45–75)	41 (32–53)
Andere nicht-operative Fächer		27 (19–40)	21 (13–26)		34 (25–42)	22 (17–30)

Tab. 2.2.5: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Intensivstationen in universitären und nichtuniversitären Krankenhäusern. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD bzw. RDD pro 100 Pflgetage (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2011 [ADKA-if-RKI-Surveillance])

Stationsart	2004			2011		
	n	DDD	RDD	n	DDD	RDD
Intensiv	218			146		
– Universitätskliniken						
Internistisch		108 (66–116)	80 (52–91)		169 (162–192)	139 (127–157)
Andere nicht-operativ		104 (80–133)	83 (55–94)		148 (98–156)	105 (72–112)
Chirurgisch/anästhesiologisch		143 (104–181)	104 (71–143)		120 (95–142)	87 (75–100)
Andere operativ/interdisziplinär		140 (100–185)	103 (64–120)		125 (69–134)	81 (43–94)
– Sonstige Kliniken						
Internistisch		102 (79–122)	70 (54–90)		101 (82–137)	72 (59–101)
Andere nicht-operativ		69 (15–117)	52 (12–84)		38 (15–45)	27 (8–37)
Chirurgisch/ anästhesiologisch		122 (95–182)	82 (61–91)		106 (87–137)	77 (65–107)
Andere operativ/interdisziplinär		112 (86–135)	72 (58–95)		114 (95–137)	86 (70–105)

Verbrauchsdichte nach Region

Die Daten von 2004 (dargestellt im GERMAP 2008-Report) zeigten nur geringe regionale Unterschiede – Tendenz war die niedrigere Verbrauchsdichte in ostdeutschen Krankenhäusern. Die Daten aus 2011 erlauben es, diese Trendaussage zu bestätigen (Tab. 2.2.6). Sowohl 2004 als auch 2011 war die Verbrauchsdichte im Osten niedriger als im Westen und Süden.

Tab. 2.2.6: Verordnungsdichte (Mediane) nach Regionen 2011 in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflgetage und Vergleichswerte aus dem Jahr 2004 (Quellen: ADKA-if-RKI-Surveillance, Daten für 2011; MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004)

	Ost	West	Süd
2011	51 (35)	57 (39)	60 (41)
2004	48 (33)	58 (39)	54 (38)

Antibiotikaklassen

β -Lactame (35 DDD/100 Pflgetage) und Fluorchinolone (7 DDD/100 Pflgetage) wurden auch 2011 am häufigsten zur Therapie von Infektionskrankheiten verwendet. Andere Antibiotikaklassen machten jeweils einen geringeren Anteil (< 50%) aus.

Dieses Verbrauchsmuster war bereits in 2004 und 2007/2008 erkennbar, und die Verbrauchsdichten bei beiden Antibiotikaklassen haben sich nicht geändert. Den größten Anteil

innerhalb der Gruppe der β -Lactame hatten und haben die Intermediärspektrum- β -Lactame (an erster Stelle Cefuroxim sowie Ampicillin- bzw. Amoxicillin- β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen). Es folgen Breitspektrum- β -Lactame, wobei deren Anteil auf Intensivstationen zumeist höher ist als auf Normalstationen (Tab. 2.2.7). Das Verhältnis der Anteile von Intermediär- zu Breitspektrum- β -Lactamen am Gesamtverbrauch kann jedoch von Station zu Station sehr unterschiedlich sein.

Cephalosporine Nummer 1 im Krankenhaus

Insgesamt machte und macht auch 2011 die Gruppe der Cephalosporine den größten Anteil (28%) an den Antibiotika-RDD aus (Abb. 2.2.4); sie werden etwas häufiger eingesetzt als Penicilline (25% Anteil an allen Antibiotika-RDD). Im Vergleich zu den Penicillinen war und ist der Cephalosporin-Anteil auf den operativen Normalstationen besonders hoch (2008, Median 35% zu 19%; 2011, Median 37% zu 16%).

Das Verhältnis von Cephalosporinen zu Penicillinen (in RDD) betrug auf den nicht-operativen Normalstationen im Median 22% zu 26% (2008: 23% zu 28%) und auf den Intensivstationen 24% zu 22% (2008: 26% zu 23%). Ceftriaxon war auch im Jahr 2011 (wie 2007/2008/2009) das über alle Kliniken und Fachabteilungen hinweg am häufigsten eingesetzte Antibiotikum, gefolgt von Cefuroxim, das im Jahr 2004 die TOP 15-Liste der parenteralen Substanzen angeführt hatte (Tab. 2.2.8). Bei den oralen Antibiotika findet sich ebenfalls ein Cephalosporin (Cefuroximaxetil) an der Spitze der TOP 15-Antibiotika, wie bereits in 2004 und 2008 (Tab. 2.2.8).

Tab. 2.2.7: Verbrauchsdichte ausgewählter Antibiotikagruppen in DDD sowie RDD (in Klammern) pro 100 Pflgetage im Jahr 2011 (Medianwerte; Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance)

Stationsart	Fluorchinolone	Breitspektrum- β -Lactame	Intermediär-spektrum- β -Lactame	Schmal-spektrum- β -Lactame	Makrolide + Clindamycin	Glykopeptide
Normal operativ	5,1 (3,9)	3,8 (3,8)	23,7 (13,1)	2,4 (1)	2,4 (1,7)	0,3 (0,3)
Normal nicht-operativ	7,6 (6,2)	9,9 (10)	16,7 (8,6)	3,9 (1,5)	7,2 (4,9)	0,5 (0,5)
Intensiv	13,3 (10,1)	32,3 (31,1)	26,1 (11,3)	4,7 (1,3)	8,8 (6,2)	2,2 (2,2)

Tab. 2.2.8: Die TOP 15 verordneten Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch (in % RDD) im Jahr 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance) sowie Ränge in früheren Jahren (Vergleichszahlen für 2008 und 2004 aus dem MABUSE-Netzwerk).

Parenterale Antibiotika					Orale Antibiotika				
2011	2008	2004		%	2011	2008	2004		%
1.	1.	2.	Ceftriaxon	10,1	1.	1.	1.	Cefuroximaxetil	6,8
2.	2.	1.	Cefuroxim	6,0	2.	3.	3.	Ciprofloxacin	5,4
3.	7.	6.	Piperacillin/Tazobactam	5,9	3.	2.	5.	Levofloxacin	4,3
4.	3.	3.	Metronidazol	4,4	4.	9.	7.	Amoxicillin/Clavulansäure	3,7
5.	4.	5.	Ampicillin/Sulbactam	3,6	5.	4.	2.	Cotrimoxazol	3,6
6.	6.	–	Meropenem	2,5	6.	7.	10.	Clarithromycin	3,2
7.	10.	4.	Cefazolin	2,5	7.	8.	–	Metronidazol	3,0
8.	11.	11.	Ciprofloxacin	2,1	8.	5.	6.	Sultamicillin	2,8
9.	12.	10.	Imipenem	2,0	9.	10.	4.	Amoxicillin	2,6
10.	8.	7.	Vancomycin	1,9	10.	12.	9.	Clindamycin	2,1
11.	9.	8.	Clindamycin	1,7	11.	11.	11.	Roxithromycin	1,7
12.	–	–	Amoxicillin/Clavulansäure	1,3	12.	6.	12.	Moxifloxacin	1,6
13.	5.	13.	Piperacillin $\pm$ Sulbactam	1,1	13.	13.	–	Cefpodoximproxetil	1,6
14.	14.	–	Levofloxacin	1,1	14.	14.	15.	Doxycyclin	1,1
15.	13.	–	Penicillin G	0,8	15.	–	–	Cefaclor	0,5

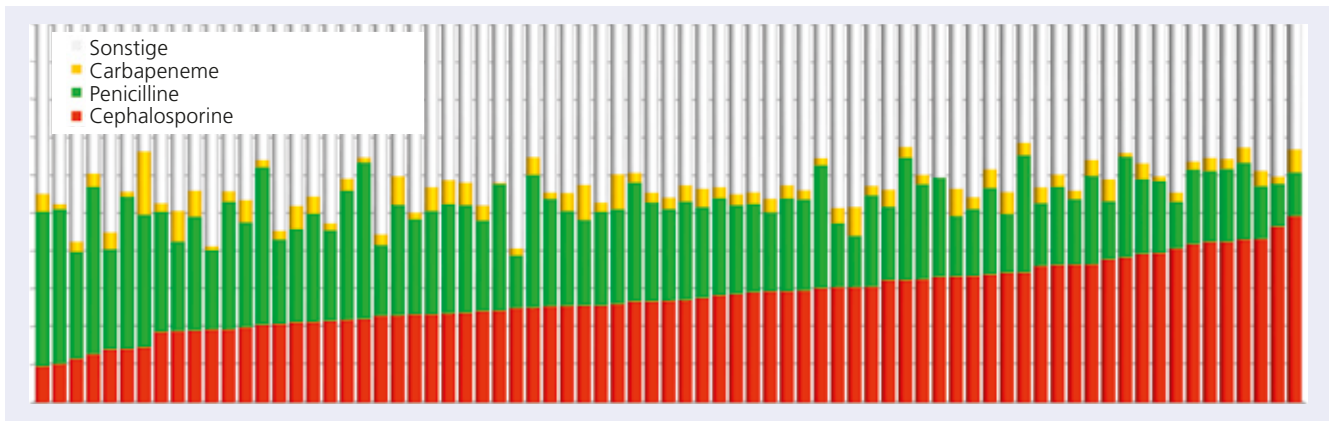


Abb. 2.2.4: Anteil von β -Lactamen (Cephalosporine, Penicilline und Carbapeneme) am Gesamtverbrauch (in %RDD) im Jahre 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Projekt).

Fluorchinolone Nummer 2 nach β -Lactamen

Die Fluorchinolone stellten in 2011 die zweithäufigste Antibiotikagruppe. Unter den oral verfügbaren Antibiotika belegen sie inzwischen die Plätze 2 (Ciprofloxacin) und 3 (Levofloxacin). Moxifloxacin (oral als auch parenteral) wird deutlich weniger eingesetzt. Der Anteil der oralen Darreichungsform bei Ciprofloxacin und Levofloxacin betrug 70–80%.

Wenig Glykopeptide und Aminoglykoside

Die mittlere Verordnungsdichte von Aminoglykosiden und Glykopeptiden betrug in 2011, wie bereits in 2004, auf operativen Normalstationen jeweils < 0,5 DDD/100 Pflage tage, auf nicht-operativen Normalstationen < 2 DDD/100 Pflage tage und auf Intensivstationen < 5 DDD/100 Pflage tage (Tab. 2.2.7). Gemessen am Gesamtverbrauch (in RDD) waren die Anteile der beiden Substanzklassen sehr klein (Glykopeptide < 2%, Aminoglykoside < 1%).

Fazit

Die Antibiotikaverbrauchs dichte im stationären Sektor scheint gegenüber den letzten Jahren weiter angestiegen zu sein. Nichtuniversitäre Akutkrankenhäuser zeigten 2011 einen Verbrauch von < 60 DDD/100 Pflage tage und Universitätskliniken zeigten einen Verbrauch von > 60 DDD/100 Pflage tage. Die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika waren auch 2011 erneut Intermediärspektrum- β -Lactame (meist Cefuroxim), Breitspektrum- β -Lactame (meist Ceftriaxon) und Fluorchinolone (überwiegend als orale Darreichungsformen). Cephalosporine überwiegen gegenüber Penicillinen, vor allem in den operativen Bereichen. Wie erwartet ist die Antibiotikaverbrauchs dichte auf Intensivstationen etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen. Der Anteil des Verbrauchs auf Intensivstationen macht allerdings nur etwa 10–12% des gesamten Antibiotikaverbrauchs in Krankenhäusern aus. Hochgerechnet auf die Bevölkerung und ausgehend von älteren Daten aus dem Südwesten Deutschlands macht der

stationäre Verbrauch insgesamt < 15% des Gesamtverbrauchs in der Humanmedizin aus. Die Teilnahme einer größeren Zahl von Kliniken, die mit allen Fachabteilungen an einer kontinuierlichen Surveillance teilnehmen, ist für weitere Analysen sehr sinnvoll und wünschenswert.

► W.V. Kern, K. de With, M. Steib-Bauert
Reviewer: M. Fellhauer, B. Schweickert

1. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:585-91.
2. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV, et al. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009;37:349-52.
3. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM, ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:657-60.
4. SWEDRES 2011 - A report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. STRAMA & The Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, 2011.
5. DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Technical University of Denmark, Søborg, 2011.
6. NETHMAP 2011- Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB & Rinv, 2008.
7. GERMAP 2008 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. BVL & Infektiologie Freiburg & PEG, Rheinbach 2008.
8. Dumartin C, L'Héritau F, Péfau M, Bertrand X, et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from a surveillance network at hospital and ward levels in 2007. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2028-36.
9. Cavalié P. Évolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France. *BEH* 42-43/13 novembre 2012, 480-84.
10. Dumartin C, Rogues AM, L'Héritau F, et al. Consommation d'antibiotiques dans les établissements de santé français, réseau ATB-Raisin, 2008-2010. *BEH* 42-43/13 novembre 2012, 468-90.
11. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:664-70.

Qualitätsindikatoren und Antibiotika- verordnung im Akutkrankenhaus

Tabelle 1. Ausgewählte Strukturindikatoren für Antibiotikaverschreibungsqualität in Krankenhäusern mit ihren Bewertungen (1-9) von Relevanz und Praktikabilität in mehreren Kategorien (Medianwerte, n=75 Delphi-Teilnehmer, suboptimale Werte in gelb). ABS=Antibiotic Stewardship

Bereich	Beschreibung
ABS-Voraussetzungen: Personal/Team/Auftrag/Infrastruktur	Multidisziplinäres ABS-Team/-Arbeitsgruppe von der Krankenhausleitung berufen und beauftragt und geführt von Infektiologen bzw. geschulten ABS-Experten und Apotheker
	ABS-Team vertreten in der Arzneimittelkommission
	Mindestens 2 (protokollierte) ABS-Teamtreffen pro Jahr
	ABS-Strategiebericht enthält quantitative Ziele mit Angaben der Indikatoren
	Hausinterne Vorgaben zur Präanalytik (inkl. Rückweiskriterien) für mikrobiologische Proben definiert
ABS-Voraussetzungen: Antinfektiva-Surveillance/Daten	Antinfektivaverbrauchszahlen (in DDD/RDD oder PDD pro 100 Pflgetage und/oder Fall) mindestens jährlich verfügbar für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen
	Rate orale vs parenterale Verordnung (% DDD/RDD oder PDD) mindestens jährlich verfügbar für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen für die wichtigsten Antibiotika bzw. Antibiotika-klassen
ABS-Voraussetzungen: Infektions- und Resistenz-Surveillance/ Daten	Ausgewählte Resistenz-Raten und zugehörige Inzidenzzahlen (klinische Isolate) mindestens jährlich klinikweit oder für mindestens eine Abteilung verfügbar
	Inzidenzdichte für <i>C. difficile</i> -assoziierte Diarrhoe mindestens jährlich verfügbar für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen
	Inzidenzdichte für nosokomiale Bakteriämie/Sepsis mindestens jährlich klinikweit verfügbar
ABS-Kernaktivitäten: Antinfektiva-Hausliste und lokal konsentrierte Behandlungsleitlinien	Antinfektiva-Hausliste aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar
	Freigabe der Verordnung von Reserve-Antinfektiva aus einer definierten Liste ist nur patientenbezogen möglich
	Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Behandlungsleitlinien aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre)
	Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Leitlinien für die perioperative Prophylaxe aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre)
	Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung von Antinfektiva (Kriterien & Substanzen) aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre)
ABS-Kernaktivitäten: Verordnungsanalysen	Regelmäßige gemeinsame Visite durch ABS-Teammitglieder mit den behandelnden Ärzten (mindestens 3 Bereiche/Stationen je mindestens 3malig in den letzten 12 Monaten)
ABS-Kernaktivitäten: Information, Fortbildung und Schulung	Informationsveranstaltungen durch ABS-Team und/oder ABS-Beauftragte über lokal konsentrierte Leitlinien (abteilungsbezogen oder mindestens für konservative vs operative Fächer) mindestens alle 2 Jahre
	Spezifische (interne und/oder externe) Fortbildungsmöglichkeiten zu Antinfektivatherapie und Infektionsprophylaxe für mindestens 10% der ärztlichen Mitarbeiter, die nicht ABS-Beauftragte sind, mit Nachweis (mindestens 4 ABS-relevante CMEs pro Jahr)
	Spezifische Fortbildungsmöglichkeiten für die ABS-Beauftragten/-Teammitglieder mit Nachweis (mindestens 8 ABS-relevante CMEs pro Jahr)
ABS - weitere Maßnahmen	Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung)
	Elektronisch verfügbare Leitlinien/Entscheidungshilfen (Arzt-PC oder -PDA oder -SmartPhone o.ä.) (entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien)

*Nach Diskussion trotz Wertung 5 als geeignet klassifiziert/konsentriert.

	Relevanz			Praktikabilität					
	Klinisch	Ökologisch (Resistenz)	Ökonomisch	Erhebungsaufwand	Implementationsbarrieren	Klarheit der Definition	Überprüfbarkeit (Richtigkeit und Vollständigkeit)	Eignung für externe Qualitätssicherung	Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung (quality gap)
	9	8	7	3	5	9	9	9	8
	8	7	7	1	3	9	9	8	8
	8	7	6	2	4	9	9	8	8
	7	7	6	5	5	8	8	7,5	7,5
	9	7	8	3	5	8	8	8	7
	8	8	8	6	4,5	9	9	8	7
	7	6	8	6	5	9	8	8	7
	7	8	6	5	4	8	7	7	5*
	8	7	7	5	4	9	7	8	6
	8	7	7	5	4	9	7	8	7
	9	8	8	3	4	9	8	8	7
	8	8	8	3	5	9	8	7	7
	9	8	8	4	6	9	8	8	8
	9	8	7	3	5	9	8	8	7
	8	7	8	3	5	9	8	8	8
	8	7,5	7	6	6	8	7	7	7
	7	7	6	4	4	8	7	7	7
	8	7	7	5	6	8	7	7	7
	8	7	7	4	5	8,5	8	7	7
	8	8	7	3,5	6	8	7	7	7
	7,5	7	7	4	5	8	8	7	7

Qualitätsmessungen sind die Voraussetzung für eine kontinuierliche Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität. Welche Qualitätsmessungen und -indikatoren im Bereich Infektionsmedizin und *Antibiotic Stewardship* (ABS) sinnvoll und praktikabel sind, ist für das deutsche Krankenhaussystem bisher nicht ausreichend diskutiert und definiert. Es gibt durchaus Kataloge von Qualitätsindikatoren beispielsweise für den Helios-Konzern (Initiative Qualitätsmedizin) oder für die Klinikgruppen Rhön, Sana und Asklepios (Qualitätskliniken) oder auch für die externe, verpflichtende Qualitätssicherung, für die BQS bzw. seit 2009 das AQUA-Institut hinsichtlich Konzeption und Umsetzung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt ist. Hier werden jedoch nur wenige, teilweise bereits im Zielbereich liegende Indikatoren zur Antibiotikaverordnung bestimmt (zu den Bereichen ambulant erworbene Pneumonie, geburtshilfliche und gynäkologische Indikationen zur Antibiotikaphylaxe, Antibiotikaphylaxe bei Eingriffen im Rahmen Femurfraktur und Hüft- sowie Knie-Endoprothesen). Aus dem Ausland sind vereinzelt mehr oder weniger plausible und konsentierfähige Kataloge zu Strukturindikatoren verfügbar.¹⁻³ Listen mit Prozessindikatoren (vor allem zur Pneumonie und zur perioperativen Antibiotikaphylaxe) gibt es aus mehreren Ländern (siehe z.B. www.qualitymeasures.ahrq.gov, www.jointcommission.org oder www.ic.nhs.uk).

Der Mangel an konsentierten Qualitätsindikatoren für die Antibiotikaverordnung in Akutkliniken in Deutschland ist problematisch. Ohne evidenzbasierte bzw. aus Leitlinien abgeleitete und durch formale Konsensfindungsprozesse unterstützte Indikatoren erscheint eine breit angelegte Qualitätsoffensive mit dokumentierter Optimierung der Antibiotikaverordnungsqualität kaum möglich. Die deutsch-österreichische Leitliniengruppe „Sicherstellung einer rationalen Antiinfektiva-Verordnung im Krankenhaus“ (kurz „*Hospital Antibiotic Stewardship*“, HABS) hat es sich daher in Kooperation mit dem ABS-Expertenetzwerk (www.antibiotic-stewardship.de) und dem Universitätsklinikum Freiburg die Erstellung mittels eines mehrstufigen Prozesses inkl. Delphi-Befragung eines Katalogs von Qualitätsindikatoren zum Ziel gesetzt, auf die in der Leitlinie dann verwiesen werden kann.

Methodik.

Hierzu wurde in Analogie zum so genannten QUALIFY-Verfahren^{4,5} zunächst eine vorläufige Liste von potenziell geeigneten Struktur- und Prozess-Indikatoren erstellt – und zwar auf der Grundlage des Leitlinienentwurfes selbst, aktueller Literatur⁶⁻²⁵, inkl. der Dokumente und Erfahrungen der früheren ESAC-Gruppe (www.esac.ua.ac.be)²⁶ und der ehemaligen ABS-International-Gruppe (www.abs-international.eu)^{27,28}. Anschließend wurde mittels eines Workshops (15 Teilnehmer) beim ABS-Expertenworkshop 11/2011 die inhaltliche Validität und Formulierung diskutiert und später in einer Fragebogenaktion (Delphi-Methode, n=75 ABS-Experten bzw. fortgeschrittene Teilnehmer der ABS-Fortbildung mit unterschiedlichem beruflichen Hintergrund inkl. Pharmazie und Mikrobiologie) zu 99 ausgewählten Indikatoren eine Einschätzung von Relevanz (drei Kategorien: klinisch,

ökologisch/„Resistenz“, ökonomisch) und Praktikabilität (sechs Kategorien: Implementationsbarrieren, Erhebungsaufwand, Klarheit der Definition, Überprüfbarkeit, Eignung für die externe Qualitätssicherung sowie Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung/Optimierungspotenzial („*Quality gap*“)) unter Berücksichtigung der eigenen Situation (z.B. Klinik) erfragt. Die Einschätzung erfolgte mittels 9-stufiger Likert-Skala (1= wenig/gering/trifft nicht zu, 9= stark/trifft voll zu) mit einer Auswertung entsprechend der Empfehlungen der „*RAND/UCLA appropriateness method*“²⁹ (die ursprüngliche Liste mit Bewertung findet sich unter www.antibiotic-stewardship.de).

Nur Indikatoren, deren klinische Relevanzbewertung im Median 7-9 war und in nicht mehr als einer der beiden Relevanzdimensionen ökologisch oder ökonomisch mit nur 6 bewertet wurden, wurden weiter bearbeitet. Unter den verbleibenden Indikatoren wurden diejenigen aussortiert, bei denen sehr hohe Implementationsbarrieren bzw. sehr hoher Erhebungsaufwand angegeben wurden (7-9). Wenn die Bewertung in den weiteren vier Praktikabilitätskategorien sehr gut (7-9) war, wurden die bis dahin nicht aussortierten Indikatoren als vorläufig geeignet betrachtet. Waren Sie in ein oder zwei der vier Kategorien 6 (anstelle von 7-9), wurden sie als fraglich geeignet und weiter diskussionsbedürftig eingeordnet.

In einem erneuten ABS-Experten-Workshop 11/2012 wurden die verbleibenden 67 fraglich und vermutet geeigneten Indikatoren mit ihren Definitionen und Bewertungen erneut diskutiert, bezüglich überlappender Inhalte beurteilt und fraglich geeignete Indikatoren auf erneuten Konsens geprüft.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

67 der 99 initial vorgestellten potenziellen Qualitätsindikatoren wurden nach den Ergebnissen der Delphi-Befragung in eine erneute Diskussionsrunde eingebracht, 21 Struktur- und 21 Prozessindikatoren wurden schließlich ausgewählt. Tab. 1 und 2 zeigen diese Indikatoren mit ihren Relevanz- und Praktikabilitätswerten. Interessant ist, dass von den ursprünglich 99 Indikatoren lediglich 10 aufgrund der Relevanzbewertung primär aussortiert wurden. Bemerkenswert ist auch, dass Prozessindikatoren aus Sicht der Teilnehmer der Delphi-Befragung (erwartungsgemäß) durchgängig mit einem höheren Erhebungsaufwand und Implementationsbarrieren als Strukturindikatoren eingeschätzt wurden. Eher verhaltene Bewertungen waren bei Beeinflussbarkeit/Optimierungspotenzial („*Quality gap*“) zu beobachten.

Erstmals ist damit im Bereich der Experten, die selbst mit Programmen zur Qualitätsverbesserung der Antibiotikaverordnung im Krankenhaus beschäftigt sind oder beschäftigt sein werden, ein Katalog von als relevant und praktikabel eingestuften Indikatoren erstellt worden, zu dem nun eine Pilotierung erfolgen – vor allem hinsichtlich der tatsächlichen (nicht angenommenen) Praktikabilität und Optimierungspotenziale vor Ort – kann.

► J. Thern, K. de With, R. Strauß, W.V. Kern
Reviewer: S. Reuter

Tab. 2: Ausgewählte Prozessindikatoren für Antibiotikaverschreibungsqualität in Krankenhäusern mit ihren Bewertungen (1-9) von Relevanz und Praktikabilität in mehreren Kategorien (Medianwerte, n=75 Delphi-Teilnehmer, suboptimale Werte in gelb).

Bereich	Indikator-Beschreibung	Relevanz			Praktikabilität					
		Klinisch	Ökologisch (Resistenz)	Ökonomisch	Erhebungsaufwand	Implementationsbarrieren	Klarheit der Definition	Überprüfbarkeit (Richtigkeit und Vollständigkeit)	Eignung für externe Qualitätssicherung	Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung (quality gap)
ABS-Prozessindikatoren: Ambulant erworbene Pneumonie	Initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie	9	8	8	6	4	9	7	8	6
	Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns Antibiotikatherapie	9	7,5	7	5	5	9	7	8	7
	Monotherapie bis Tag 4 (Patienten auf Normalstation)	7	7	7	5	5	9	7	6	6
	Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)	8	8	8	6	6	9	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Nosokomiale Pneumonie	Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/nationaler Leitlinie	9	8	7	6,5	5	9	7	7	6
	Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns	9	8	7	6	4	9	8	8	7
	Therapiedauer nicht länger als 10 Tage	8	8,5	8	6	5	9	7,5	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Bakteriämie/Fungämie	TEE innerhalb von 10 Tagen nach erster positiver Blutkultur (Patienten mit Bakteriämie/Sepsis durch <i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken, (nicht-nosokomiale) Enterokokken, HACEK)	9	7	7	5	5	9	7	8	7
	Kontroll-Blutkulturen Tag 4-7 nach Abnahme der ersten später positiv geworden Blutkultur (Patienten mit <i>Staphylococcus aureus</i> -Bakteriämie/Sepsis und Patienten mit Fungämie)	8	7	7	6	5	8,5	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Harnwegsinfektion	Vorliegen einer positiven Urinkultur (signifikante Bakteriurie, keine Mischflora)	9	8	7	5,5	5	8	7	7	6
	Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/nationaler Leitlinie	8	8	7	6	5	9	7	7	7
	Therapiedauer nicht länger als 10 Tage (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation)	8	9	8	6	5	9	7	7	6
	Oralisierung bis Tag 5 (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation)	8	7	8	6	5	9	7	7	7
	Keine Antibiotikatherapie bei asymptomatischer katheterassoziierter Bakteriurie	8	9	9	5,5	5	8,5	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Oralisierung	Orale Verabreichung von Substanzen mit oral sehr gut bis gut bioverfügbaren Medikamenten (Fluorchinolone [ohne Norfloxacin], Clindamycin, Doxycyclin, Linezolid, Metronidazol, Rifampicin, Fluconazol, Voriconazol) (Patienten ohne Resorptionsstörungen, Kurzdd)	8	6	9	5,5	5	9	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: empirische Antibiotikaauswahl	Initiale empirische (vor/ohne Erregersicherung) Therapie (Substanzen) nach lokaler Leitlinie	9	8	8	6	5	9	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Antiinfektiva-Dosierung, Antiinfektiva-Applikation	Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen	9	5,5*	7	6	5	8	7	7	7
ABS-Prozessindikatoren: Perioperative Antibiotika-prophylaxe: Darmchirurgie, Herzchirurgie, Hysterektomie, Knie- und Hüft-TEP-Operationen	Antibiotikaprophylaxe (Substanzauswahl, Dosis) gemäß lokaler Leitlinie verabreicht	9	8	8	5	5	9	7	8	7
	Antibiotikaprophylaxe innerhalb 1 h vor Inzision verabreicht	9	8	7	5	4	9	7	8	7
	Antibiotikaprophylaxe innerhalb von einem Tag beendet (<24 h)	9	8	8	6	6	9	8	8	7
ABS-Prozessindikatoren: MRE Management	Nennung im Entlassarztbrief mit Angabe zu Kolonisation/Infektion	8	8	7	5	4	9	7	7	6

*Nach Diskussion trotz Wertung 5.5 als geeignet klassifiziert/konsentiert.

1. Cooke J, Alexander K, Charani E, Hand K, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2669-73.
2. Amadeo B, Dumartin C, Parneix P, Fourier-Réglat A, et al. Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:434-42.
3. Van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Hospital Medicine Working Group of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:576-80.
4. Reiter A, Fischer B, Kötting J, Geraedts M, et al. QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich* 2007;101:683-8.
5. M. Nothacker, A. Reiter. Qualitätsindikatoren für Nationale Versorgungs-Leitlinien. In: ÄZQ (Hrsg.) Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF – Qualitätsindikatoren, Manual für Autoren. ÄZQ Berlin 2009, S. 18-31.
6. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4:112-23.
7. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006;12:211-6.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
9. Dumartin C, Rogues AM, Amadeo B, Pefau M, et al. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008. *J Hosp Infect* 2011;77:123-8.
10. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008;46:703-11.
11. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007;131:1865-9.
12. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-56.
13. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:500-6.
14. Nathwani D, Sneddon J, Patton A, Malcolm W. Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:7.
15. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
16. Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med* 2009;37:335-40.
17. Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, et al. Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1384-8.
18. Quattromani E, Powell ES, Khare RK, Cheema N, et al. Hospital-reported data on the pneumonia quality measure „Time to First Antibiotic Dose“ are not associated with inpatient mortality: results of a nationwide cross-sectional analysis. *Acad Emerg Med* 2011;18:496-50.
19. Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Pailh MF, et al. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003;53:177-82.
20. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:931-41.
21. Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, Braspenning J, et al. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clin Infect Dis* 2005;41:450-60.
22. Shorr AF, Owens RC Jr. Guidelines and quality for community-acquired pneumonia: measures from the Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:2-7.
23. van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1094-102.
24. von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, et al. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:362-6.
25. Zvonar RK, Bush P, Roth V. Practice changes to improve delivery of surgical antibiotic prophylaxis. *Healthc Q* 2008;11:141-4.
26. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, et al. ESAC-3 Hospital Care Subproject Group. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:443-9.
27. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, et al. Antibiotic Strategy International-ABS Quality Indicators Team. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2043-6.
28. Kern WV, Metz-Gercek S, Buyle F, et al. Staphylococcus aureus blood-stream infection management indicators as quality indicators for hospital antibiotic stewardship: feasibility study by the ABS International Quality Indicators (ABS QI) team. Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Helsinki May 2009, P764. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:188.
29. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, Burnand B, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual, Santa Monica, CA: RAND Cooperation, 2001. online: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html (accessed April 24, 2012).

Deutsche Daten der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung

Einleitung und Methode

Inzwischen hat das ECDC auch die EU-weiten Daten für 947 eingeschlossene Krankenhäuser aus 33 Ländern publiziert: (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>). Danach schneidet Deutschland in Bezug auf die nosokomialen Infektionen etwas besser ab als die meisten anderen europäischen Länder (Prävalenz 5,1% versus 5,7%), beim Antibiotikaverbrauch findet es sich vergleichsweise unter den Niedrigverbrauchern (Prävalenz 24,2% versus 35,0%).

Durch das ECDC wurden für die Durchführung der Untersuchung einheitliche Methoden vorgegeben. Ein einheitliches europäisches PPS-Protokoll wurde erarbeitet (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/about_HAI-Net/Pages/PPS.aspx). Das ins Deutsche übersetzte PPS-Protokoll ist auf der Website des NRZ zu finden (www.nrz-hygiene.de).

Das ECDC hat die verschiedenen europäischen Länder gebeten, eine repräsentative Stichprobe von Patienten zu untersuchen. In Deutschland sollten 46 nach der Krankenhausgröße repräsentativ ausgewählte Krankenhäuser eingeschlossen werden. Eine entsprechende Zufallsstichprobe wurde ermittelt und die ausgewählten Krankenhäuser um Teilnahme gebeten. Darüber hinaus wurden weitere interessierte Akut-Krankenhäuser zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Patienten wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn sie am PPS-Tag morgens um 8.00 Uhr auf der Station anwesend waren. Ambulant behandelte Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die PPS hatte drei wesentliche Endpunkte, die bestimmt werden sollten:

NI-Prävalenz gesamt: Darunter wurden alle NI zusammengefasst, unabhängig davon, ob sie im untersuchten Krankenhaus aufgetreten sind oder der Patient bereits mit dieser NI in das Krankenhaus aufgenommen wurde. Ziel war es also, die Gesamtbelastung eines Landes mit NI zu erfassen.

NI-Prävalenz aktuell: Zusätzlich wurde die Prävalenz der NI bestimmt, die sich auf den aktuellen Krankenhausaufenthalt zum Zeitpunkt der PPS bezog. Diese Information ist für einen Vergleich zwischen Krankenhäusern oder Krankenhausgruppen relevant.

Prävalenz der ABA: Patienten mit Antibiotika am Untersuchungstag bezogen auf alle Patienten.

Für die Diagnostik der NI wurden die europäischen Definitionen genutzt (sofern vorhanden), im Übrigen wurden die der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verwendet. Kurz gefasst wurden Infektionen als nosokomial angesehen, wenn am PPS-Tag entsprechende Symptome vorlagen oder der Patient noch wegen der Infektion Antibiotika erhielt. Nur Untersuchungsergebnisse, die am Tag der Prävalenzuntersuchung vorlagen, wurden für die Studie berücksichtigt. Für die Dokumentation der ABA wurde die „Anatomical Therapeutic Chemical“ (ATC)-Klassifikation der WHO verwendet⁴, wobei folgende ATC Klassen eingeschlossen wurden:

- ATC2: J01 – Antibiotika zur systemischen Anwendung, J02 – Antimykotika zur systemischen Anwendung
- ATC4: A07AA – Antibiotika, P01AB – Nitroimidazol-Derivate, D01BA – Antimykotika zur systemischen Anwendung
- ATC5: J04AB02 – Rifampicin (ausgenommen Therapie mycobakterieller Infektionen)

Antivirale Medikamente und Tuberkulostatika wurden nicht erfasst.

Die Datenerhebung wurde im Zeitraum von September bis Oktober 2011 durch vorher geschulte Mitarbeiter der beteiligten Krankenhäuser durchgeführt. Dabei besuchten das Hygieneteam bzw. andere trainierte Mitarbeiter des Krankenhauses sukzessive die Stationen des Hauses (mindestens eine komplette Station pro Tag), um durch Akteneinblick und ggf. Rückfragen an das Personal der Stationen die erforderlichen Daten zu erheben. Für die Datenerhebung wurden nach den ECDC-Vorgaben maschinenlesbare Fragebögen erstellt. Die Originalbögen wurden ab November 2011 an das NRZ übersendet, eingelesen, validiert und analysiert. Bei der Berechnung der Konfidenzintervalle (CI95) wurde der durch die Krankenhäuser als Cluster hervorgerufene Effekt berücksichtigt, indem ein Faktor für die „Overdispersion“ in die Berechnung einbezogen wurde.

Ergebnisse im Vergleich zur ersten nationalen Prävalenzstudie 1994

Insgesamt beteiligten sich 132 Krankenhäuser an dieser Untersuchung mit einer Gesamtmenge von 41.539 eingeschlossenen Patienten. Die durch das ECDC erbetene, repräsentative Stichprobe umfasste 46 Krankenhäuser mit 9.626 Patienten.

Insgesamt 2.248 NI wurden bei 2.109 infizierten Patienten erfasst, also 1,07 NI pro nosokomial infizierten Patienten. Während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes waren 1.666 NI bei 1.560 Patienten aufgetreten. Die Zahl der Patienten, die am Untersuchungstag Antibiotika erhalten hatten, betrug 10.607. Da sich die Definitionen und Methoden der ersten deutschen Nationalen Prävalenzstudie 1994 und der ersten europäischen Prävalenzstudie 2011 nur geringfügig unterschieden, werden die Daten von beiden Untersuchungen im Folgenden (Tab. 1) immer vergleichend gegenüber gestellt.

Für die weiteren Analysen wurden die Daten zu allen teilnehmenden Krankenhäusern dargestellt. Außerdem beziehen sich die Daten der weitergehenden Analysen auf alle NI, weil es bei der nationalen Prävalenzstudie weniger um die Situation des einzelnen Krankenhauses geht, sondern vor allem um das Gesamtproblem der NI in Deutschland.

Postoperative Wundinfektionen (24,3% Anteil), Harnwegsinfektionen (23,2% Anteil), und untere Atemwegsinfektionen (21,7% Anteil) waren die häufigsten NI gefolgt von *Clostridium-difficile*-Infektion (5,7%) und primärer Sepsis (6,4%). Die häufigsten Erreger von NI waren *E. coli* (18,0% Anteil), Enterokokken (*Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*; 13,2% Anteil) und *Staphylococcus aureus* (13,1%) (Tab. 2).

In jedem Falle einer ABA war zu entscheiden, welche Indikation dafür gegeben war (Tab. 3). Die meisten Patienten erhielten wegen mitgebrachter Infektionen Antibiotika (44,6%), gefolgt von prophylaktischen Gaben (30,8%) und NI (18,4%).

Für die Patienten, bei denen am Prävalenzuntersuchungstag keine Infektionen vorlagen und als Indikation Prophylaxe angegeben war, wurde auch erhoben, was die Gründe für die Prophylaxe waren. Unter den prophylaktischen Antibiotikaan-

Tab. 1: Vergleich der Prävalenz der NI und der ABA in der NIDEP 1-Studie und der aktuellen Studie

Parameter	Alle Teilnehmer 2011	Repräsentative Krankenhäuser 2011	NIDEP 1 1994
Krankenhäuser	132	46	72
Median Bettenzahl	359	216	< 400
Patienten	41.539	9.626	14.966
Prävalenz NI in % (CI95)	5,08 (4,72–5,44)	5,07 (4,51–5,67)	–
Prävalenz NI aktueller KH-Aufenthalt in % (CI95)	3,76 (3,50–4,02)	3,37 (2,95–3,82)	3,46 (3,1–3,9)
Prävalenz der Antibiotika-Anwendung in % (CI95)	26,06 (24,49–26,60)	24,17 (21,25–25,48)	17,7

*Bereits im Juli 2012 wurden erste Daten zur Prävalenzstudie im Epidemiologischen Bulletin publiziert.⁵ Im weiteren Prozess der Datenvalidierung zur Erstellung des Abschlussberichtes stellte sich heraus, dass Daten aus zwei Krankenhäusern nicht valide waren. Deshalb wurden die Daten dieser Krankenhäuser für die Erstellung des Abschlussberichtes nicht berücksichtigt. Dadurch resultieren geringfügige Abweichungen.

Tab. 2: Häufigste Erreger bei Patienten mit NI

Erreger	Anzahl	Anteil (%)
Alle NI	2.248	100,0
NI mit Erregernachweis am Untersuchungstag	1.236	55,0
Alle Erreger	1.562	100,0
- Alle Gram-positiven	792	50,7
- Alle Gram-negativen	673	43,1
- Pilze	89	5,7
- sonstige	8	0,5
Die häufigsten Spezies		
<i>Escherichia coli</i>	281	18,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	204	13,1
<i>Clostridium difficile</i>	126	8,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	112	7,2
<i>Enterococcus faecium</i>	93	6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87	5,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	82	5,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55	3,5
<i>Candida albicans</i>	50	3,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	2,9

Tab. 3: Vergleich der Indikationen der ABA in der aktuellen Studie und der NIDEP 1-Studie

Ursache der Antibiotika-Anwendung	Aktuelle Prävalenzuntersuchung 2011 (% Anteil)	NIDEP 1 Untersuchung 1994 (% Anteil)
Ambulant erworbene Infektion	48,3	47,9
NI	19,0	16,9
Prophylaxe	28,5	35,2
Andere	4,2	

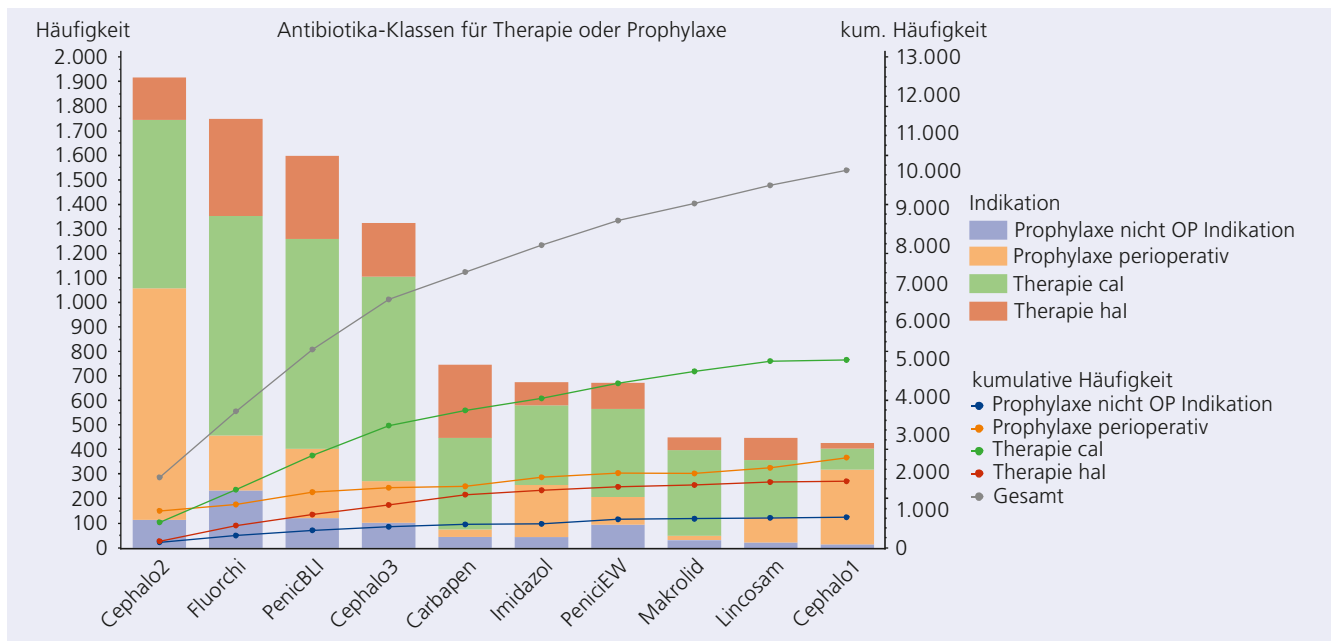


Abb. 1: Kumulative Anwendung der häufigsten Antibiotikaklassen für die Therapie und Prophylaxe (cal= mitgebrachte Infektion, hal = nosokomiale Infektion, Cephalo2= Zweitgenerations-Cephalosporine, PenicBLI= Penicillin-β-Lactamase-Inhibitor-Kombination, Fluorchi= Fluorchinolone, Cephalo3= Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapen= Carbapeneme, PeniciEW= Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum, Cephalo1= Erstgenerations-Cephalosporine, SulfoTri= Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Lincosam= Lincosamide)

wendungen waren 30,9% nicht operative Indikationen. Bei den operativen Indikationen (perioperative Prophylaxe) fällt der sehr hohe Anteil von perioperativen Prophylaxen über den OP-Tag hinaus auf (13,1% aller ABA).

Zu einem relativ großen Teil der Antibiotikaanwendungen (28,2%) war in den Patientenunterlagen nicht dokumentiert, warum die Applikation erfolgte.

Abb. 1 zeigt die Verteilung der häufigsten eingesetzten Antibiotikaklassen nach Therapie und Prophylaxe. Am häufigsten wurden Zweitgenerations-Cephalosporine eingesetzt (14,1%), gefolgt von Fluorchinolonen (13,5%), Penicillinen mit β-Lactamase-Inhibitor (12,2%), Drittgenerations-cephalosporinen (10,3%) und Carbapenemen (5,7%).

Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Daten aus Deutschland können zurzeit noch nicht mit den Daten der anderen europäischen Länder verglichen werden, weil das ECDC die zusammenfassende Analyse noch nicht abgeschlossen hat. Eine vorab durchgeführte ECDC-Pilotstudie mit 66 teilnehmenden Krankenhäusern aus 23 Ländern erbrachte eine Prävalenz aller NI von 7,1%; 34,6% der Patienten erhielten mindestens ein Antibiotikum am Tag der Prävalenzuntersuchung.³ Die im Rahmen dieser Pilotstudie untersuchten Krankenhäuser wurden allerdings nicht repräsentativ ausgewählt. (Anmerkung der Redaktion: Die zusammenfassende Analyse liegt inzwischen vor: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>)

Interessant ist aber vor allem der Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den Daten der vorhergehenden, nationalen Prävalenzstudie aus dem Jahr 1994.^{1,2} Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Methoden beider Studien durch die euro-

päischen Vorgaben nicht identisch sind. Außerdem wurde bei der aktuellen Prävalenzstudie die Infektionserfassung durch das Personal der jeweiligen Krankenhäuser vorgenommen, während bei der Studie 1994 speziell trainierte Ärzte die Erfassung in den Krankenhäusern vor Ort vorgenommen haben.

Man kann davon ausgehen, dass die Risikofaktoren für das Entstehen von NI bei den Patienten in den Jahren zwischen 1994 und 2011 zugenommen haben; allein das Durchschnittsalter der Patienten ist nach den Daten des statistischen Bundesamtes angestiegen – nach den Basiskennzahlen der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland beispielsweise allein im Zeitraum von 2001 bis 2008 von 51,8 auf 53,2 Jahre.⁶ Gleichzeitig ist es aber zu einer signifikanten Reduktion der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer der Patienten gekommen (von 11,9 Tagen 1994 auf 7,9 Tage im Jahr 2010).

Bei der nationalen Prävalenzstudie 1994 betrug die Prävalenz der ABA 17,7%.⁷ Es ist also inzwischen zu einer Zunahme der Prävalenz der ABA gekommen. Das könnte damit zu erklären sein, dass sich die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wie oben dargestellt deutlich reduziert hat und die Patienten nach Beendigung einer ABA heute schneller entlassen werden. Die Indikationen für die ABA haben sich in ihrem prozentualen Anteil seit 1994 kaum verändert. Bei den prophylaktischen ABA fällt vor allen der hohe Anteil von ABA im Zusammenhang mit über den OP-Tag hinaus prolongierter, perioperativer Prophylaxe auf. Wenn man konsequent auf diese von Fachgesellschaften nicht empfohlene und nicht Evidenz-basierte Anwendung verzichten würde, könnte man ad hoc einen großen Anteil aller ABA in Deutschland einsparen.

Auch die Verteilung der NI nach ihrer Häufigkeit hat sich nur wenig verändert. Bemerkenswert ist der hohe Anteil der CDI, die bei der Untersuchung 1994 kaum eine Rolle spielte. Zweifellos muss diese Infektion und ihre Prävention in der

Zukunft eine größere Bedeutung beigemessen werden. Auch bei den Erregern der NI gab es nur geringe Veränderungen im Vergleich zur Prävalenzstudie 1994.

Diese Prävalenzstudie hat selbstverständlich zunächst die Limitationen, die sich allgemein aus dem Design von Prävalenzstudien ergeben: Patienten mit Risikofaktoren für NI haben in der Regel eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer und somit existiert auch eine höhere Wahrscheinlichkeit, bei diesen Patienten auftretende NI im Rahmen einer PPS zu erfassen (aus diesem Grund wird an dieser Stelle auch auf die Darstellung der Prävalenz der multiresistenten Erreger verzichtet). Darüber hinaus existiert eine größere Chance solche NI zu erfassen, die eher mit längerer Krankenhausverweildauer assoziiert sind wie z.B. postoperative Wundinfektionen.

Eine zweite Limitation ist die Erfassung durch eine große Anzahl von verschiedenen Erfassern. Alle Erfasser wurden während eines Einführungskurses trainiert, und es bestand die Möglichkeit zur Abstimmung mit dem Studienzentrum im Falle schwieriger Fälle. Trotzdem ist davon auszugehen, dass sich die Sensitivität und Spezifität der Erfasser unterschieden hat.

Eine dritte Limitation ist die Unterschiedlichkeit der mikrobiologischen Diagnostik in Bezug auf die Indikationsstellung. Es ist festzustellen, dass im Hinblick auf viele Infektionen der Umfang der durchgeführten, mikrobiologischen Untersuchungen in Deutschland im Vergleich zu Nachbarländern eher niedrig ist.⁸ Da bei vielen NI der Erregernachweis ein wichtiges Kriterium für die Diagnose ist, ist davon auszugehen, dass ein Teil der in der Realität vorhandenen NI nicht erfasst werden konnte, die ermittelte Prävalenz also eher eine Unterschätzung darstellt.

Folgende wesentliche Schlussfolgerungen sollten aus der nationalen Prävalenzstudie gezogen werden:

1. Die relativ konstante Prävalenz der NI ist Hinweis dafür, dass es in den letzten 17 Jahren nicht zu einem grundsätzlichen Anstieg des nosokomialen Infektionsrisikos für die Patienten in Deutschland gekommen ist. Dennoch sind nosokomiale Infektion weiterhin ein großes Problem im Gesundheitswesen und Maßnahmen zu ihrer Reduktion sollten weiterhin eine hohe Priorität haben.

2. Der hohe Anteil von Breitspektrum-Antibiotika, insbesondere Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation (24% aller Antibiotikaanwendungen) sollte Anlass dazu sein, die Aktivitäten zur Verbesserung der Antibiotic Stewardship zu intensivieren.
3. Das große Interesse zur Teilnahme eröffnet die Möglichkeit, im Abstand von mehreren Jahren regelmäßig solche Studien national anzubieten, weil sie lokal das Interesse und die Aufmerksamkeit für das Problem steigern, zur Identifikation von lokalen Problemen beitragen können und es bundesweit erlauben, die Situation zu verfolgen.

► P. Gastmeier, B. Piening
Reviewer: W.V. Kern

1. Rüden H, Daschner F, Schumacher M. Nosokomiale Infektionen in Deutschland - Erfassung und Prävention (NIDEP-Studie). Band 56 der Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit. Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden.1995.
2. Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Hauer T, et al. Prevalence of nosocomial infections in representatively selected German hospitals. J Hosp Infect 1998;38:37-49.
3. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare -associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill 2012;17(46). doi:pil: 20316.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. The ATC/DDD system: International language for drug utilizationresearch. <http://www.fhino/dav/a0fb3024e7pdf>.
5. Piening B und das Team der nationalen Prävalenzstudie. Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaanwendung. Epi Bull 2012;26:239-40.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Krankenhausgrunddaten. Wiesbaden. 2012.
7. Rüden H, Gastmeier P, Daschner F, Schumacher M. Nosokomiale Infektionen in Deutschland, Epidemiologie in den alten und neuen Bundesländern. Dtsch med Wschr 1996;121:1281-7.
8. Hansen S, Schwab F, Behnke M, Carsauw H, et al. National influences on catheter-associated bloodstream infection rates: practices among national surveillance networks participating in the European HELICS project. J Hosp Infect 2009;71:66-73.

2.3. Antimykotikaverbrauch

Ambulante Verordnungen

Unter den systemisch wirkenden, im ambulanten Bereich verordneten Antimykotika ist Terbinafin seit vielen Jahren das meist verordnete Präparat (in den Jahren 2009, 2010 und 2011: 11,5, 13,1 Mio. bzw. 16,5 DDD). Itraconazol wurde 2011 ähnlich häufig (2,2 Mio. DDD) wie Fluconazol (2,2 Mio. DDD) eingesetzt.^{1,2} Aus einer europäischen Vergleichsstudie (Daten aus dem Jahr 2007) ist bekannt, dass auch hier Terbinafin unter den systemisch wirksamen Substanzen insgesamt am häufigsten verordnet wurde; nur in wenigen Ländern wurde die Liste von Itraconazol (Luxemburg, Kroatien, Italien) oder Ketoconazol (Bulgarien) angeführt.³ Umgerechnet in DDD-Tagesdosen pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag ergeben sich Verbrauchsdichten von 0,665 für Terbinafin, 0,09 für Itraconazol und Fluconazol und < 0,01 für Voriconazol und Posaconazol (Abb. 2.3.1).

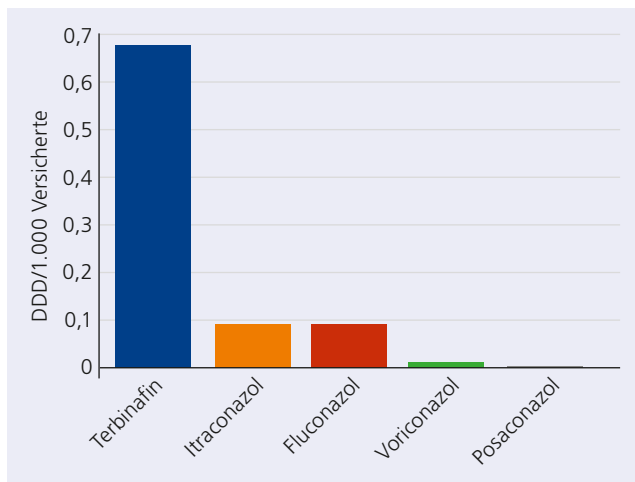


Abb. 2.3.1: Verbrauch systemischer Antimykotika im ambulanten Bereich (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) im Jahr 2011 (Quelle: WIdO, GKV-Arztneimittelindex)

Sehr viel häufiger wurden orale, nicht (Nystatin, Natamycin und Amphotericin B) bzw. nicht ausreichend resorbierbare (Miconazol) sowie topische Antimykotika (Ciclopirox, Clotrimazol, Econazol) in Form von Lutschtabletten, Suspension zur oralen Anwendung, Salben, Hautcrèmes, Vaginaltabletten oder Vaginalcrèmes verordnet. Die im Rahmen der Behandlung und Prävention von Mundsoor und anderen Schleimhautmykosen am häufigsten verordnete Substanz scheint Amphotericin B zu sein (2,1 Mio DDD im Jahr 2011).^{1,2} Verlässliche Verbrauchszahlen zu diesen Gruppen sind allerdings nicht verfügbar, da eine ganze Reihe der Präparate nicht verschreibungspflichtig und nicht erstattungsfähig ist, und insofern in den Statistiken der GKV-Verordnungen nicht auftaucht.

Stationäre Verbrauchsdichten

Untersuchungen an deutschen Universitätskliniken aus den Jahren 2000 bis 2003 haben mittlere Antimykotika-Verbrauchsdichten von ~25 DDD/100 auf Intensivstationen, von > 50 DDD/100 in der Hämatologie/Onkologie und von < 5 DDD/100 auf Normalstationen ergeben.⁴ In späteren Erhebungen aus dem Jahr 2004 zeigte sich, dass auch in nicht-

universitären Krankenhäusern die höchsten Verbrauchswerte in den hämato-onkologischen Abteilungen zu beobachten sind, gefolgt von Intensivstationen.⁵ Die damaligen Medianwerte betrugen für die hämato-onkologischen Abteilungen 43 DDD/100 (Universitätskliniken) bzw. 6 DDD/100 (nicht-universitäre Akutkrankenhäuser) und für die Intensivstationen 20 DDD/100 (Universitätskliniken) bzw. 5 DDD/100 (nicht-universitäre Akutkrankenhäuser). Eine Erhebung auf 13 SARI-Intensivstationen (2004–2005) mit einer mittleren Anwendungsdichte von 9 DDD/100 bei einer sehr breiten Spannweite von 2 bis 23 DDD/100 bestätigte diese Größenordnung.⁶ Intensivstationen mit Transplantationspatienten zeigten höhere Verbrauchsdichten (15 vs. 5 DDD/100).

Erhebungen für das Jahr 2004 (auf 843 operativen, nicht-operativen und Intensivstationen in 184 Akutkrankenhäusern) zeigten eine klinikweite Verbrauchsdichte von systemischen Antimykotika von < 1/100 DDD/100 in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl bis 800 und eine Verbrauchsdichte von ~3/100 in größeren Kliniken (inkl. Universitätskliniken).⁶ Neuere Daten aus dem Jahr 2009 zu 44 Krankenhäusern aus dem ADKA-if-RKI-Projekt zeigen Gesamtverbrauchsdichten von im Median 1 DDD/100 (Interquartilbereich, 1–2 DDD/100) bzw. < 1 DDD/100 – ebenfalls mit niedrigeren Werten für kleinere Krankenhäuser und höheren Werten für Krankenhäuser mit einer Bettenzahl > 800. Die aktuellen Zahlen für das Jahr 2011 zu insgesamt 66 datenliefernden Kliniken (Tab. 2.3.1) liegen in derselben Größenordnung.

Aus den aktuellen Erhebungen der ADKA-if-RKI-Surveillance ist für das Jahr 2011 nun eine detaillierte Analyse verfügbar (Tab. 2.3.1). Auch hier zeigt sich der deutlich erhöhte Antimykotikaverbrauch auf Intensivstationen und hämato-onkologischen Stationen.

Tab. 2.3.1: Antimykotikagesamtverbrauch (DDD/100) auf Intensiv- und Normalstationen in 66 Akutkrankenhäusern im Jahre 2011 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance)

Fachbereiche (n)	Median DDD/100 (Interquartilbereich)	
Gesamt	0,9	(0,5–1,5)
Intensivstationen		
Operativ (inkl. interdisziplinär) (86)	6,1	(2,6–14,9)
Nicht-operativ (40)	4,5	(2,1–8,3)
Normalstationen*		
Chirurgie (117)	< 0,5	
Andere operative Fächer (127)	< 0,5	
Allgemeine Innere Medizin (122)	0,6	
Hämatologie/Onkologie (20)	5,8	(3–20)
Sonstige nicht-operative Fächer (40)	< 0,5	

*ohne Pädiatrie und ohne Psychiatrie

Antimykotikaklassen im Krankenhaus

Fluconazol Nummer 1 im Krankenhaus

In allen Krankenhausbereichen wurden sowohl 2004 wie auch 2007–2011 mit Abstand am häufigsten Azole verwendet. Eine detaillierte Auswertung aus den Jahren 2009 und 2011 über alle Krankenhausbereiche zeigt Fluconazol als

häufigstes Antimykotikum (2011: 0,62 DDD/100), Voriconazol als zweithäufigstes Antimykotikum (Tab. 2.3.2). Im Vergleich zu 2004 wurde Itraconazol 2009 und 2011 deutlich weniger eingesetzt. Neu hinzugekommen sind Posaconazol und Micafungin. Fluconazol war auch in den ESAC-Punktprävalenz-erhebungen 2008 und 2009 das am häufigsten verordnete systemische Antimykotikum im Krankenhaus.⁷

Tab. 2.3.2: Relative Häufigkeit der Verordnung verschiedener Antimykotika (in Prozent aller Antimykotika-DDD und -RDD) in Akutkrankenhäusern (Normal- und Intensivstationen) im Jahre 2009 und 2011 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance)

Substanz*	Prozent DDD (RDD)	
	2009	2011
Fluconazol	70 (62)	66 (50)
Voriconazol	13 (22)	15 (22)
Caspofungin	4 (7)	8 (12)
Itraconazol	4 (3)	2 (1)
Posaconazol	3 (6)	5 (7)
L-AmB	3 (5)	2 (4)
Anidulafungin	2 (4)	2 (2)
Micafungin	–	1 (1)
cAmB	1 (2)	1 (1)

*Flucytosin, Ketoconazol, Micafungin und Terbinafin machten jeweils < 1% aus.

Andere Antimykotika

Andere systemische Antimykotika wurden im Krankenhaus deutlich seltener verordnet (Tab. 2.3.2). Der Verbrauch von parenteralem Amphotericin B (inkl. liposomalem Amphotericin B) lag in allen der für 2011 datenliefernden Kliniken bei < 1 DDD/100 und machte insgesamt nur noch 2–4% (liposomales Amphotericin B) bzw. 1% (konventionelles Amphotericin B) aller Tagesdosen aus. Deutlich vermehrt wurden Echinocandine verordnet. Caspofungin war auch 2011 drittstärkstes Antimykotikum im Krankenhausbereich.

Intensivstationen als Hochverbraucherbereiche

Die Antimykotikaverbrauchsdichte war auf Intensivstationen sehr viel höher als auf Allgemeinstationen (Tab. 2.3.1). Dieser Unterschied war auch 2004 in ähnlicher Größenordnung zu beobachten. In Einzelfällen wurden pro Quartal Verbrauchsdichten von > 40 DDD/100 beobachtet. Es muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Zahlen um Apothekenabgabemengen, umgerechnet in Tagesdosen, handelt, d.h. nicht um Verordnungen auf Patientenebene. Operative und nicht-operative Intensivstationen unterschieden sich im Spektrum der verabreichten Substanzen (Tab. 2.3.3). Fluconazol wurde häufiger auf operativen Stationen eingesetzt.

Tab. 2.3.3: Relative Häufigkeit der Verordnung von Fluconazol, Caspofungin und Anidulafungin (Prozent aller Antimykotika-DDD) auf Intensivstationen im Jahre 2009 und 2011 (Quelle: ADKA-if-RKI-Surveillance)

Substanz	Prozent DDD 2009/2011	
	Operative Intensivstationen	Nicht-operative Intensivstationen
Fluconazol	82/72	54/49
Caspofungin	5/14	10/16
Anidulafungin	4/4	8/3

Hämatologie/Onkologie als Hochverbraucherbereiche

Auch auf den hämatookologischen Stationen werden mehr Antimykotika eingesetzt als auf anderen internistischen Normalstationen (Tab. 2.3.1). Der Median betrug 2009 8 DDD/100 (entsprechend 6 RDD/100). 2011 betrug der Median 5,8 DDD/100 (entsprechend 4,2 RDD/100). Das Muster der Substanzen scheint sich auch hier etwas geändert zu haben: Voriconazol und vor allem Posaconazol sind in den letzten Jahren deutlich häufiger eingesetzt worden, und Itraconazol wie auch konventionelles Amphotericin B sind weitgehend verdrängt worden.

Fazit

Verbrauchszahlen für Antimykotika liegen für den ambulanten als auch stationären Bereich vor, wobei die Zahlen für den ambulanten Bereich durch die vielen nicht-verschreibungspflichtigen topischen Substanzen limitiert sind und die Zahlen für den stationären Bereich sich auf lediglich 66 datenliefernde Kliniken mit 20 hämato-onkologischen Abteilungen beziehen. Insgesamt gibt es aktuell keinen Hinweis auf eine deutliche Verbrauchszunahme in jüngster Zeit.

Terbinafin blieb auch in jüngster Zeit die im ambulanten Bereich mit Abstand am häufigsten verordnete Substanz. Im stationären Bereich war es wie schon 2004 Fluconazol. Schwerpunkt der Verschreibung bleiben die Intensivstationen und die Hämatologie/Onkologie, wobei sich hier Muster und Verhältnis der eingesetzten Substanzen bei gleichbleibender Verbrauchsdichte unterscheiden bzw. verändert haben.

► W.V. Kern

Reviewer: A.J. Ullmann

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2010.
2. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2011: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2011.
3. Adriaenssens N, Coenen S, Muller A, Vankerckhoven V, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient systemic antimycotic and antifungal use in Europe. J Antimicrob Chemother 2010;65:769-74.
4. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, Dörje F, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. BMC Clin Pharmacol 2005;5:1.
5. GERMAP2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PressInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
6. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, et al. Antifungal use in intensive care units. J Antimicrob Chemother 2007;60:619-24.
7. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, et al. Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. Clin Microbiol Infect 2012;18:389-95.

3 Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin

Abgabemengen von antimikrobiell wirkenden Stoffen (Antibiotika) in der Tiermedizin

System der Abgabemengenerfassung

Resistenzen entwickeln sich sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin. Eine scharfe Trennung zwischen beiden Bereichen besteht aber nicht, da Resistenzen durch direkten Kontakt zwischen Menschen und Tieren wechselseitig sowie über Lebensmittel tierischer Herkunft übertragen werden können. Hinzu kommen die Möglichkeiten des schnellen Transports von Menschen, Tieren und Lebensmitteln zwischen Ländern und Kontinenten und der damit verbundenen Möglichkeit der schnellen Resistenzausbreitung.

Eine einfache Antwort auf die Frage der Beziehung zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung gibt es nicht, da die Verknüpfung vermutlich nicht linear ist. Um mögliche Zusammenhänge besser verstehen zu können und effektive Maßnahmen zur Resistenzbekämpfung zu ergreifen, werden zusätzlich zu den Daten zur Resistenz der verschiedenen Bakterien fundierte Daten zum Antibiotikaverbrauch benötigt.

Die EU hat im Rahmen der „Copenhagen Recommendations“¹ die Empfehlung verabschiedet, europaweit regionalisierte Daten zur Erfassung der derzeitigen Resistenzsituation sowie der Abgabe und dem Einsatz von Antibiotika zu erheben.

Gemäß der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 24. Februar 2010 sollen die Art und Menge an Stoffen mit antimikrobieller Wirkung die durch pharmazeutische Unternehmer und Großhändler an Tierärzte abgegeben werden, erfasst werden. Mit der Erfassung der Daten sollen zudem der Umfang der Warenströme im generellen oder regionalen Tierarzneimittelverkehr und ggf. Veränderungen dieser Warenströme im Sinne eines „präventiven gesundheitlichen Verbraucherschutzes nachvollzogen werden können“. Mit der Meldung der Abgabemengen werden auch die ersten zwei Ziffern der Postleitzahl des Empfängers erfasst, sodass eine geographische Zuordnung der Abgabemengen möglich erscheint. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass die Entwicklung dieses Tierarzneimittelregisters (TAR) dabei in Übereinstimmung mit der Entwicklung zentraler Register zur Überwachung der Antibiotikaresistenzen bei Tierarzneimitteln erfolgen soll.

Die Gesamtmenge an abgegebenem Wirkstoff errechnet sich aus den gemeldeten Daten der pharmazeutischen Unternehmer sowie Großhändler und den vorliegenden Daten aus dem

Arzneimittelinformationssystem (AMIS). Die so vom DIMDI erfassten und kumulierten Daten werden zur weiteren Auswertung an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und an die Länder weitergegeben. Das BVL berechnet die Abgabemengen für die verschiedenen Stoffgruppen und für die Einzelwirkstoffe, wobei für die als „Salz“ vorliegenden Wirkstoffe für den Ansatz zunächst die „reine“ Wirkstoffkonzentration ermittelt werden musste.

Neben der nationalen Erfassung und Auswertung der Abgabemengen an Antibiotika werden die Daten durch das BVL auch in das Template des Europäischen Erfassungssystem für Antibiotikaabgabemengen (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Project) übertragen. Erstmals sind Abgabemengen im Rahmen des ESVAC-Projekts für das Jahr 2011 für 25 Mitgliedsstaaten veröffentlicht worden.²

Ergebnisse der Abgabemengenerfassung 2011 und 2012 (TAR)

Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) als „kritisch“ eingestuften Antibiotika wie Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation wurden in einem geringeren Maß abgegeben als dieses zu erwarten war. Der Focus der Antibiotikaabgabe im Veterinärbereich betrifft eindeutig ältere Wirkstoffe. Dies ergab die Auswertung der erstmals im Jahr 2011 erhobenen Daten, die dem BVL vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information zur Verfügung gestellt wurden.

Für das Jahr 2011 wurden insgesamt 1.706 t und für das Jahr 2012 1.619 t antimikrobiell wirksame Grundsubstanzen (ohne Arzneimittel-Vormischungen, die zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels zugelassen sind) an in Deutschland ansässige Tierärzte mit einer „Hausapotheke“ abgegeben. Von den 788 in Deutschland zugelassenen und meldepflichtigen Tierarzneimitteln erfolgten für das Jahr 2011 Angaben zu 520 (65%) Präparaten. Die 268 Präparate, zu denen keine Meldung abgegeben wurde, waren in Deutschland zwar zugelassen, aber offenbar 2011 nicht im Verkehr. Für das Jahr 2012 stellten sich die vergleichbaren Angaben wie folgt dar: Von den 806 in Deutschland zugelassenen und meldepflichtigen Tierarzneimitteln wurden zu 553 (68,6%) Präparaten Angaben übermittelt. Die 253 Präparate, zu denen keine Meldung abgegeben wurde, waren in Deutschland zwar zugelassen, aber offenbar für das Erfassungsjahr nicht im Verkehr.

Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

Den mengenmäßig größten Anteil an antimikrobiellen Wirkstoffen machten in beiden Erfassungsjahren (2011, 2012)

Tab. 3.1: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse [t] an in Deutschland ansässige Tierärzte mit einer Hausapotheke, 2011 und 2012

Wirkstoffklasse	Abgegebene Menge [t] 2011	Abgegebene Menge [t] 2012	Differenz [t]
Tetracycline	564	566	+2
Penicilline	527,5	498	-29,5
Sulfonamide	185	162	-23
Makrolide	173	145	-28
Polypeptid-Antibiotika	127	124	-3
Aminoglykoside	47	40	-7
Trimethoprim	30	26	-4
Lincosamide	17	15	-2
Pleuromutiline	14	18	+4
Fluorchinolone	8	10	+2
Fenicole	6	6	0
Cephalosporine, 1.+2. Generation	2	5	+3
Cephalosporine, 3. Generation	2	2,5	+0,5
Cephalosporine, 4. Generation	1,5	1,5	0
Fusidinsäure	< 1t	< 1t	0
Nitrofurane	< 1t	< 1t	0
Nitroimidazole	< 1t	< 1t	0
Summe	1.706	1.619	-87

Tetracycline jeweils mit ca. 565 t und Penicilline mit ca. 527 t bzw. 498 t aus. Mit Abstand folgten Sulfonamide (2011 185 t; 2012 162 t), Makrolide (2011 173 t; 2012 145 t) und Polypeptid-Antibiotika (2011 127 t; 2012 124 t). Weiterhin wurden 47 t (2011) und 40 t (2012) Aminoglykoside, 30 t (2011) bzw. 26 t (2012) Trimethoprim, 17 t (2011) bzw. 15 t (2012) Lincosamide, 14 t (2011) bzw. 18 t (2012) Pleuromutiline, 8 t (2011) bzw. 10 t (2012) Fluorchinolone sowie jeweils 6 t Fenicole abgegeben. Von den 5,5 t der gemeldeten Cephalosporine entfielen 3,5 t auf die Cephalosporine der 3. und 4. Generation (2011) bzw. wurden 9 t Cephalosporine gemeldet (2012), von denen ein Anteil von 3,7 t auf Cephalosporine der 3. und 4. Generation entfiel. Nitroimidazole, Nitrofurane und Fusidinsäure wurden in Mengen unter 1 t abgegeben. Die detaillierten Angaben können der Tab. 3.1 entnommen werden. Zur Vergleichbarkeit sind dort zudem die Differenzen der Mengenabgaben von 2011 und 2012 dargestellt.

Zuordnung der Tierarten zu den entsprechenden Abgabemengen

Eine eindeutige Zuordnung der gemeldeten Präparate zu einzelnen Tierarten ist nicht möglich, da die Mehrzahl der Präparate für die Anwendung bei verschiedenen Tierarten zugelassen ist.

Eine Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde Tiere (LLT) bzw. für Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere (N-LLT) zugelassen sind, zeigt, dass von den insgesamt abgegebenen Antibiotikamengen im Jahr 2011 1.698 t (99,5%) und 1.611 t im Jahr 2012 (99,5%) antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz auf Präparate entfallen, die für LLT zugelassen sind. Dabei ist zu beachten, dass ein Tierarzneimittel als für LLT zugelassen eingestuft wird, wenn mindestens eine der zugelassenen Tierarten für dieses Präparat eine Lebensmittel liefernde Tierart ist. Auf ausschließlich für N-LLT zugelassene Präparate entfielen in beiden Jahren ca. 8 t.

In Tab. 3.2 sind die Anzahl der zugelassenen und bei der Abgabemengenerfassung gemeldeten Präparate je Tierart gelistet. Die hier mitgeteilte Listung bedeutet nicht, dass die aufgeführten Präparate ausschließlich für diese Tierart zugelassen sind bzw. bei dieser eingesetzt werden. Diese Liste vermittelt einen Überblick darüber, wie viele verschiedene Präparate jeweils für eine Tierart in 2011 bzw. 2012 zur Therapie für die einzelnen Tierarten zur Verfügung standen.

Tab. 3.2: Anzahl der bei der Abgabemengenerfassung 2011 bzw. 2012 gemeldeten Präparate je Ziel-tierart (Mehrfachnennungen sind entsprechend der Zulassung möglich)

Tierart	Anzahl der für 2011 gemeldeten Präparate	Anzahl der für 2012 gemeldeten Präparate
Brieftaube	10	11
Ente	1	1
Fasan	2	2
Fisch	1	1
Gans	2	2
Geflügel	1	2
Huhn	76	79
Hund	174	185
Kaninchen	6	7
Katze	89	93
Meerschweinchen	4	4
Pferd	49	48
Pute	31	34
Rind	280	296
Schaf	47	48
Schwein	262	274
Taube	3	14
Ziege	15	14

Tab. 3.3: Vergleich der Abgabemengen antimikrobieller Substanzen [t] für Lebensmittel liefernde Tiere in 25 europäischen Mitgliedsstaaten und der Anteil antimikrobieller Substanz in mg pro Korrekturfaktor (mg/PCU) für 2011 (ESVAC)*

Mitgliedsstaat	Abgabemenge absolut [t]	PCU [in 1.000 t]	mg/PCU
Österreich	53	977	55
Belgien	299	1.695	175
Bulgarien	42	399	104
Zypern	52	127	408
Tschechische Republik	61	732	83
Dänemark	107	2.479	43
Estland	8	114	66
Finnland	14	520	24
Frankreich	913	7.643	117
Deutschland	1.826	8.600	212
Ungarn	148	767	192
Island	0,7	114	6
Irland	89	1.770	49
Italien	1.672	4.497	370
Lettland	6	171	35
Litauen	14	337	42
Niederlande	364	3.186	114
Norwegen	7	1.680	4
Polen	473	3.929	120
Portugal	164	1.016	161
Slowakei	11	247	44
Slowenien	8	182	43
Spanien	1.781	7.135	249
Schweden	13	835	14
Vereinigtes Königreich	357	6.724	51
Gesamt	8.481	55.872	

* © European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011 (EMA/236501/2013)

Abgabemengen regionalisiert

Durch die DIMDI-AMV ist festgelegt, dass die Meldung der ersten zwei Ziffern der Postleitzahl, unter der die belieferten Tierärzte gemeldet sind, zu erfolgen hat. Dadurch ist eine Zuordnung der abgegebenen Mengen zu Postleitzonen (erste Ziffer: 0–9) und Postleitzahlbereichen (ersten beiden Ziffern, 01–99 (außer 05, 11, 43, 62 – da nicht vorhanden)) möglich. Eine eindeutige Zuordnung zu den Ländern ist dadurch allerdings nicht möglich, da es zu mehreren Überschneidungen der Postleitzahlbereiche kommt. Beinahe die Hälfte der Gesamtwirkstoffmenge wurde an Tierärzte in den Postleitzahlbereichen 48 (nördliches Nordrhein-Westfalen) und 49 (westliches Niedersachsen) geliefert. Eine Regionalisierung der Abgabemengen nach den zweistelligen Postleitzahlen ist der Abb. 3.1 zu entnehmen. Da es zwischen den beiden Erhebungsjahren keine gravierenden Änderungen bzgl. der Mengenzuordnung zu den Postleitzahlbereichen gegeben hat, erfolgt hier ausschließlich die Darstellung der Daten für 2012.

haben Mengen von unter 1.000 t gemeldet. Bei diesen Mengenangaben ist zu beachten, dass die absoluten Mengen nicht, falls möglich, um den jeweiligen Salzanteil einer antimikrobiell wirksamen Substanz reduziert worden sind. D.h. die für Deutschland im ESVAC-Bericht dargestellte absolute Menge von 1.826 t differiert zu der DIMDI-AMV Angabe zu den Abgabemengen im Jahr 2011 (1.706 t).

Bei der Berechnung der antimikrobiell wirksamen Substanz (mg) in Korrelation zu dem festgelegten Korrekturfaktor PCU (Tierzahlen der LLT multipliziert mit dem geschätzten Gewicht zum Zeitpunkt der Behandlung) kommt Deutschland auf den Faktor 212 mg/PCU, wobei höhere Werte für Zypern mit 408 mg/PCU, Italien mit 370 mg/PCU und Spanien mit 249 mg/PCU berechnet wurden. Sehr niedrige Werte ergaben die Berechnungen u.a. für Norwegen (4 mg/PCU) und Schweden (14 mg/PCU). Frankreich hat für 2011 einen Wert von 117 mg/PCU, die Niederlande von 114 mg/PCU und Dänemark hat einen Wert von 43 mg/PCU.

ESVAC Daten

Aus der Europäischen Union (EU) stehen im Rahmen des European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption Projektes (ESVAC) erstmals Daten aus 25 Mitgliedsstaaten für 2011 zur Verfügung. Die absoluten Daten zu den Abgabemengen listen für Deutschland eine Menge von 1.826 t, Spanien 1.780 t und Italien 1.672 t. Alle übrigen Mitgliedsstaaten

FAZIT

Die Abgabemengendaten zeigen, dass der größte Anteil der Abgabemengen auf sogenannte „alte“ Substanzen entfällt, während Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation in der Veterinärmedizin eher eine untergeordnete Rolle spielen. Über 95% der antimikrobiellen Substanzen wurden zur peroralen Verabreichung abgegeben, nur Fluorchino-

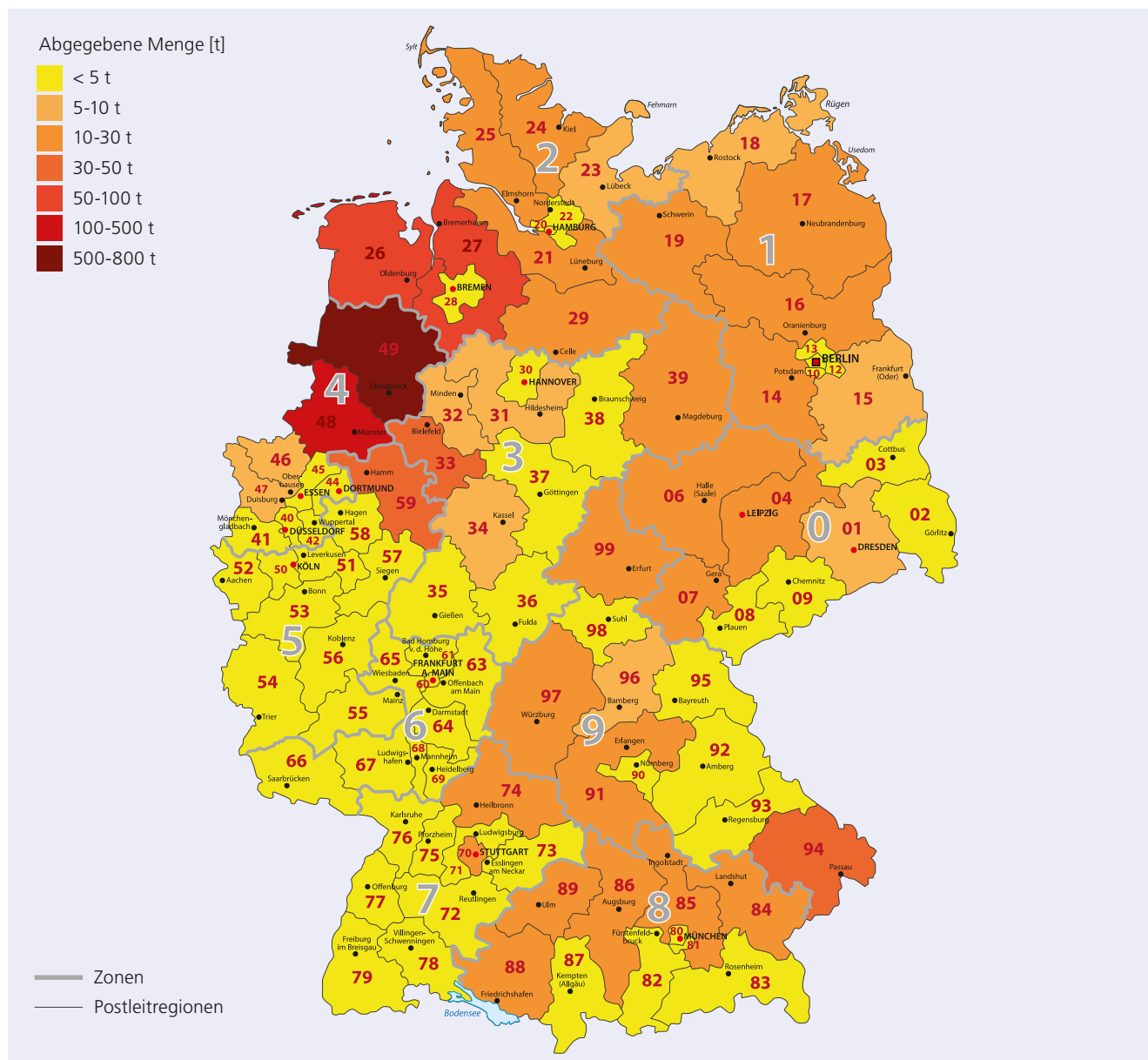


Abb. 3.1: Abgegebene Menge an antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz pro Postleitzahlbereich (in t) an in Deutschland ansässige Tierärzte mit einer Hausapotheke, 2012

lone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie Fenicolate wurden hauptsächlich oder ausschließlich zur parenteralen Gabe abgegeben.

Die Differenz der Abgabemengen im Vergleich 2011 zu 2012 von minus 5,1% kann aktuell sicherlich nicht als Indiz einer veränderten Antibiotikaanwendungsmodalität gewertet werden, sondern ist eher den wirtschaftlichen Schwankungsbedingungen in der pharmazeutischen Industrie zuzuordnen.

Der Wert der Abgabemengenerfassung liegt vor allem darin, dass mit dieser mit Beginn des Jahres 2011 erstmals valide und belastbare Zahlen zu den in Deutschland an Tierärzte mit einer Hausapotheke abgegebenen Mengen an Antibiotika vorliegen und auch Informationen zu der Verteilung und Bedeutung einzelner Wirkstoffklassen in der Tiermedizin geben.

Eine Korrelation dieser Daten mit der regionalen Resistenzsituation schließt sich jedoch aus, da die Region in die Antibiotika abgegeben werden nicht, oder nicht zwangsläufig identisch ist mit der Region, in der diese angewendet werden.

Die Verordnung eines Reduktionsziels und/ oder eine Abschaffung des tierärztlichen Dispensierrechtes lassen sich auf Basis der bislang vorliegenden Daten und Informationen nicht ableiten. Es bedarf valider Daten und einer differenzierten wissenschaftlichen Analyse, um die Gesamtheit der Ursachen der Unempfindlichkeit von bakteriellen Infektionserregern gegenüber Antibiotika und deren Auswirkungen für den Menschen, das Tier und die Ökosysteme zu beschreiben.

► J. Wallmann, A. Römer
Reviewer: I. Reimer, A. Bender

1. The Copenhagen Recommendations, Report from the Invitational EU Conference on "The Microbial Threat", Copenhagen, Denmark September 1998
2. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011 (EMA/236501/2013): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp&mid=WC0b01ac0580153a00.

4 Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin

4.1 Extraintestinale Infektionen

4.1.1 *Streptococcus* spp.

4.1.1.1 *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes gehört zu den häufigsten Erregern von Infektionskrankheiten, insbesondere im Kindesalter. Das Erregerreservoir ist auf den Menschen beschränkt, das Spektrum der möglichen Erkrankungen ist breit. Neben Erkrankungen des Respirationstraktes (Tonsillopharyngitis, Scharlach) und der Haut (Impetigo contagiosa, Erysipel) sind insbesondere Erkrankungen tieferer Gewebe (Phlegmone, nekrotisierende Faszitis, Myonekrosen), Sepsis und das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom zu nennen. Die nicht-eitrigen Folgekrankheiten der Infektion mit *S. pyogenes* (akutes rheumatisches Fieber, Chorea minor und die Poststreptokokkenglomerulonephritis) sind in den westlichen Industrienationen selten geworden.

Diesem Bericht liegen die Daten des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen zugrunde.

Trends der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S.-pyogenes*-Isolaten gegenüber Penicillin G, Makroliden und Clindamycin im Zeitraum von 1999 bis einschließlich Dezember 2011 (Tab. 4.1.1.1.1). Bis 2003 stammten die Isolate fast ausschließlich aus nicht invasiven, danach vorwiegend aus invasiven Erkrankungen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK)

wurden mit der Mikrodilutionsmethode nach den Kriterien und unter Verwendung der Grenzwerte des Clinical und Laboratory Standards Institute (CLSI) ermittelt. Die Ergebnisse können sich von mittels der Richtlinien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erstellten Resultaten leicht unterscheiden.

Der Anteil Penicillin-G-sensibler Stämme lag im gesamten Zeitraum bei 100%. Weltweit wurden bisher noch keine Penicillin-resistenten *S.-pyogenes*-Isolate beschrieben. Die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz wurde anhand der Daten von Clarithromycin oder Erythromycin erfasst. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag während des gesamten Zeitraumes zwischen 2,4% und 13,6%. Der Anteil der gegenüber Makroliden intermediär-empfindlichen Isolate war vergleichsweise gering. Erfreulicherweise stabilisierte sich der in den letzten Jahren beobachtete leichte Rückgang der Resistenzrate bis zum Jahr 2011. Die Clindamycin-Resistenzrate war während des gesamten Zeitraums sehr niedrig.

Fazit

Alle im Zeitraum von 1999 bis 2011 nachgewiesenen Stämme von *S. pyogenes* waren gegen Penicillin G sensibel. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag im ausgewerteten Zeitraum zwischen 2,4% und 13,6%, wobei sich der in den letzten Jahren beobachtete leichte Rückgang der Resistenzrate stabilisierte. Die Resistenzrate gegen Clindamycin war nochmals niedriger als die der Makrolide.

► M. Imöhl, R.R. Reinert, M. van der Linden
Reviewer: R. Berner, N. Schnitzler

Tab. 4.1.1.1.1: Resistenzraten von *Streptococcus pyogenes* (%)

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid			Clindamycin		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1999	380	100	0	0	85,8	1,3	12,9	99,2	0,0	0,8
2000	240	100	0	0	92,9	0,4	6,7	98,3	0,0	1,7
2001	137	100	0	0	90,5	0,0	9,5	100,0	0,0	0,0
2002	243	100	0	0	86,4	0,0	13,6	99,6	0,0	0,4
2003	310	100	0	0	92,6	0,0	7,4	98,7	0,6	0,6
2004	358	100	0	0	93,9	0,0	6,1	98,0	0,0	2,0
2005	196	100	0	0	89,8	1,0	9,2	96,9	0,5	2,6
2006	140	100	0	0	92,9	0,0	7,1	97,1	0,0	2,9
2007	156	100	0	0	95,5	0,0	4,5	98,7	0,6	0,6
2008	146	100	0	0	96,6	0,7	2,7	99,3	0,0	0,7
2009	246	100	0	0	97,6	0,0	2,4	99,6	0,0	0,4
2010	262	100	0	0	95,4	0,0	4,6	98,5	0,0	1,5
2011	226	100	0	0	96,5	0,0	3,5	99,6	0,0	0,4

4.1.1.2 *Streptococcus agalactiae*

Infektionen durch *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B Streptokokken, GBS) lassen sich grundsätzlich unterteilen in neonatale Erkrankungen und Erkrankungen jenseits der Neugeborenenperiode. In Deutschland wie auch in praktisch allen anderen industrialisierten Ländern ist GBS der häufigste Erreger einer neonatalen Sepsis. Die Inzidenz der Blut- bzw. Liquorkultur-positiven GBS-Erkrankungen erscheint nach vorläufigen Daten der jüngsten ESPED-Erhebung (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) aus den Jahren 2008 bis 2010 rückläufig zu sein und liegt derzeit bei ca. 0,3 pro 1.000 Lebendgeburten. Ungefähr die Hälfte der invasiven GBS-Erkrankungen manifestiert sich als Frühsepsis (early-onset disease, EOD) innerhalb der ersten 24 bis 48 Lebensstunden, teils mit fulminantem Verlauf. Von Lebenstag 7 bis Lebenstag 90 auftretende Erkrankungen werden als Spätsepsis (late-onset disease, LOD) bezeichnet. In einem Großteil der Fälle ist die LOD mit dem Auftreten einer Meningitis assoziiert. Der Beginn einer LOD-Erkrankung ist häufig unspezifisch und schleichend. Bei der EOD werden die Erreger unter der Geburt von der Mutter erworben; dies kann durch eine intrapartale Antibiotikaphylaxe (IAP) effektiv verhindert werden. In nationalen und internationalen Leitlinien wird die Erfassung einer Kolonisierung der Schwangeren mit GBS durch eine rektovaginale Abstrichuntersuchung in der 35.-37. Schwangerschaftswoche und bei positivem Befund die IAP empfohlen. Die IAP ist allerdings nicht in der Lage LOD-Infektionen zu vermeiden, da dort die Erreger erst postpartal erworben werden. So ist die Abnahme der Inzidenz von invasiven GBS-Erkrankungen in Deutschland auch vorwiegend auf einen Rückgang der EOD-Fälle zurückzuführen, während die Häufigkeit der LOD im Wesentlichen unverändert blieb. In Deutschland weisen mindestens 14% aller von einer invasiven GBS-Erkrankung betroffenen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung Residualschäden auf, bis zu 5% der Fälle nehmen einen tödlichen Verlauf.¹ Bei neonataler GBS-Meningitis ist nach aktuellen Daten aus den USA mit Spätschäden in mehr als 40% der betroffenen Patienten zu rechnen.²

In einer von 2008 bis 2010 – gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) – durchgeführten bundesweiten Studie, in die alle mikrobiologischen Labore in Deutschland eingeschlossen wurden, zeigt sich jedoch, dass zahlenmäßig weit mehr invasive Erkrankungen bei Patienten jenseits der Neugeborenenperiode vorkommen. Von 1.085 an das zentrale Studienlabor eingesandten invasiven Isolaten entfielen weniger als

ein Viertel auf Neugeborene und junge Säuglinge bis zum Alter von 90 Tagen. Die Mehrzahl der Isolate stammte von erwachsenen, vorwiegend älteren Patienten: Nahezu 90% der Patienten waren 50 Jahre oder älter, 55% 70 Jahre oder älter und 25% mindestens 80 Jahre alt. Die überwiegende Anzahl der Isolate wurde aus Blutkulturen isoliert, an zweiter Stelle standen mit knapp 10% Gelenkpunktate oder Gelenk-assoziierte intraoperative Isolate.

Trends der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der ersten, von 2001 bis 2003 gemeinsam mit dem RKI durchgeführten, bundesweiten Studie wurden annähernd 300 invasive GBS-Isolate (ausschließlich von Neugeborenen) erfasst und Antibiotika-Resistenzprüfungen durchgeführt.³ Alle getesteten Isolate waren hochempfindlich auf Penicillin, Ampicillin und Cefotaxim. Etwa 10% der Isolate waren resistent gegen Erythromycin und knapp 6% resistent gegen Clindamycin. Da diese Medikamente als Alternativpräparate bei Penicillin-Unverträglichkeit zur IAP bei der Mutter eingesetzt werden, hat diese Beobachtung nicht unerhebliche klinische Relevanz. Analysen aus kleineren, z.T. regional oder überregional durchgeführten Studien in Deutschland aus dieser Zeit zeigten sehr ähnliche Ergebnisse. In der bundesweiten Studie aus den Jahren 2008 bis 2010, bei der Erreger invasiver Infektionen aller Altersgruppen untersucht wurden, zeigte sich weiterhin eine vollständige Empfindlichkeit aller Isolate gegenüber Penicillin, Ampicillin und Cefotaxim mit MHK-Werten, die denen der Studie von 2001–2003 entsprechen (s. Tab. 4.1.1.2.1). Allerdings zeigte sich eine Zunahme der Makrolid- und Lincosamid-Resistenz: 22% der Isolate waren nun resistent gegenüber Erythromycin und knapp 15% resistent gegenüber Clindamycin; dies entspricht im Wesentlichen den Daten zur Erythromycin-Resistenz (22,6%) aus anderen Untersuchungen an hospitalisierten Patienten in Deutschland aus dem Jahr 2006.⁴ Angaben aus einer Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft von 2010 mit Untersuchung von Isolaten aus dem ambulanten Bereich liegen mit knapp 30% Makrolid-resistenten Stämmen noch höher.⁵

Interessanterweise waren in der bundesweiten Studie (2008–2010) nur 16% der neonatalen Isolate, aber 23% der adulten Isolate der RKI-Studie gegenüber Erythromycin resistent. Dies könnte auf einer Assoziation der Erythromycin-Resistenz mit bestimmten Serotypen beruhen. Während der überwiegende Anteil (70%) der neonatalen Isolate dem Serotyp III angehörte, waren dies im Vergleich nur 26% der adulten Isolate.

Tab. 4.1.1.2.1: Antibiotika-Empfindlichkeit von 976 invasiven GBS-Isolaten (2008–2010)

	Resistent (%)	Range	MHK (mg/l)		
			MHK ₅₀	MHK ₉₀	Breakpoint
Cefotaxim	0	0,016–0,25	0,032	0,047	≤0,5
Clindamycin*	13,8				
Erythromycin*	21,9				
Gentamicin	100	1,5–128	16	32	<1,0
Linezolid*	0				
Penicillin	0	0,008–0,25	0,032	0,064	≤0,25
Vancomycin*	0				

* Für diese Antibiotika wurde die Empfindlichkeit mittels Agar-Diffusions-Test gescreent und nur bei nicht empfindlichen Isolaten die Resistenz durch Bestimmung der MHK bestätigt.

Demgegenüber gehörten nur knapp 6% der neonatalen Isolate dem Serotyp V an, dagegen 31% der adulten Isolate. Da die Erythromycin-Resistenz deutlich mit Serotyp V assoziiert ist, stellt dies eine plausible Erklärung für die unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten dar. Umgekehrt könnte bei Erwachsenen aufgrund der im Laufe des Lebens durchgemachten Makrolid-Therapien der Serotyp V natürlich auch selektiert worden sein.

Erfreulicherweise wurden in Deutschland bisher keine GBS-Isolate mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit nachgewiesen. In den USA und Asien wurden solche Stämme beobachtet und von den entsprechenden Referenzlaboratorien als Penicillin „vermindert empfindlich“ bestätigt.

Fazit

Da in Deutschland nach wie vor eine sehr gute Empfindlichkeit von GBS gegenüber Penicillin bzw. Ampicillin besteht, bleiben diese Antibiotika Mittel der Wahl zur Therapie und Prophylaxe von GBS-Infektionen. Besorgniserregend ist die Zunahme der Makrolid- und Lincosamid-Resistenz. Dies hat praktische Bedeutung, weniger für die Therapie als für

die Prophylaxe neonataler GBS-Infektionen im Falle einer Penicillin-Unverträglichkeit; im Erwachsenenbereich muss der hohen Resistenzrate gegenüber Erythromycin und Clindamycin ggfs. auch in therapeutischen Strategien (z.B. von Haut- und Weichgewebeerkrankungen durch GBS) Rechnung getragen werden.

► R. Berner, F. Lander, B. Spellerberg
Reviewer: N. Schnitzler

1. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:1139-45.
2. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 2012;130:8-15.
3. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Antibiotic susceptibility in neonatal invasive isolates of *Streptococcus agalactiae* from a nationwide surveillance study in Germany over 2 years. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4444-6.
4. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, et al. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* 2006;296:39-44.
5. Kresken M, Hafner D und Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. PEG-Resistenzstudie 2010, Abschlussberichte. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich (Teilprojekt N) gegenüber Antibiotika. <http://www.p-e-g.org>.

4.1.1.3 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae ist ein Bewohner der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Die Trägerrate bei gesunden Erwachsenen liegt bei bis zu 10%. Kleinkinder können je nach Lebensalter in bis zu 50% asymptomatische Keimträger sein. Entscheidender Virulenzfaktor von *S. pneumoniae* ist die Polysaccharidkapsel, wobei die verschiedenen möglichen Kapseltypen (auch Serotypen genannt) große Unterschiede in der Virulenz bedingen. Unbekapselte Stämme sind avirulent. Bei einigen Pneumokokkenerkrankungen ist eine Häufung bestimmter Serotypen auffällig. So sind zum Beispiel bei Kindern etwa 10–15 Serotypen für 80–90% der invasiven Infektionen verantwortlich. Infektionen mit *S. pneumoniae* erfolgen meist endogen. Pneumokokkenerkrankungen werden in invasive (Nachweis aus Blutkultur, Liquor und anderen „sterilen“ Materialien, also Meningitis und primäre Bakteriämie) und nicht-invasive Erkrankungen unterteilt (akute Otitis media, Sinusitis, nicht bakteriämische Pneumonie). Die höchste Krankheitslast, definiert als Produkt aus Inzidenz und Letalität, hat die ambulant erworbene (Pneumokokken-) Pneumonie, die in ca. 10–15% der Fälle invasiv (mit Bakteriämie) verläuft. Pneumokokken infizieren v.a. Menschen mit einem geschwächten Immunsystem. Neben den klassischen Formen der Immunsuppression gehören hierzu v.a. Kleinkinder (unreifes Immunsystem) und Ältere (Immunoseneszenz). Als Risikofaktoren für schwere Verläufe gelten weiterhin die Splenektomie, ein niedriges (Säuglinge und Kleinkinder) sowie hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen und Alkoholabusus.

Die Pneumokokkenkonjugatimpfung für Kinder wurde im Jahr 2006 in die Allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission) aufgenommen. Die Pneumokok-

kenkonjugatimpfstoffe vermitteln Schutz gegen 7, 10 bzw. 13 Serotypen (7v-PnC, 10v-PnC, 13v-PnC). Diesem Bericht liegen die Daten des Nationalen Referenzzentrums für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen zugrunde.

Trends der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S.-pneumoniae*-Isolaten invasiver Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen gegenüber Penicillin G und Makroliden, wobei die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz anhand der Daten von Clarithromycin oder Erythromycin ermittelt wurde. Verwendet wurden die Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Erwachsene

Für Erwachsene liegen Daten von 1992 bis einschließlich Dezember 2011 vor. Die Penicillin-G-Resistenzrate streute in einem Bereich von 0–2,5%, wobei sich in den letzten Jahren ein Trend hin zu höheren Resistenzraten zeigte. Dies wird durch den hohen Wert im Jahr 2007 eindrucksvoll belegt. Die Rate der Penicillin-G-intermediären Stämme von *S. pneumoniae* lag im Zeitraum von 1992 bis 2007 zwischen 3,4–7,8%, wobei sich hier keine vergleichbare Tendenz zeigte. Durch die Einführung neuer CLSI-Guidelines im Jahr 2008 änderte sich das Bild. Da im Liquor geringere Penicillin-Konzentrationen erreicht werden als im Blut, sehen diese Guidelines unterschiedliche Grenzwerte für Meningitis und Nicht-Meningitis-Fälle vor. Durch die Verwendung unterschiedlicher Breakpoints sank die durchschnittliche Resistenzrate erheblich (Tab. 4.1.1.3.1, Abb. 4.1.1.3.1). Wie Tabelle 4.1.1.3.2 zeigt, sind im Zeitraum von 2008 bis 2011 zwischen 4,6–9,1% der

Tab. 4.1.1.3.1: Resistenzraten von <i>S. pneumoniae</i> bei Erwachsenen (%)							
Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1992	551	96,4	3,4	0,2	96,4	0,2	3,4
1993	468	95,1	4,9	0,0	94,7	0,2	5,1
1994	350	95,4	4,0	0,6	95,1	0,0	5,7
1995	338	95,6	4,4	0,0	90,2	0,3	9,5
1996	293	92,2	7,8	0,0	90,1	0,3	9,6
1997	167	93,4	6,6	0,0	88,0	0,6	11,4
1998	208	92,8	6,7	0,5	84,6	1,0	14,4
1999	226	93,8	5,8	0,4	82,7	0,0	17,3
2000	216	92,1	7,4	0,5	83,8	0,0	16,2
2001	458	93,9	5,9	0,2	84,9	0,0	15,1
2002	447	96,4	3,4	0,2	86,1	0,2	13,6
2003	566	93,5	6,0	0,5	83,7	0,2	16,1
2004	395	93,9	4,8	1,3	81,8	1,0	17,2
2005	612	94,1	3,9	2,0	81,7	0,0	18,3
2006	635	93,5	5,0	1,4	82,2	0,0	17,8
2007	1.676	93,6	3,9	2,5	83,0	0,8	16,2
2008	1.803	98,9	0,4	0,6	86,9	0,1	13,0
2009	1.948	99,3	0,3	0,4	88,9	0,2	10,9
2010	2.157	98,6	0,6	0,7	91,3	0,1	8,5
2011	2.330	99,2	0,4	0,4	90,4	0,2	9,4

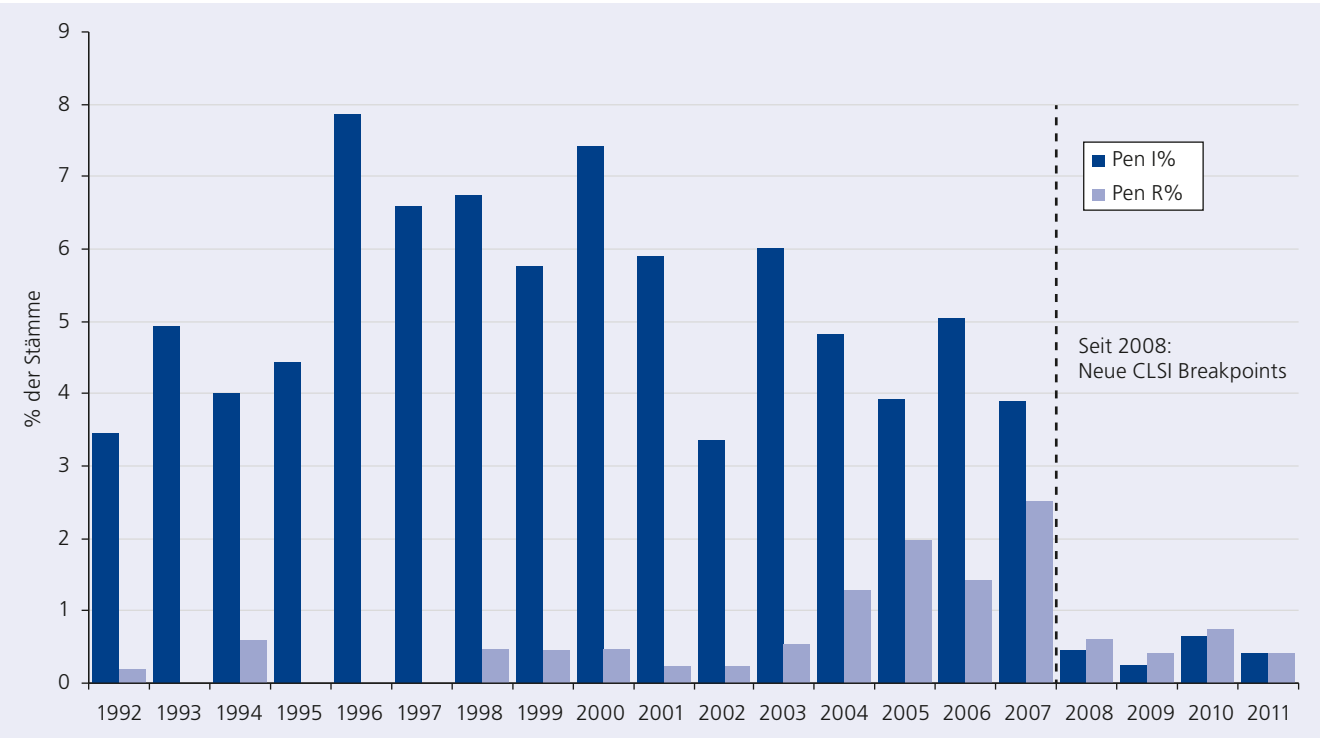


Abb. 4.1.1.3.1: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

Tab. 4.1.1.3.2: Resistenzraten von <i>S. pneumoniae</i> bei Erwachsenen (%), getrennt nach Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fällen								
Jahr	Isolate (n)	Meningitis – Penicillin G			Isolate (n)	Nicht-Meningitis – Penicillin G		
		sensibel	intermediär	resistent		sensibel	intermediär	resistent
2008	178	93,8	0,0	6,2	1.625	99,5	0,5	0,0
2009	174	95,4	0,0	4,6	1.774	99,7	0,3	0,0
2010	176	90,9	0,0	9,1	1.981	99,3	0,7	0,0
2011	153	93,5	0,0	6,5	2.177	99,6	0,4	0,0

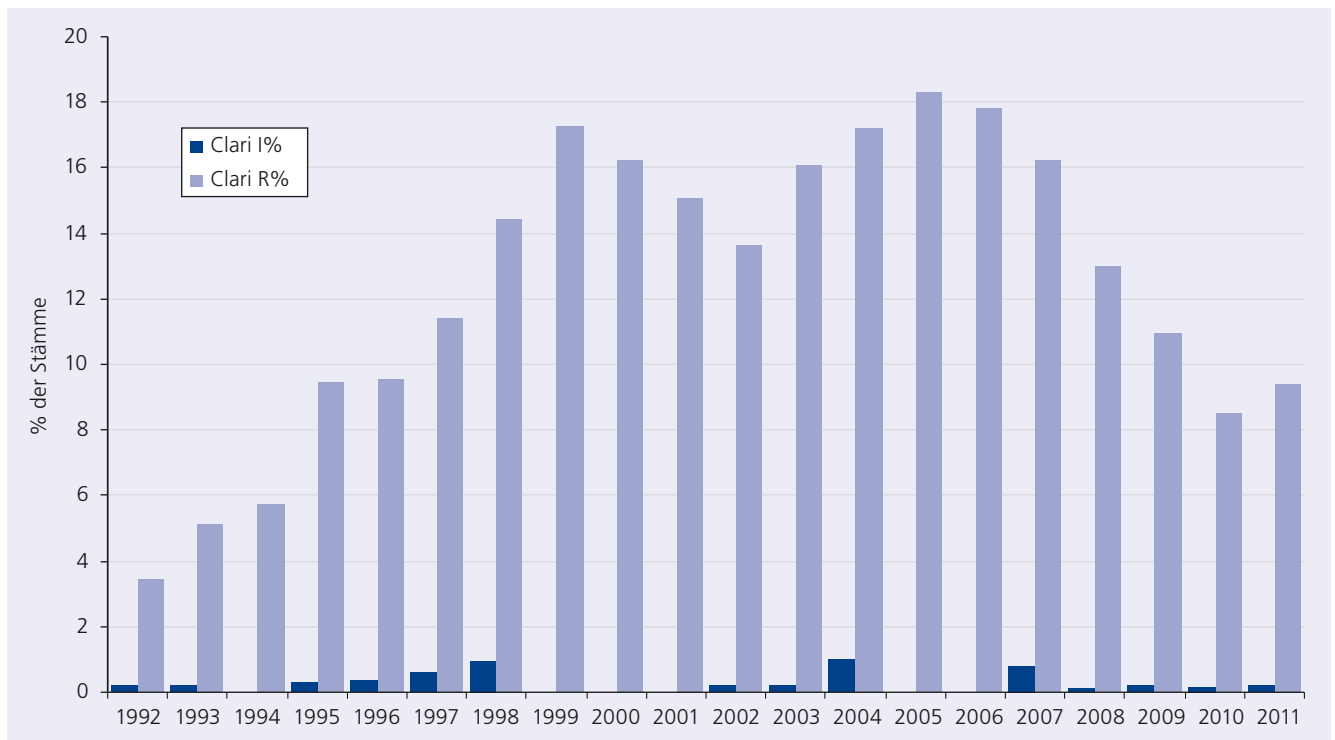


Abb. 4.1.1.3.2: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Clari I%, % Clarithromycin-intermediäre Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistente Isolate

Meningitis-Fälle Penicillin-G-resistent, während bei den Nicht-Meningitis-Fällen lediglich intermediäre Isolate gefunden wurden (0,3–0,7%).

Bezüglich der Makrolid-Resistenz war in den Jahren 1992 bis 1999 ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzrate zu beobachten. Seit 2005 ist die Resistenzrate wieder rückläufig mit zuletzt 9,4% resistenten Isolaten im Jahr 2011 (Tab. 4.1.1.3.1, Abb. 4.1.1.3.2).

Kinder

Bei Kindern konnten Daten von 1997 bis einschließlich Dezember 2011 ausgewertet werden. Die Resistenzrate von Penicillin G bewegte sich in diesem Zeitraum zwischen 0% und 3,5%, womit sie geringfügig über der bei Erwachsenen

lag. Auch hier scheint es in den letzten Jahren tendenziell eine Zunahme resistenter Stämme zu geben, wobei sich die Anzahl der Penicillin-intermediären Isolate kaum von der bei Erwachsenen unterscheidet. Im Unterschied zu den Erwachsenen hatte die Einführung der neuen CLSI-Guidelines im Jahr 2008 mit der Unterteilung in Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fälle einschließlich der Verwendung unterschiedlicher Breakpoints keinen deutlichen Einfluss auf die durchschnittliche Resistenzrate (Tab. 4.1.1.3.3, Abb. 4.1.1.3.3). Bei den Kindern sind im Zeitraum von 2008 bis 2011 3,3–9,6% der Meningitis-Fälle Penicillin-G-resistent, während bei den Nicht-Meningitis-Fällen neben einem resistenten Isolat im Jahr 2011 (0,7%) vorwiegend intermediäre Isolate gefunden wurden (0,0–2,2%) (Tab. 4.1.1.3.4).

Tab. 4.1.1.3.3: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Kindern (%)

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1997	160	98,8	1,3	0,0	89,4	0,0	10,6
1998	163	95,7	4,3	0,0	87,7	0,0	12,3
1999	189	95,8	3,2	1,1	77,8	0,0	22,2
2000	212	88,7	10,4	0,9	72,2	0,5	27,4
2001	250	92,0	7,2	0,8	72,8	0,0	27,2
2002	275	93,5	5,8	0,7	71,8	0,4	27,8
2003	246	94,7	4,1	1,2	68,3	0,0	31,7
2004	256	88,7	7,8	3,5	70,3	0,4	29,3
2005	320	94,1	4,7	1,3	66,3	0,3	33,4
2006	294	91,2	5,4	3,4	70,2	0,0	29,8
2007	284	92,6	5,6	1,8	78,9	0,4	20,8
2008	224	97,3	1,3	1,3	84,8	0,0	15,2
2009	262	97,3	1,1	1,5	87,0	0,0	13,0
2010	247	96,0	1,2	2,8	90,7	0,0	9,3
2011	203	96,6	0,0	3,4	89,7	0,0	10,3

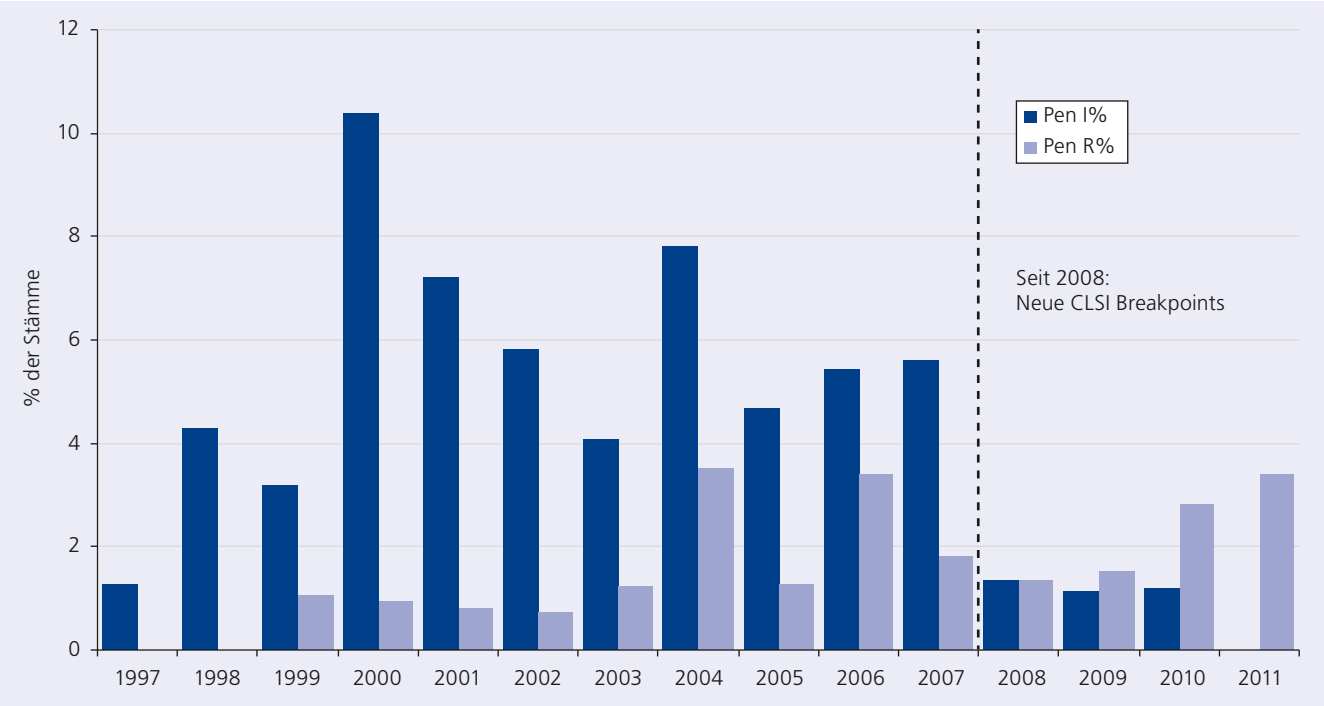


Abb. 4.1.1.3.3: Isolate von Kindern mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

Tab. 4.1.1.3.4: Resistenzraten von <i>S. pneumoniae</i> bei Kindern (%), getrennt nach Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fällen								
Jahr	Isolate (n)	Meningitis – Penicillin G			Isolate (n)	Nicht-Meningitis – Penicillin G		
		sensibel	intermediär	resistent		sensibel	intermediär	resistent
2008	90	96,7	0,0	3,3	134	97,8	2,2	0,0
2009	77	94,8	0,0	5,2	185	98,4	1,6	0,0
2010	73	90,4	0,0	9,6	174	98,3	1,7	0,0
2011	63	90,5	0,0	9,5	140	99,3	0,0	0,7

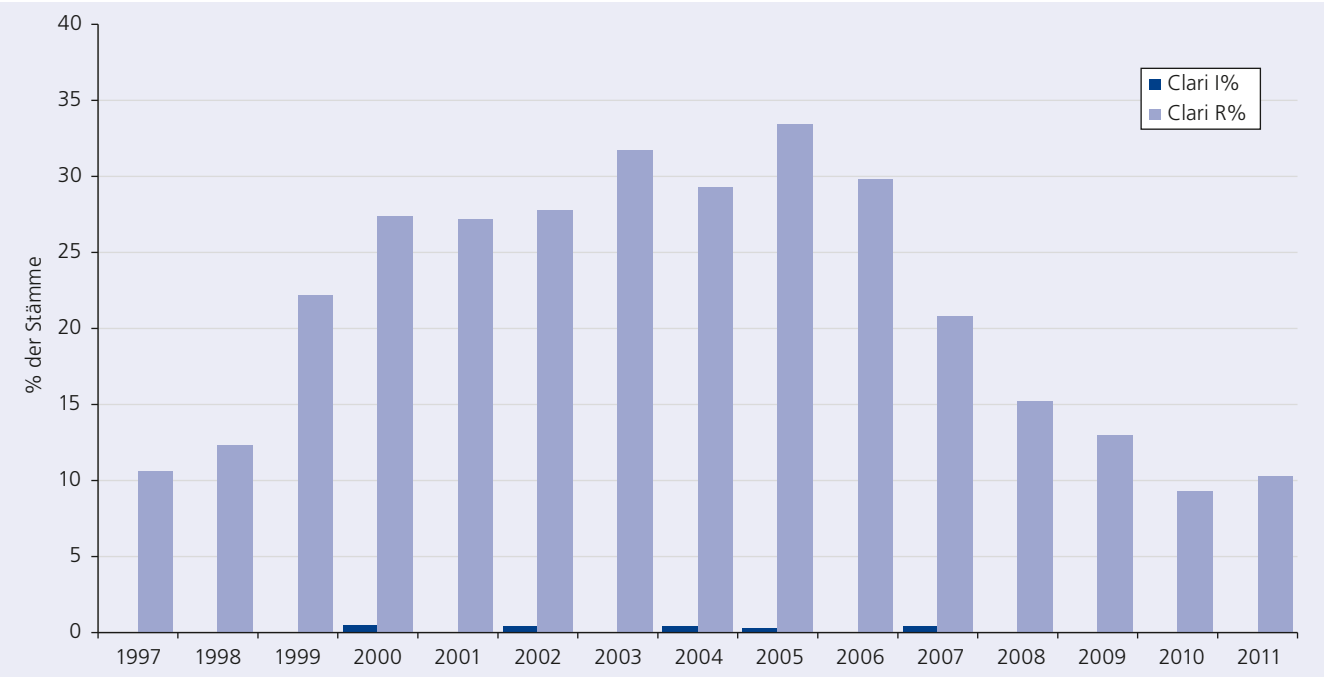


Abb. 4.1.1.3.4: Isolate von Kindern mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Clari I%, % Clarithromycin-intermediäre Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistente Isolate

Die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz bei Kindern war in den Jahren 1997 (10,6%) bis 2005 (33,4%) erheblich angestiegen, ist aber in den Jahren 2006 (29,8%) bis 2010 (9,3%) erfreulicherweise wieder kontinuierlich gesunken. Im Jahr 2011 lag

die Resistenzrate mit 10,3% geringfügig über dem Wert von 2010. Die Zahl der Makrolid-intermediären Isolate fiel mit einem Anteil von ≤ 0,5% kaum ins Gewicht (Tab. 4.1.1.3.3, Abb. 4.1.1.3.4).

Tab. 4.1.1.3.5: Serotypverteilung bei Kindern in den Jahren 2008 und 2011

Serotyp	In PnC-Impfstoff	2008		2011	
		Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
4	7v, 10v, 13v	1	0,4	0	0,0
6B	7v, 10v, 13v	10	4,5	3	1,5
9V	7v, 10v, 13v	3	1,3	1	0,5
14	7v, 10v, 13v	12	5,4	2	1,0
18C	7v, 10v, 13v	14	6,3	3	1,5
19F	7v, 10v, 13v	8	3,6	8	3,9
23F	7v, 10v, 13v	5	2,2	0	0,0
Gesamt	7v, 10v, 13v	53	23,7	17	8,4
1	10v, 13v	29	12,9	30	14,8
5	10v, 13v	2	0,9	0	0,0
7F	10v, 13v	32	14,3	23	11,3
Gesamt	10v, 13v	116	51,8	70	34,5
3	13v	12	5,4	14	6,9
6A	13v	12	5,4	2	1,0
19A	13v	10	4,5	21	10,3
Gesamt	13v	150	67,0	107	52,7
6C	nein	1	0,4	1	0,5
8	nein	1	0,4	-	-
9N	nein	4	1,8	2	1,0
10A	nein	7	3,1	12	5,9
11A	nein	2	0,9	4	2,0
12F	nein	4	1,8	4	2,0
15A	nein	1	0,4	3	1,5
15B	nein	5	2,2	4	2,0
15C	nein	5	2,2	7	3,4
16F	nein	2	0,9	1	0,5
17F	nein	2	0,9	-	-
18A	nein	2	0,9	1	0,5
21	nein	1	0,4	-	-
22F	nein	3	1,3	9	4,4
23A	nein	3	1,3	2	1,0
23B	nein	1	0,4	12	5,9
24F	nein	5	2,2	17	8,4
28A	nein	1	0,4	-	-
28F	nein	1	0,4	-	-
31	nein	1	0,4	-	-
33A	nein	1	0,4	-	-
33F	nein	3	1,3	4	2,0
35A	nein	1	0,4	-	-
35B	nein	1	0,4	4	2,0
35F	nein	3	1,3	-	-
37	nein	-	-	3	1,5
38	nein	9	4,0	4	2,0
39	nein	1	0,4	-	-
NT	nein	3	1,3	2	1,0
Alle		224		203	100,0

Die Serotypverteilung bei Kindern, dargestellt anhand der Daten der Jahre 2008 und 2011, belegt, dass fast zwei bzw. fünf Jahre nach der Impfeempfehlung nur noch 23,7% bzw. 8,4% der Isolate durch den 7-valenten Konjugatimpfstoff (7v-PnC) erfasst werden. Dieser Anteil erhöht sich auf 51,8% bzw. 34,5% für den 10-valenten Konjugatimpfstoff (10v-PnC) und auf 67,0% bzw. 52,7% für den 13-valenten Konjugatimpfstoff (13v-PnC). Die häufigsten Serotypen waren der Serotyp 7F (14,3% bzw. 11,3%) und der Serotyp 1 (12,9% bzw. 14,8%) (Tab. 4.1.1.3.5).

Tab. 4.1.1.3.6: Penicillin-Resistenz 2008 und 2010 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2011	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	50	94,3	15	88,2
Intermediär	2	3,8	0	0,0
Resistent	1	1,9	2	11,8
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	113	97,4	68	97,1
Intermediär	2	1,7	0	0,0
Resistent	1	0,9	2	2,9
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	144	96,0	103	96,3
Intermediär	3	2,0	0	0,0
Resistent	3	2,0	4	3,7
andere Serotypen				
Sensibel	74	100,0	93	96,9
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	0	0,0	3	3,1
Gesamtzahl				
Sensibel	218	97,3	196	96,6
Intermediär I	3	1,3	0	0,0
Resistent	3	1,3	7	3,4

Tab. 4.1.1.3.7: Makrolid-Resistenz 2008 und 2011 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2011	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	34	64,2	9	52,9
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	19	35,8	8	47,1
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	90	77,6	62	88,6
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	26	22,4	8	11,4
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	122	81,3	92	86,0
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	28	18,7	15	14,0
andere Serotypen				
Sensibel	68	91,9	90	93,8
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	6	8,1	6	6,3
Gesamtzahl				
Sensibel	190	84,8	182	89,7
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	34	15,2	21	10,3

Bei der Einführung der Pneumokokkenkonjugatimpfung hatten die meisten der Penicillin-resistenten und Makrolid-resistenten Stämme Serotypen, die im 7v-Impfstoff enthalten waren. Durch das verminderte Vorkommen der in den Pneumokokkenkonjugatimpfstoffen enthaltenen Serotypen (vor allem der 7-valenten Serotypen) kam es zu einem deutlichen Rückgang der Makrolid-Resistenz (Tab. 4.1.1.3.7). Bezüglich der Penicillin-Resistenz ist dieser Effekt nicht so deutlich ausgeprägt, was teilweise durch das vermehrte Auftreten des

Serotyps 19A verursacht wird (Tab. 4.1.1.3.6), der jedoch in der seit Dezember 2009 verfügbaren 13-valenten Konjugatvakzine enthalten ist.

Fazit

Bezüglich des Penicillin G zeigt sich insbesondere bei Erwachsenen eine Abnahme der Resistenzrate durch die Anwendung der neuen CLSI-Grenzwerte seit dem Jahre 2008. Insgesamt

sind die Werte im europäischen Rahmen weiterhin vergleichsweise niedrig. Der rasche Anstieg der Makrolid-Resistenz konnte in den letzten Jahren gestoppt werden. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sanken die Resistenzraten von 2006 bis 2010 kontinuierlich und lagen im Jahr 2011 für beide Altersgruppen bei ca. 10%.

► M. Imöhl, R.R. Reinert, M. van der Linden
Reviewer: M. Pletz, T. Welte

4.1.2 *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus gilt als einer der wichtigsten Infektionserreger im humanmedizinischen Bereich. Dabei stellen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), die darüber hinaus oft noch Resistenzen gegen weitere Antibiotikaklassen aufweisen, eine große Herausforderung im Rahmen Hospital-assoziierten Infektionen (sog. ha-MRSA) dar. Durch kürzere Krankenhausverweilzeiten können im Krankenhaus erworbene MRSA häufig erst nach der Entlassung als Besiedler oder Infektionserreger in Erscheinung treten; solche werden dann als *hospital associated community onset* MRSA (hca-MRSA) bezeichnet. Daneben werden MRSA, die in der Bevölkerung außerhalb und unabhängig von stationären Pflegeeinrichtungen auftreten (*community-acquired* MRSA, ca-MRSA) und solchen, die ihr ursprüngliches Reservoir in der Tiermast haben (*livestock-associated*, la-MRSA) unterscheiden.^{1,2}

Trends in der Resistenzentwicklung

Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)

Im 3-Jahres-Rhythmus erhebt die AG „Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft Resistenzhäufigkeiten bei wichtigen Erregern aus Krankenhausinfektionen, u.a. bei *S.-aureus*-Isolaten. Im Vergleich zu 2007 ist für 2010 ein leichter Rückgang der MRSA-Rate zu verzeichnen (Abb. 4.1.2.1a). Betrachtet man die Häufigkeit von Ko-Resistenzen bei MRSA im Zeitraum von 1995 bis 2010 (Abb. 4.1.2.1b), so zeigt sich ein z.T. deutlich rückläufiger Trend der Resistenzhäufigkeit gegenüber einigen anderen Substanzklassen. Der Rückgang breit resistenter Klone spiegelt die Dynamik in der Verbreitung bestimmter MRSA-Epidemiekclone wider.

Die in den letzten Jahren verstärkt auftretenden Varianten (Isolate der klonalen Linie ST22 („Barnim Epidemiestamm“) und ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“) zeigen ein deutlich schmaleres Resistenzspektrum als ältere epidemische MRSA. Die molekulare Charakterisierung der MRSA-Isolate

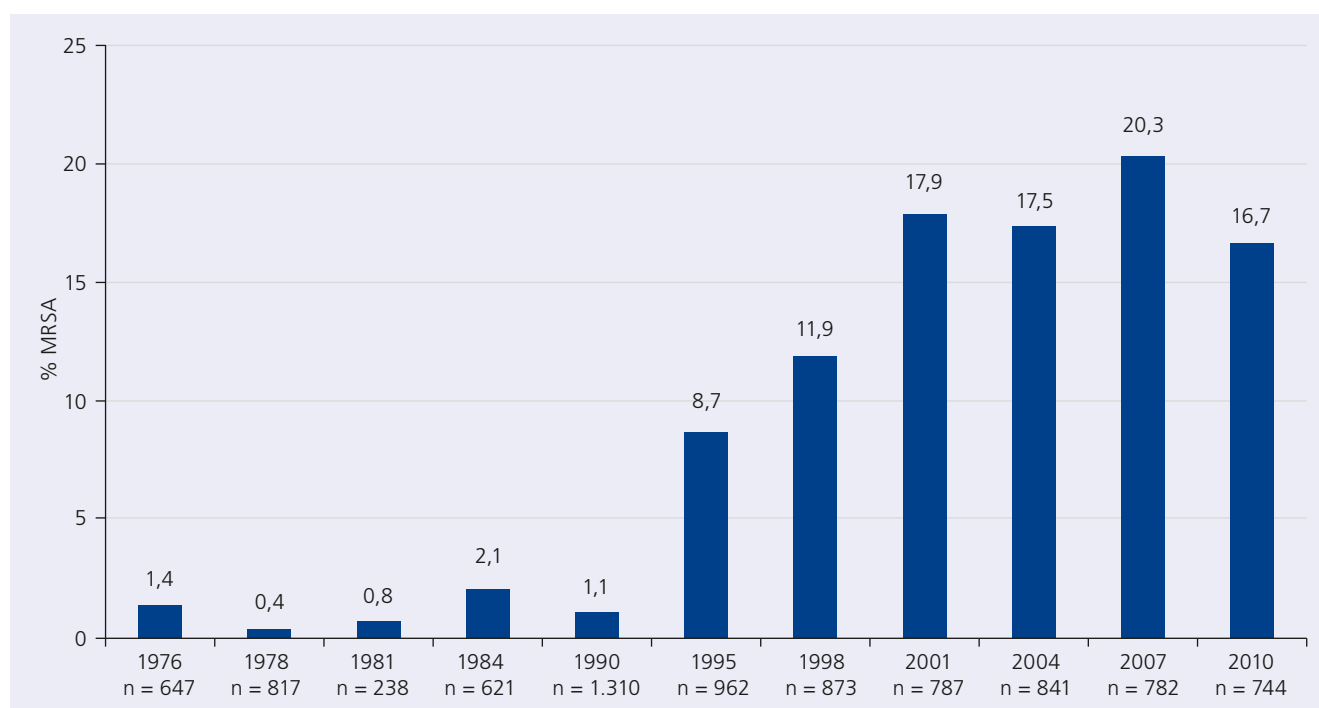


Abb. 4.1.2.1a: Anteil der MRSA an allen untersuchten *S. aureus*; Daten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

aus der PEG-Resistenzstudie 2010 am NRZ für Staphylokokken ergab folgendes Bild: Nahezu 90% der MRSA-Isolate aus dem Krankenhausbereich (Teilprojekt H) wurden mittels *spa*-Typisierung der Gruppe ha-MRSA zugewiesen. 30,6% zeigten den *spa*-Typ t032 (klonale Linie ST22) und 26,6% den *spa*-Typ t003 (klonale Linie ST225). Drei (2,4%) MRSA-Isolate konnten anhand des *spa*-Typs und einer positiven *luk*-PV PCR (Panton-Valentine Leukozidin) mikrobiologisch sicher als ca-MRSA eingestuft werden. In fünf (4%) Fällen waren MRSA der klonalen Linie ST398 (t034, t011; la-MRSA) Ursache der Infektion.³ Bei der überwiegenden Mehrzahl der Stämme (ca. 75%) aus dem niedergelassenen Bereich (Teilprojekt N) handelte es sich ebenfalls um ha-MRSA, die hier als hca-MRSA bezeichnet werden. Dominierende *spa*-Typen mit 30,8% und 23,1% waren auch hier t003 und t032. Jeweils zwei Isolate (5,1%) konnten als ca-MRSA bzw. la-MRSA angesehen werden. Die MRSA-Rate unter den Stämmen aus dem niedergelassenen Bereich betrug 10,5%.⁴

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

ARS ist ein laborgestütztes Surveillance-System, das kontinuierlich Resistenzdaten aus der Routine (aktuell 24 Labore der stationären und ambulanten Versorgung) für klinisch relevante bakterielle Erreger erfasst.⁵ Die in ARS ermittelten Daten zur MRSA-Prävalenz (2008: 23,7%; 2009: 26,0%; 2010: 26,1%, 2011: 23,4% für Einrichtungen der stationären Versorgung) zeigen für das Jahr 2011 einen leicht rückläufigen Trend.

Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)

Im Rahmen von KISS werden Daten zur Häufigkeit von nosokomialen Infektionen und deren Erregern erhoben, wobei man sich auf besondere Risikobereiche innerhalb eines Krankenhauses konzentriert.⁶ Mit dem Modul ITS-KISS wurden von Januar 2005 bis Dezember 2009 Daten auf 586 Intensivstationen erhoben. Unter Intensivpatienten mit multiresistenten Erregern (MRE) sind MRSA am häufigsten. Zum Beispiel liegt der Anteil von MRSA an nosokomialen Infektionen für Beatmungs-assoziierte Infektionen der unteren Atemwege bei 7,2%, für mit zentralen Venenkatheter-assoziiierter Sepsis bei 5,8%. Die Daten für das Jahr 2009 zeigen eine Gesamtprävalenz von 1,38 MRSA je 100 Patienten. Dabei ist der Anteil von Patienten mit MRSA über die letzten Jahre konstant geblieben, während der Anteil an anderen MRE bei Intensivpatienten anstieg (siehe Abb. 4.1.2.3).⁷

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

Die im Rahmen von EARS-Net erhobenen Daten umfassen Blutkulturisolat (Anzahl 2010: 1.561; Anzahl 2011: 2.388) aus bis zu 25 deutschen Laboratorien. Im Zeitraum von 1999 bis 2005 war ein kontinuierlicher Anstieg der MRSA-Raten (von 8,3% auf 21,4%) zu verzeichnen, seit 2006 sind diese Zahlen leicht rückläufig. Im Jahr 2010 lag die Methicillin-Resistenz-Rate bei *S. aureus* aus Blutkulturen bei 20,8%, 2011 bei 16,1%. Abb. 4.1.2.2 fasst die Daten aus den Jahren 2008 bis 2011 für Deutschland und weitere europäische Länder zusammen. In den meisten Staaten sind fallende oder stagnierende MRSA-Raten zu verzeichnen, während die MRSA-Raten in vier Ländern anstiegen. In acht der 28 europäischen Länder, speziell in Süd- und Osteuropa, sind die MRSA-Prävalenzen allerdings immer noch höher als 25%.⁸

Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken zum Auftreten und der Verbreitung von MRSA Auftreten epidemischer MRSA in Krankenhäusern in Deutschland mit überregionaler Verbreitung

Hospital-assoziierte MRSA (ha-MRSA) treten als epidemische MRSA auf und gehören molekularbiologisch bestimmten klonalen Linien an. Diese Epidemiestämme wurden in Mitteleuropa zunächst nach der geographischen Region ihres ersten Auftretens benannt. Wie bereits seit mehr als 10 Jahren beobachtet, gibt es eine Dynamik von ha-Epidemiestämmen.^{9,10} In den meisten Krankenhäusern sind zurzeit überwiegend Isolate der klonalen Linie ST 22 („Barnim Epidemiestamm“) und der klonalen Linie ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“) verbreitet.^{11,12} Sowohl ST22 als auch ST225 kommen dabei im gesamten Bundesgebiet vor. Seltener wurden Isolate der klonalen Linien ST8, ST45 („Berliner Epidemiestamm“), ST228 („Süddeutscher Epidemiestamm“) und ST239 („Wiener Epidemiestamm“) nachgewiesen. MRSA ST239 zeigen einen breiten Resistenzphänotyp und sind weltweit verbreitet.¹³ Bei den Nachweisen von MRSA ST239 im NRZ handelte es sich zum Teil um schwer verletzte Patienten aus dem Ausland. Die in anderen europäischen Ländern häufig auftretenden ha-MRSA t067-ST125 (Spanien), t024-ST8 (Dänemark) und t041-ST228 (Italien, Kroatien) wurden in Deutschland nur sporadisch nachgewiesen.¹⁴

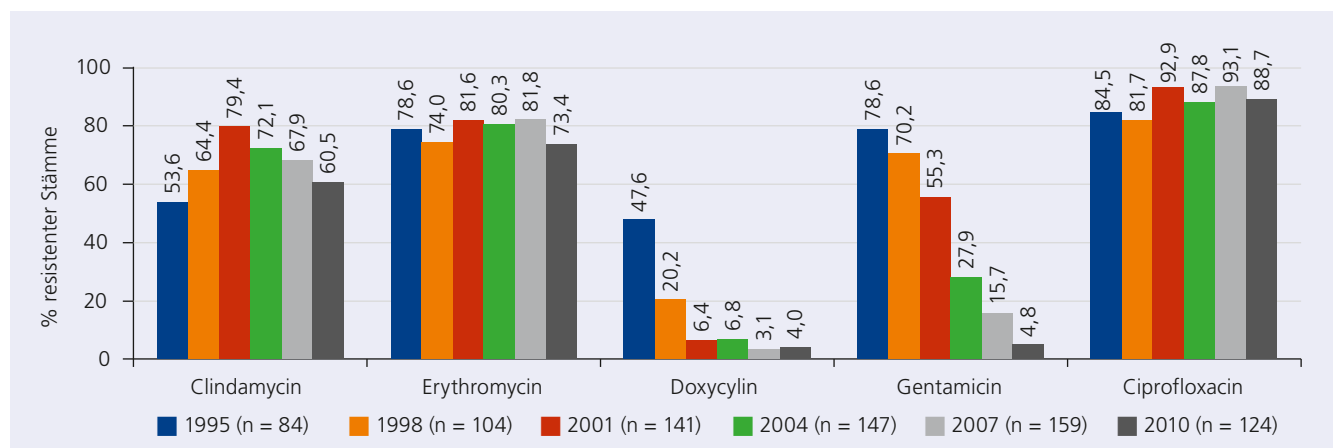
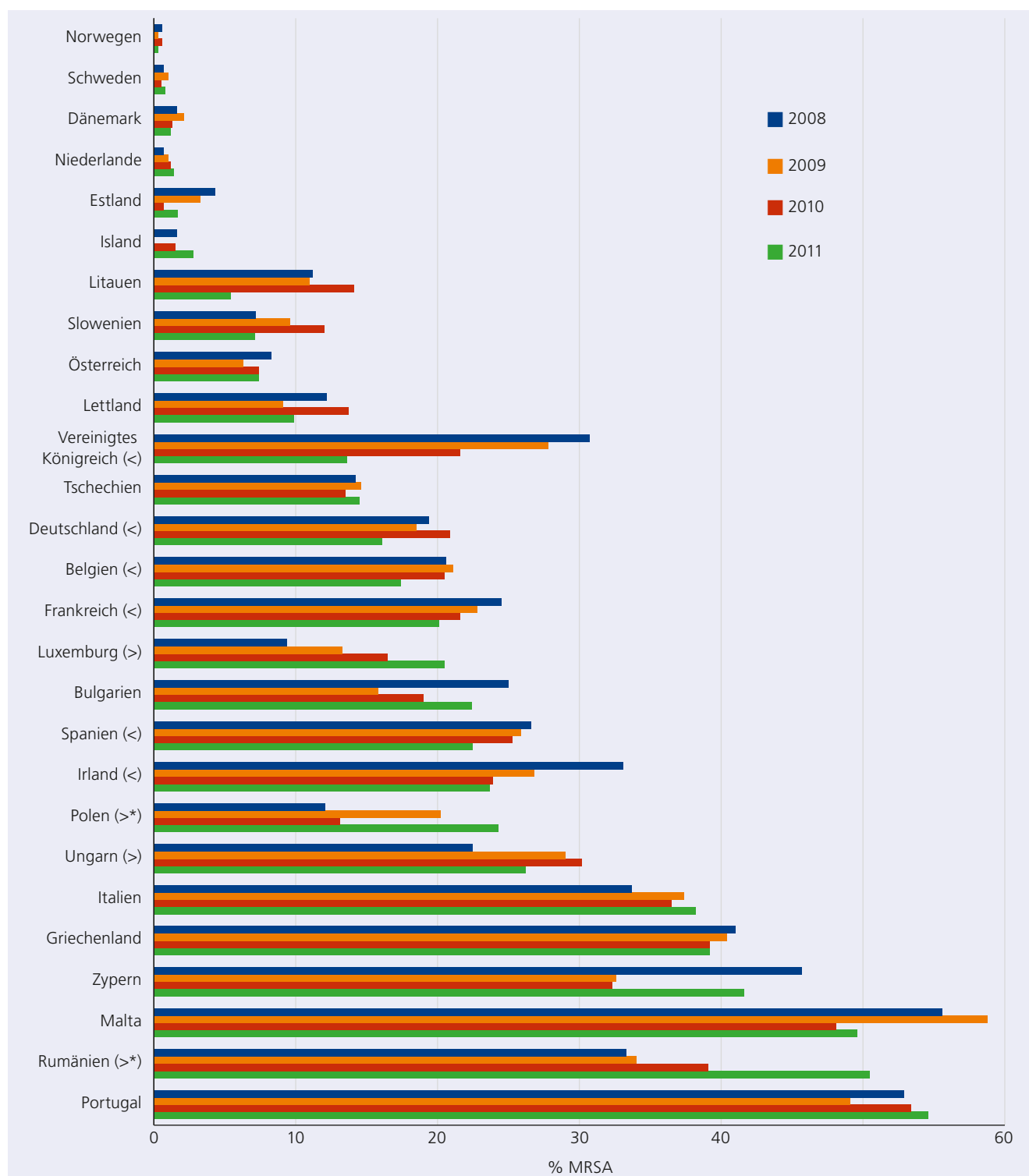


Abb. 4.1.2.1b: Ko-Resistenzen gegen wichtige Substanzen bei MRSA; Daten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

Abb. 4.1.2.2: Anteil der MRSA an *S. aureus*-Isolaten aus Blutkulturen für verschiedene europäische Staaten (2008–2011)⁶

Die Symbole < und > weisen auf einen signifikanten Anstieg bzw. Rückgang der Resistenz hin. Das Zeichen >* weist einen signifikanten Trend aus, wenn die Daten aus allen Laboren berücksichtigt wurden. Der Trend war jedoch nicht signifikant, wenn nur die Daten aus den Laboratorien berücksichtigt wurden, die alle vier Jahre an der Studie beteiligt waren.

MRSA-Infektionen in verschiedenen klinischen Disziplinen stationärer Gesundheitseinrichtungen

Wie in den Vorjahren gab es die meisten Infektionen in den Einrichtungen der Inneren Medizin, im intensivmedizinischen Bereich und in der Chirurgie. In der Chirurgie standen Wundinfektionen im Vordergrund; in der Inneren Medizin und im ITS-Bereich handelte es sich zum großen Teil um Septikämien und Beatmungspneumonien, aber auch um Wundinfektionen. Der Trend verstärkter Einsendungen von MRSA aus Harnwegsinfektionen urologischer Stationen bleibt bestehen.

Resistenz gegen weitere Antibiotikastanzklassen bei MRSA aus deutschen Krankenhäusern

Die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikator-Substanzen von Antibiotikagruppen zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika sind in Tab. 4.1.2.1 zusammengefasst. Dabei setzt sich der Trend der Vorjahre fort: 93% aller MRSA aus Krankenhausinfektionen sind resistent gegen Ciprofloxacin, 91% auch gegen Moxifloxacin. Für eine Reihe von Antibiotika liegen die Häufigkeiten deutlich unter 10%; für die wichtige Substanz Rifampicin bei 1,7%, auch für

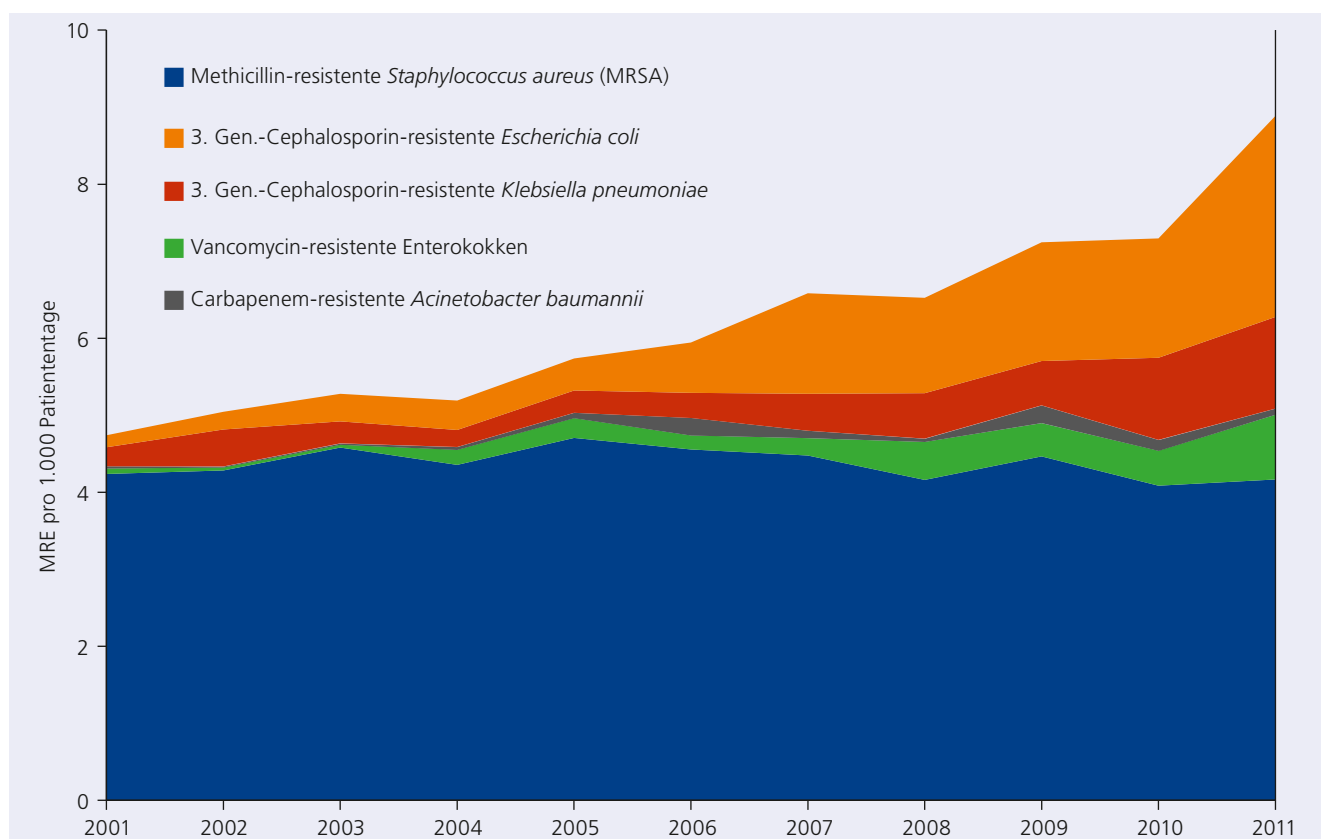


Abb. 4.1.2.3: Anteil von multiresistenten Erregern auf deutschen Intensivstationen (E. Meyer, unveröff. KISS Daten aus 2012)

Tab. 4.1.2.1: Resistenz gegen weitere Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika) bei ha-MRSA 2006–2011

Antibiotikum	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)
Ciprofloxacin	93,8	95,8	91	90	86	93
Moxifloxacin	–	94,4	89,6	87	86	91,3
Erythromycin	72,5	75	80,7	67	65	64,3
Clindamycin	65,4	72	73,4	60	59	59,9
Gentamicin	13,3	9,8	10,5	9,5	5,3	4,4
Tetracyclin	7,4	6,8	7,3	8	6	4,6
Rifampicin	2,5	1,07	0,4	1,6	0,8	1,7
Cotrimoxazol	3,1	2	10,8	5,3	0,8	0,7
Fusidinsäure-Natrium	6,4	3,8	2	5,2	4	2,7
Fosfomycin	3,3	0,56	1,1	0,15	0,6	0,4
Linezolid	0,04	0,11	0,1	0,1	0,08	0
Tigecyclin	0	0	0	0	0,12	0
Daptomycin	0	0	0,65	1,3	1,6	2,1
Mupirocin	2,6	3,3	5,3	4	4,6	6,9
Vancomycin	0	0	0	0	0,08	0
Teicoplanin	0	0	0	0	0,2	0,1

potentielle Kombinationspartner (Cotrimoxazol, Fusidinsäure, Fosfomycin) liegen niedrige Raten vor.

Die Resistenz gegen Mupirocin stieg 2011 auf nahezu 7% an. Als Ursache hierfür kann ein steigender Mupirocin-Einsatz im Rahmen von verstärkt durchgeführten MRSA-Screenings und -Sanierungsbehandlungen angenommen werden. Ähnliche Vermutungen im Zusammenhang mit zunehmender Mupirocin-Resistenz bei MRSA gibt es bereits aus Asien und vereinzelt aus Europa.^{15,16}

MRSA-Isolate mit Daptomycin-Resistenz waren häufig mehrfachresistent und gehörten überwiegend den derzeit am

weitesten verbreiteten klonalen Linien von ha-MRSA (ST22 und ST225) an. So wie im Jahr 2010 gab es auch 2012 ein MRSA-Isolat mit Resistenz gegen Glykopeptide (negativ für *vanA* und *vanB*), welches auch gegen Daptomycin resistent war. Durch Genomanalysen aufeinanderfolgender, im Verlauf einer antibiotischen Behandlung gewonnener Isolate konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die unter der Therapie auftretenden Mutationen sowohl Resistenz gegen Glykopeptide als auch gegen Daptomycin verursachen können.^{17,18} Der molekulare Mechanismus, der diesen Resistenzphänotyp bedingt, ist allerdings immer noch Gegenstand aktueller Forschungen.

In 2011 und 2012 (Datenstand bis 30.10.2012) gab es keinen Nachweis von Linezolid-resistenten *S. aureus*. Bei den in 2010 aufgetretenen Isolaten beruhte die Linezolid-Resistenz eines MRSA ST225 auf einer Mutation in der 23S rRNA, bei einem la-MRSA ST398 auf einer *cfr*-Gen vermittelten übertragbaren Resistenz. Ursprünglich wurde das *cfr*-Gen in Koagulase-negativen Staphylokokken von Tieren nachgewiesen, später bei einem MRSA ST398 eines Schweines.¹⁹ Aus Spanien wurde über einen Ausbruch von Infektionen in einem Krankenhaus in Madrid durch ha-MRSA mit *cfr*-kodierter Linezolid-Resistenz berichtet, bei dem fünf Menschen starben.²⁰ Das Auftreten solcher Isolate bedarf besonderer Aufmerksamkeit. Neue, zwischen Bakterien übertragbare Antibiotikaresistenzen aus zoonotischen Reservoiren können über Staphylokokken mit wenig ausgeprägter Wirtsspezifität auch den Menschen erreichen.

Auftreten und Verbreitung von community-MRSA (ca-MRSA) in Deutschland

Die ersten Fälle von ca-MRSA wurden Anfang der 1990er Jahre bei nationalen Minderheiten in Australien und den USA beschrieben. Heute wird weltweit von MRSA berichtet, die unabhängig von den mit ha-MRSA assoziierten Risikofaktoren außerhalb der Krankenhäuser auftreten.²¹ Klinisch manifestieren sich diese Infektionen meist als lokal begrenzte Haut-Weichgewebeeinfektion, oft als rezidivierende Abszesse oder Furunkulose. Lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie die nekrotisierende Pneumonie oder nekrotisierende Faszitis treten sehr selten auf, sind aber dann mit einer hohen Letalität verbunden. Das NRZ erhält ca-MRSA aus verschiedenen diagnostischen Einrichtungen niedergelassener Ärzte und Kliniken sowie aus Laboratorien des Öffentlichen Gesundheitsdienstes.

Wie auch in den Vorjahren wurden in 2011 und 2012 die meisten Stämme aus tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektionen (Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Wundinfektionen) isoliert. Im Vordergrund standen Isolate der klonalen Linien ST8 (ca-MRSA „USA300“; *arcA*-positiv, PVL-positiv), ST30 („Ozeanischer Klon“; PVL-positiv) und ST80 („Europäischer Klon“; *etd*-positiv, PVL-positiv). Cluster von ca-MRSA Infektionen sind gelegentlich familiär gehäuft. Die weltweite Zunahme der Verbreitung des ozeanischen Klons ST30 ist auch in den vorliegenden Daten zu sehen und der bereits 2010 beschriebene Trend setzt sich somit fort. Nur bei wenigen Patienten konnte im Rahmen der uns vorliegenden Informationen ein Reise-assoziiertes Erwerb des ca-MRSA ST30 im südostasiatischen Raum vermutet werden.

In einigen Fällen konnte das Auftreten des ca-MRSA ST8 („USA300“) mit MSM (men-who-have-sex-with-men) Aufenthalt in den USA bzw. mit amerikanischen Staatsbürgern in Zusammenhang gebracht werden. Der Nachweis PVL-positiver, *arcA*-negativer ca-MRSA ST8 warf die Frage auf, ob es sich bei diesen Stämmen um eine Subpopulation des Stammes „USA300“ handelt, die das ACME-Gencluster verloren hat oder ob sich diese konvergent entwickelt haben. Weiterführende molekularbiologische Untersuchungen, unter anderem mit genomweiten SNP-Analysen, weisen darauf hin, dass auch *arcA*-negative Isolate eine enge Verwandtschaft mit „USA300“ Referenzstämmen aufweisen können. Wahrscheinlich können Elemente des akzessorischen Genoms (u.a. *arcA*, PVL, *SCCmec*) an verschiedenen Lokalisationen im phylogenetischen Baum erworben und auch wieder verloren werden (Strommenger et al., unveröffentlicht).

Erstmals wurden 2011 und 2012 ca-MRSA ST772 („Bengal Bay Clone“) isoliert, welche vorrangig auf dem indischen Subkontinent vorkommen und einen multiresistenten Phänotyp zeigen. In den meisten Fällen kann eine Verbindung der betroffenen Patienten nach Indien, Bangladesch oder UK (große indisch-stämmige Community) hergestellt werden^{22,23}, was wir im Rahmen der von uns bearbeiteten Isolate bestätigen konnten.

Bei anderen klonalen Linien von ca-MRSA lässt sich ebenfalls ein Import aus anderen Ländern vermuten, in denen diese MLST-Typen häufig vorkommen, wie z.B. ST5 (Südosteuropa), ST152 (Balkanstaaten), ST1 (Kanada, USA), ST59 (asiatisch-pazifischer Raum).

Einsendungen von la-MRSA ST398 als Ursache von ambulant-erworbenen MRSA Infektionen stiegen in den letzten Jahren an und nehmen mittlerweile einen deutlichen Anteil ein (im Jahr 2011 11%; meist tiefgehende Haut-Weichgewebeeinfektionen, selten Sepsis). Zumeist lag ein Zusammenhang mit der beruflichen Exposition in der konventionellen Tiermast vor. Auch im internationalen Maßstab sind Fälle von Mensch zu Mensch-Übertragungen eher selten beobachtet worden, treten aber vereinzelt auf. Mitteilungswürdig ist eine Infektion bei einem Neonaten in einem sächsischen Krankenhaus in 2011, wobei ein Zusammenhang einer Übertragung aus dem häuslichen Umfeld wahrscheinlich war (Vater ist Tierarzt, wurde aber nicht mikrobiologisch untersucht).

Tab. 4.1.2.2 zeigt die Resistenz gegen weitere Antibiotika neben der Oxacillin-Resistenz bei ca-MRSA. ca-MRSA ST30 zeigen ein schmales Resistenzspektrum, ca-MRSA ST8

Tab. 4.1.2.2: Häufigkeit der Resistenz gegen weitere Antibiotika bei ca-MRSA

Antibiotikum	Häufigkeit bei Isolaten in 2011 (%)	von Resistenz vorwiegend betroffene klonale Linie
Oxacillin	100	
Clindamycin	9,6	
Erythromycin	38,4	ST8, ST59, ST772
Gentamicin	13,6	ST152, ST772
Tetracyclin	34,4	ST80, ST398
Ciprofloxacin	21,6	ST8, ST772
Moxifloxacin	17,6	ST8, ST772
Fusidinsäure-Natrium	13,6	ST80
Cotrimoxazol	0	
Rifampicin	0,8	

(„USA300“) sind immer auch resistent gegen Erythromycin, etwa 60% der Stämme zeigen auch eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Moxifloxacin. Vereinzelt kommen zusätzlich Resistenzen gegen Gentamicin, Tetracyclin und/oder Fusidinsäure dazu. Der größte Anteil der ca-MRSA ST80 ist zusätzlich resistent gegen Tetracyclin und gegen Fusidinsäure; die neu aufgetretenen ST772 gegen Erythromycin, Gentamicin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin. la-MRSA sind immer auch Tetracyclin-resistent. Die Resistenzlage bei Antibiotika, die vorzugsweise für die systemische Behandlung von ca-MRSA-Infektionen wegen guter Konzentrationsspiegel in Haut- und Weichgewebe eingesetzt werden, wie z.B. Rifampicin, Cotrimoxazol und Linezolid, ist immer noch gut.

Auftreten von „neuen“ MRSA mit negativem Nachweis für *mecA* und PBP2a

Bisher verbreitete MRSA sind phänotypisch resistent gegen alle β -Lactamantibiotika einschließlich Oxacillin/Sulbactam aufgrund der Bildung des zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins PBP2a, welches durch das *mecA*-Gen kodiert wird. Für den molekularen Nachweis von MRSA dienen bisher die PCR für das *mecA*-Gen sowie der Nachweis von PBP2a mittels Agglutinationstest als Goldstandard.²⁴ Das kürzlich beschriebene Auftreten von MRSA mit negativen Nachweisergebnissen für beide Tests erfordert besondere Aufmerksamkeit. Diese MRSA wurden zuerst aus England bekannt, dann sowohl aus Dänemark als auch Deutschland, und gehören bis auf wenige Ausnahmen zu den klonalen Linien ST130 und ST425.^{25,26} In England wurden sie auch im Zusammenhang mit Mastitis beim Rind beschrieben,²⁷ was eine zoonotische Herkunft vermuten lässt.

Die β -Lactam-Resistenz beruht bei diesen Isolaten auf einem Penicillin-Bindeprotein, das vom *mecG*-Gen kodiert wird (bekannt aus *S. aureus* LGA251, dessen Genom sequenziert wurde) und eine ~70%ige Homologie zu *mecA* besitzt.²⁶ Das Resistenzgen *mecC* (ursprüngliche Bezeichnung: *mecA*_{LGA251}) ist mit einem SCC*mec*-Element des Typs XI assoziiert, dessen Herkunft bei Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) vermutet wird. KNS gelten im Allgemeinen als Reservoir für „neue“ SCC*mec*-Elemente. Der PCR-Nachweis ist sowohl durch spezifische Primer möglich als auch durch Primer, die sowohl *mecA* als auch *mecA*_{LGA251} erfassen.^{25,28} Die in Deutschland nachgewiesenen Isolate von *mecC*-positiven MRSA ST130 zeigen eine vergleichsweise niedrige Cefoxitin-MHK; ihr Nachweis über chromogene Selektivmedien, die Cefoxitin enthalten, kann deshalb gegebenenfalls problematisch sein. MRSA dieses Sequenztyps sind meist nur resistent gegen β -Lactamantibiotika, gelegentlich noch gegen Ciprofloxacin und wurden bisher in Deutschland vergleichsweise selten detektiert.^{25,28}

Unter 2.329 MRSA-Isolaten, die 2011 durch das NRZ für Staphylokokken bearbeitet wurden, waren 44 Isolate *mecA*-negativ aber phänotypisch resistent gegen Oxacillin und gegen Oxacillin/Sulbactam (1,9%), 14 von ihnen waren in weiteren PCR-Analysen positiv für *mecC* (0,6%); für das Jahr 2012 zeichnete sich ein ähnliches Ergebnis ab. Es handelt sich bei diesen Isolaten bisher um einzelne Nachweise, sowohl von Menschen als auch von Tieren, wie es aktuell auch aus anderen europäischen Ländern berichtet wird.^{29,30} Daten aus Dänemark zeigen allerdings, dass die Transmission *mecC*-

positiver MRSA von Kühen und Schafen auf den Menschen möglich ist.³¹

Livestock assoziierte MRSA (la-MRSA) und deren Bedeutung für die Bevölkerung

La-MRSA können tiefgehende Haut-Weichgewebe-Infektionen verursachen, die einer chirurgischen Intervention bedürfen. Davon waren bisher überwiegend Menschen mit direkter beruflicher Exposition, gelegentlich auch deren Familienangehörige, betroffen. Insgesamt gesehen sind diese Infektionen selten.

Ausgehend von einer nasalen Besiedlung können auch nosokomiale Infektionen auftreten, wie z.B. Infektionen nach Hüftgelenkersatz, Lungenentzündung bei künstlich beatmeten Patienten oder auch Sepsis.³² La-MRSA breiten sich jedoch im Krankenhaus – anders als Krankenhaus-assoziierte MRSA – bisher nur selten aus. Dass eine solche Ausbreitung aber möglich ist, zeigt das Cluster an Infektion/Besiedlungen in einem Krankenhaus in den Niederlanden (vier behandelte Patienten mit Besiedlung zeitgleich mit dem Nachweis eines infizierten Ulcus cruris³³). In einer Stichprobe von Isolaten aus Blutkulturen aus dem gesamten Bundesgebiet lag der Anteil von la-MRSA an den MRSA im Jahr 2011 bei 1,7% (Stichprobe von 467 MRSA aus Blutkulturen aller Einsendungen an das NRZ für Staphylokokken im Jahr 2011). Bei einer Untersuchung von Isolaten klinischer Materialien aus Landkreisen im Nordwesten Nordrhein-Westfalens mit einer hohen Dichte an Schweinemastbetrieben lag die la-MRSA-Rate für den Zeitraum 2008 bis 2011 bei durchschnittlich 9,5%; für Nachweise aus der Sepsis bei 10,3% (Daten aus dem EUREGIO Netzwerk Münsterland/Twente; siehe auch³⁴). In einer Punkt-Prävalenzstudie in 16 Akut-Krankenhäusern und zwei REHA-Einrichtungen im Landkreis Osnabrück lag der Anteil an la-MRSA bei 23,4% von allen MRSA Isolaten.³⁵

La-MRSA unterscheiden sich gegenwärtig aber noch von ha-MRSA in ihrer „epidemischen Potenz“, d.h. hinsichtlich ihrer Ausbreitungsfähigkeit von Mensch zu Mensch. Besondere Aufmerksamkeit erfordern hier allerdings neue Antibiotikaresistenzen, die den Menschen ausgehend von bei Tieren vorkommenden Staphylokokken über MRSA mit wenig ausgeprägter Wirtsspezifität erreichen können.

Andere *Staphylococcus* spp.

Neben *S. aureus*, der klinisch bedeutendsten *Staphylococcus*-Spezies, gibt es potentiell humanpathogene Koagulase-negative Staphylokokken, von denen die meisten natürliche Besiedler der menschlichen Hautflora sind und sowohl die äußere Haut als auch die Schleimhäute kolonisieren. Die beiden häufigsten KNS, welche Infektionen beim Menschen verursachen, sind *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*.

Trends in der Resistenzentwicklung

Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudien werden regelmäßig auch Resistenzhäufigkeiten von KNS erfasst.^{3,4,36}

Im Vergleich zu 2007 wurde in 2010 ein leichter Anstieg von Oxacillin (Methicillin)-resistenten *S. epidermidis* verzeichnet

(73,8% bzw. 76,7%). Ähnliche Ergebnisse zeigen die Daten für *S. haemolyticus* (2007: 89,0%, 2010: 93,8%). Der kontinuierliche Anstieg Ciprofloxacin-resistenter Isolate setzt sich auch 2010, sowohl bei *S. epidermidis* (2007: 66,7%, 2010: 70,5%) als auch bei *S. haemolyticus* (2007: 85,4%, 2010: 90,1%), fort. Die Resistenzraten für Clindamycin und Erythromycin bewegen für beide Spezies 2010 auf einem ähnlichen Niveau wie 2007. Gentamicin-Resistenz stieg im letzten 3-Jahreszeitraum wieder an (*S. epidermidis* 2007: 44,7%, 2010: 49,7%; *S. haemolyticus* 2007: 79,3%, 2010: 85,2%). Während 2007 17,5% der *S. epidermidis*-Isolate als Teicoplanin-resistent bewertet wurden, lag dieser Wert 2010 bei 10,8%. Von den *S.-haemolyticus*-Isolaten wurden 46,3% (2007) bzw. 24% (2010) als Teicoplanin-resistent bewertet. Vancomycin- oder Linezolid-resistente Isolate wurden im Rahmen dieser beiden Studien nicht detektiert.

Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken

Auffällig in 2012 waren Einsendungen von Linezolid-resistenten *S. epidermidis* (24 Isolate aus 6 verschiedenen Krankenhäusern; in 3 Fällen wurden Ausbrüche vermutet). Der größte Anteil dieser Isolate wies einen multiresistenten Phänotyp auf; zum Teil wurden Linezolid-MHK-Werte von >256 mg/l bestimmt. Mittels PFGE-Typisierung der Stämme konnte der Verdacht eines epidemiologischen Zusammenhangs in zwei der Krankenhäuser bestätigt werden. Für 6 Isolate konnte die Plasmid-gebundene Resistenzdeterminante *cfr* nachgewiesen werden. Mutationen in der 23S rRNA Bindungsstelle und in den 50S ribosomalen Proteinen des Peptid-Translokationszentrums können ebenfalls eine Resistenz gegen Linezolid bedingen.³⁷ Die ersten Analysen der jeweiligen Gene ergaben verschiedene bereits publizierte und neue Mutationen in den vorliegenden Isolaten.

Das Auftreten der *cfr*-kodierte Linezolid-Resistenz bei *S. epidermidis* in deutschen Krankenhäusern bedarf besonderer Aufmerksamkeit, da das Resistenzplasmid durch horizontalen Transfer zum Beispiel auf ha-MRSA übertragen werden kann (Plasmidhospitalismus).

Fazit

Der Anteil von MRSA an den *S.-aureus*-Infektionen lässt für Deutschland einen rückläufigen Trend erkennen. Dieser Rückgang wird aber durch deutlich steigende Raten an multiresistenten Gram-negativen Erregern (3MRGN, 4 MRGN) und VRE kompensiert. Die Dynamik im Auftreten und der Verbreitung von ca-MRSA-Klonen bedarf weiterer Aufmerksamkeit, insbesondere der Import seltener Varianten (z.B. ST772) sowie die Tendenz im Auftreten von la-MRSA. Das zoonotische Reservoir bleibt bedeutend für ein Einbringen neuer *mecA*-Varianten (*mecC*) und einen Eintrag von neuen Resistenzgenen wie *cfr*. Der breitere Einsatz von Reserveantibiotika erfordert eine zeitnahe Erfassung und Charakterisierung noch seltener Resistenzen gegen Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin.

► F. Layer, B. Strommenger, C. Cuny, I. Chaberny, G. Werner
Reviewer: M. Kresken

1. Bartels MD, Boye K, Rhod Larsen A, Skov R, et al. Rapid increase of genetically diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1533-40.
2. Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1181-7.
3. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
4. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
5. Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 20.11.2012.
6. Gastmeier P, Behnke M, Breier AC, Piening B, et al. [Healthcare-associated infection rates: measuring and comparing: Experiences from the German national nosocomial infection surveillance system (KISS) and from other surveillance systems]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012;55:1363-9.
7. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multi-drug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:87-93.
8. Antimicrobial resistance surveillance on Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2012.
9. Witte W, Bräulke C, Cuny C, Heuck D, et al. Changing pattern of antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:683-6.
10. Witte W, Cuny C, Klare I, Nubel U, et al. Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2008;298:365-77.
11. Chaberny IF, Behrends HB, Höpken ME, Klingebiel B, et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 17 German hospitals: results of a point-prevalence study in the rural district Hannover. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:363-4.
12. Chaberny IF, Bindseil A, Sohr D, Gastmeier P. A point-prevalence study for MRSA in a German university hospital to identify patients at risk and to evaluate an established admission screening procedure. *Infection* 2008;36:526-32.
13. Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS one* 2011;6:e17936.
14. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med* 2010;7:e1000215.
15. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, Renzi G, et al. Trends in mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and mupirocin consumption at a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2011;77:360-2.
16. Park SY, Kim SM, Park SD. The prevalence, genotype and antimicrobial susceptibility of high- and low-level mupirocin resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Dermatol* 2012;24:32-8.
17. Boyle-Vavra S, Jones M, Gourley BL, Holmes M, et al. Comparative genome sequencing of an isogenic pair of USA800 clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained before and after daptomycin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2018-25.
18. Cui L, Isii T, Fukuda M, Ochiai T, et al. An RpoB mutation confers dual heteroresistance to daptomycin and vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5222-33.
19. Kehrenberg C, Cuny C, Strommenger B, Schwarz S, et al. Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains of clonal lineages ST398 and ST9 from swine carry the multi-drug resistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:779-81.
20. Sanchez Garcia M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010;303:2260-4.
21. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:616-87.

22. Shambat S, Nadig S, Prabhakara S, Bes M, et al. Clonal complexes and virulence factors of *Staphylococcus aureus* from several cities in India. *BMC Microbiol* 2012;12:64.
23. Brennan GL, Shore AC, Corcoran S, Tecklenborg S, et al. Emergence of hospital- and community-associated panton-valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* genotype ST772-MRSA-V in Ireland and detailed investigation of an ST772-MRSA-V cluster in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2012;50:841-7.
24. French GL. Methods for screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:10-6.
25. Cuny C, Layer F, Strommenger B, Witte W. Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS One* 2011;6:e24360.
26. Garcia-Alvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:595-603.
27. Sung JM, Lloyd DH, Lindsay JA. *Staphylococcus aureus* host specificity: comparative genomics of human versus animal isolates by multi-strain microarray. *Microbiology* 2008;154:1949-59.
28. Kriegeskorte A, Ballhausen B, Iidelevich EA, Köck R, et al. Human MRSA isolates with novel genetic homolog, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1016-8.
29. Laurent F, Chardon H, Haenni M, Bes M, et al. MRSA harboring *mecA* variant gene *mecC*, France. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1465-7.
30. Paterson GK, Larsen AR, Robb A, Edwards GE, et al. The newly described *mecA* homologue, *mecA_{LGA251}*, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2809-13.
31. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clin Microbiol Infect* 2013;E16-22. doi: 10.1111/1469-0691.12036. Epub 2012 Oct 19.
32. Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2007;13:255-8.
33. Wulf MW, Markestein A, van der Linden FT, Voss A, et al. First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill* 2008;28;13pii:8051
34. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1375-82.
35. Bojara G, Ott E, Diercke M, Esser J, et al. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) in a rural district with high percentage of livestock-breeding. *Int J Med Microbiol* 2012;302:139.
36. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>
37. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:603-12.

Livestock-associated MRSA in Deutschland: Stand der Forschung und Risiko zoonotischer Infektionen

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stellen als Erreger von Behandlungs-assoziierten Infektionen des Menschen (hospital-acquired MRSA, ha-MRSA) seit vielen Jahrzehnten eine ungebrochene Herausforderung für die Diagnostik, Therapie und Krankenhaushygiene dar. Hinzugekommen sind die in Deutschland weiterhin seltenen Infektionen in der Allgemeinbevölkerung durch sog. community-associated MRSA (ca-MRSA), die sehr häufig durch die Fähigkeit zur Produktion des Panton-Valentine Leukozidins (PVL) charakterisiert sind. In Deutschland sind durchschnittlich ca. 1,5–2,5% der Patienten bei Krankenhausaufnahme, 3–5% bei Punktprävalenz-Untersuchungen in Krankenhäusern und 0,5–2% der Menschen in der Allgemeinbevölkerung mit MRSA besiedelt.¹

Bei landwirtschaftlichen Nutztieren wurden erste MRSA-Infektionen bereits in den 1970er Jahren z.B. bei Milchkühen (Mastitis) beschrieben. Seit ca. 2004 ist die Rate der Nachweise von MRSA bei landwirtschaftlichen Nutztieren jedoch deutlich gestiegen, sodass der Begriff „livestock-associated MRSA“ (la-MRSA) geprägt wurde. Heute ist bekannt, dass in Deutschland la-MRSA in ca. 50–70% der schweinehaltenden Betriebe gefunden werden können. Weiterhin wurden la-MRSA in Deutschland aus Beständen von Legehennen (1,4%), Masthähnchen (0,7%) und Milchkühen (4,1%) in der Primärproduktion, sowie bei Mastkälbern (35,1%) am Schlachthof isoliert (nach Daten des Bundesinstituts für Risikobewertung, 2009).

Molekulargenetische Untersuchungen zeigen, dass die Mehrzahl der la-MRSA (> 90%) zur klonalen Gruppe des Sequenztyps ST398 (Multilocus-Sequenz-Typisierung) gehören. Typische und seltene molekulargenetische Merkmale des klonalen Komplexes (CC) CC398 sind in Tab. 1 dargestellt. Sehr viel seltener werden MRSA der klonalen Komplexe CC9 (*S. aureus* Protein A [*spa*] Typ t1430), CC97 (t3992) oder CC5 (t002) bei

Nutztieren nachgewiesen (nach DARLink-Daten aus 2009 und Daten der European Food Safety Authority aus 2008).

Prävalenz von la-MRSA beim Menschen

In Deutschland sind 77–86% der Landwirte, die Kontakt zu Schweinen haben, mit la-MRSA CC398 besiedelt. Nutztier-Veterinäre sind nasal zu ca. 45% kolonisiert. Bei Familienangehörigen von Landwirten, die selbst keine direkte Exposition gegenüber entsprechenden Tieren haben, liegen die MRSA-Besiedlungsraten bei 4–5%.^{2,3} In der Allgemeinbevölkerung im ländlichen Raum (Niedersachsen und Münsterland) wurde eine MRSA CC398 Prävalenz von 0,5–1% bei Personen gefunden, die keinen direkten Kontakt zu Nutztieren hatten.⁴

Humane Infektionen durch la-MRSA

la-MRSA vom Typ CC398 weisen offenbar ein erweitertes Wirtsspektrum auf und können unter anderem deshalb nicht nur verschiedene Tierspezies, sondern auch den Menschen erfolgreich kolonisieren und Infektionen verursachen.⁵ Bezüglich der Humanpathogenität von la-MRSA CC398 belegen zahlreiche Fallbeschreibungen, dass der Erreger ein ähnliches Spektrum von Infektionen auslösen kann, wie für klassische ha-MRSA bekannt ist. So wurden u.a. menschliche Wundinfektionen, Osteomyelitiden, Pneumonien, Otomastoiditiden, Bakteriämien und Endokarditiden dokumentiert.¹ Unterschiede zu ha-MRSA könnten für (seltene) Toxin-vermittelte Erkrankungen bestehen (Tab. 1).

Das epidemiologische Ausmaß von ambulanten Infektionen durch la-MRSA (z.B. kutane Abszesse) besonders in exponierten Gruppen (berufsbedingte Infektionen bei Landwirten,

Tab. 1: Molekulargenetische und resistenzphänotypische Charakteristika von la-MRSA ST398

Charakteristikum	Befunde
Multilocus-Sequenztypisierung (MLST)	ST398 (CC398)
<i>S. aureus</i> Protein A (<i>spa</i>)-Typen	t011, t034, t108, t567, t571, t1451, t2011, t2510; seltener: t571, t1250, t1255, t1344, t1456, t1580, t2330, t2346, t2576, t2970
Typische <i>Staphylococcus</i> cassette chromosome <i>mec</i> (SCC <i>mec</i>)-Elemente	IV, V
Typisches Accessory Gene Regulator-Gen (<i>agr</i>) und Kapseltypen	<i>agr</i> -Typ I, Kapseltyp 5
Typischer Antibiotikaresistenz-Phänotyp (Anteil als resistent getesteter Isolate)	Tetrazyklin (99%), Trimethoprim (40–50%), Gentamicin (35–45%), Makrolide/Lincosamide (25–30%), Chinolone (seltener)
Gene typischer Adhäsionsfaktoren (microbial surface components recognising adhesive matrix molecules of the host, MSCRAMM)	<i>bbp</i> , <i>clfA</i> , <i>clfB</i> , <i>cna</i> , <i>ebh</i> , <i>ebpS</i> , <i>eno</i> , <i>fib</i> , <i>fnbA</i> , <i>fnbB</i> , <i>map</i> , <i>sdrC</i> , <i>sdrD</i> , <i>vwb</i>
Besondere, selten nachgewiesene Virulenzfaktor-Gene	Gene des Panton-Valentine Leukozidins (PVL, <i>lukF-PV</i> und <i>lukS-PV</i>), Enterotoxin- und Enterotoxin-like-Gene (<i>seb</i> , <i>sek</i> , <i>seq</i>)

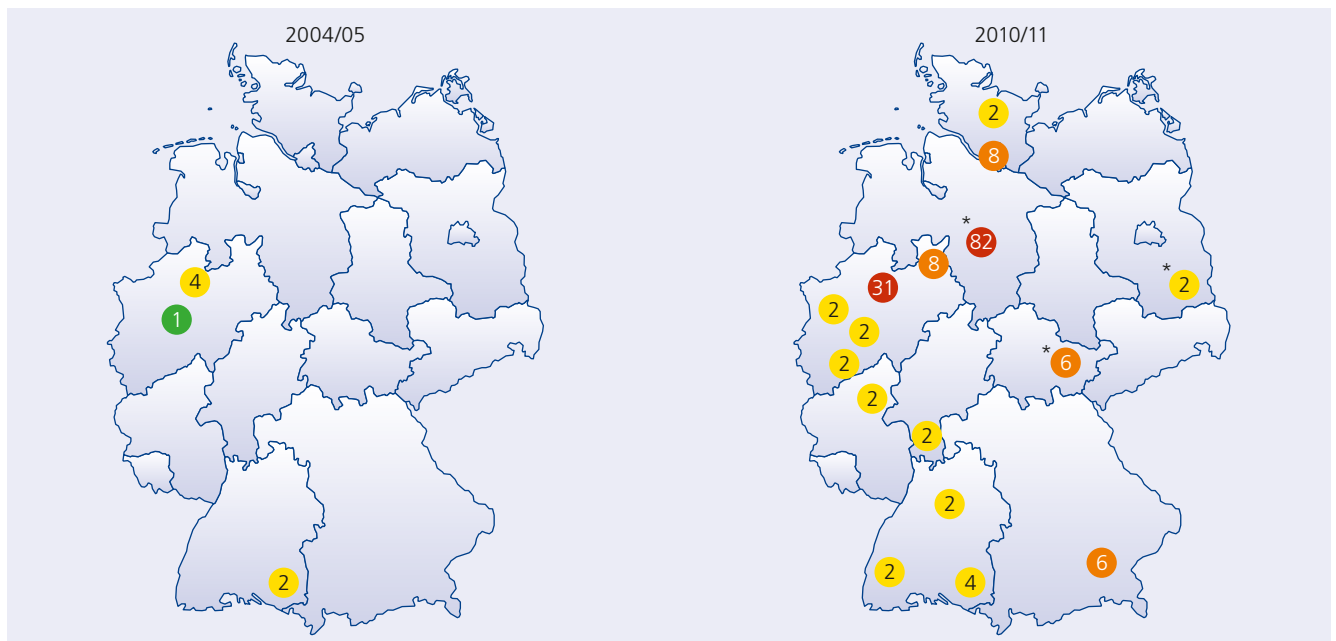


Abb. 1. Verteilung und Ausbreitung von la-MRSA in Deutschland im Vergleich von 2004/05 zu 2010/11. Die Zahlenwerte geben die Prävalenz (%) in den entsprechenden Studienzentren an (grün, 1%; gelb, 2–5%; orange, 6–10% und rot, > 10%); Sternchen indizieren Bundesländer, für die nur ein Studienzentrum eingeschlossen wurde und somit nicht notwendigerweise repräsentativ sind⁷ [Copyright© American Society for Microbiology. Journal of Clinical Microbiology 2012;50:3186–92].

Veterinären) ist bislang mangels hinreichender Daten nicht ausreichend abschätzbar. In einer Stichprobe des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken mit 317 Staphylokokken-Isolaten aus den Jahren 2007 bis 2011 lag der Anteil von la-MRSA an tiefgehenden Haut- und Weichgewebeeinfektionen bei etwa 17%.⁶

Konkrete Zahlen zu la-MRSA Infektionen in Deutschland liegen derzeit vor allem für Krankenhaus-assoziierte Infektionen vor. In einer multizentrischen Studie zur Dynamik der klonalen Zusammensetzung von MRSA in Deutschland wurde nachgewiesen, dass der Anteil von la-MRSA an allen MRSA aus Krankenhäusern zwischen 2004 und 2011 signifikant von 0,3% auf 5,4% anstieg (OR = 22.67, 95% CI = 8.51–85.49, $p < 0.0005$), wobei vor allem ländliche Regionen in Nordwestdeutschland mit hoher Schweine-, Rinder- und Geflügelhaltungsdichte betroffen waren (Abb. 1).⁷ So betrug in 40 Krankenhäusern im Münsterländischen EurSafety Health-net Projekt (www.eursafety.eu) in den Jahren 2008–2012 der Anteil von CC398-la-MRSA an allen MRSA aus Screening-Untersuchungen durchschnittlich 23% ($n=9.414$). In diesen Krankenhäusern repräsentierten MRSA CC398 im selben Untersuchungszeitraum auch 8% der MRSA aus Blutkulturen ($n=194$), 11% der MRSA aus tiefen Wundabstrichen ($n=331$) und 14% der MRSA aus respiratorischen Sekreten ($n=346$).⁸ Diese Daten deuten darauf hin, dass CC398-la-MRSA vor allem in Regionen mit hoher Nutztierhaltungsdichte dominieren.

Übertragbarkeit in Einrichtungen des Gesundheitswesens

Bezüglich der nosokomialen Übertragbarkeit von MRSA CC398 (Mensch zu Mensch) kam eine niederländische Studie zur Modellierung der Transmissionsraten von la-MRSA im Vergleich zu klassischen ha-MRSA zu dem Ergebnis, dass MRSA

CC398 eine 5,9-fach geringere Transmissibilität in Krankenhäusern aufwiesen.⁹ Die Gründe hierfür sind unbekannt; infrage kommen bakterielle oder Wirtsfaktoren. Auf letzteres deuten Daten hin, die zeigen, dass Patienten, die mit la-MRSA in Krankenhäuser aufgenommen werden, eine kürzere Liegedauer und seltener intensiv-stationäre Aufenthalte haben sowie seltener invasive Interventionen benötigen. Dieses könnte die Übertragungswahrscheinlichkeit beeinflussen.¹⁰

Andererseits wurden jedoch bereits Ausbrüche von MRSA CC398 in Krankenhäusern und Altenheimen in den Niederlanden und anderen Ländern beschrieben. Bei einer Untersuchung von Krankenhausmitarbeitern in den Niederlanden wurden MRSA CC398 bei 1/853 (0,1%) festgestellt; 4,4% hatten direkten Kontakt zu Schweinen oder Kälbern.¹¹ In einer Fall-Kontroll-Untersuchung im Münsterland konnte gezeigt werden, dass 31% der Patienten, die mit MRSA CC398 in ein Universitätsklinikum aufgenommen wurden, keine Risikofaktoren besitzen, die auf einen Erwerb in der Landwirtschaft hinwiesen.¹² Auch die Auswertung von Daten eines nationalen Surveillance-Systems in den Niederlanden zeigte, dass der Anteil von MRSA CC398-Nachweisen bei Menschen, der nicht durch Kontakte zu Nutztieren erklärbar ist, ansteigt. Diese Befunde deuten darauf hin, dass MRSA CC398 sich auch von Mensch zu Mensch in der Allgemeinbevölkerung oder in Einrichtungen des Gesundheitswesens oder über andere indirekte Transmissionswege ausbreiten.

Übertragung durch Fleisch bzw. über Staub aus Tierställen

Daten aus Deutschland belegen, dass MRSA in 16% der Schweine-, 13% der Kalb- und 42% der Putenfleischproben aus dem Einzelhandel nachgewiesen werden kann (nach Daten des Bundesinstituts für Risikobewertung für 2009). Im Auftauwasser von Mastgeflügel verschiedener deutscher

Hersteller waren MRSA bei 30% der Proben nachweisbar. Das Risiko für Lebensmittelintoxikationen ist jedoch aufgrund der oben erwähnten Seltenheit Enterotoxin-bildender la-MRSA als gering einzustufen. Das Risiko für Transmissionen auf Konsumenten (Umgang mit ungegartem Fleisch) ist schwieriger abzuschätzen. Deutsche und europäische Lebensmittelbehörden gehen aber aufgrund der geringen Keimzahlen des Erregers in den Fleischprodukten von einem geringen Risiko für Übertragungen aus. Eine abschließende Untersuchung und Risikobewertung hierzu liegen jedoch noch nicht vor.

Zur Übertragbarkeit von la-MRSA über Staub aus Tierställen wurde dokumentiert, dass der Erreger in bodennah gewonnenen Proben bis 300 m abluftseitig, sowie in der Luft in bis zu 150 m Entfernung von Ställen (in einer Konzentration von 2–14 KBE/m³) nachgewiesen werden kann.¹³ Eine Studie aus Niedersachsen konnte aber darstellen, dass ein Wohnort oder eine Berufsstätte in weniger als 500 m Entfernung von einem Tierstall nicht mit einem erhöhten Risiko für eine la-MRSA-Besiedlung assoziiert war. Signifikante Risikofaktoren für MRSA CC398 unter nicht selbst tierexponierten Personen waren Haushaltsmitglieder mit Nutztierkontakt (OR 3,8) und private Besuche auf nutztierhaltenden Höfen (OR 3,2).⁴ Insofern gibt es derzeit keine direkten Hinweise, dass die MRSA-Erregermengen, die durch die Abluft aus Tierställen entweichen, für eine Übertragung auf Menschen oder Tiere ausreichend sind. Ungeklärt ist jedoch die Bedeutung von MRSA-Staubsedimentationen auf stallnahe Flächen.

Infektionen durch la-MRSA bei Tieren

Trotz der hohen Besiedlungsraten der Nutztiere durch la-MRSA ST398 treten Infektionen nur selten auf, jedoch wurden Fälle von Mastitis bei Rindern sowie Wundinfektionen beschrieben. Allerdings wurden MRSA CC398 in den letzten Jahren vermehrt bei Ausbrüchen nosokomialer Infektionen (Wundinfektionen) in Pferdekliniken nachgewiesen. So wurden während eines Ausbruch postchirurgischer Wundinfektionen bei allen 7 Pferden in einer niederländischen veterinärmedizinischen Lehrinrichtung CC398-assoziierte *spa*-Typen isoliert.¹⁴ In solchen Ausbruchssituationen wurde zumeist auch eine Kolonisation des Personals durch MRSA CC398 nachgewiesen. Die zoonotischen Übertragungswege für MRSA CC398 zwischen Nutztieren bzw. Pferden einerseits und Pferdehaltern und veterinärmedizinischem Personal andererseits sind dabei (oft) nicht geklärt.

Forschung

Forschungsbedarf ergibt sich vor allem hinsichtlich der Rolle von la-MRSA für ambulante Infektionen bei nutztierexponier-

ten und nicht-nutztierexponierten Personen. Daneben sind viele Fragen bezüglich präventiver Ansätze ungeklärt (z.B. Prävention der Verbreitung im Nutztierreservoir, u.a. durch Impfungen, Prävention von Infektionen bei Tier und Mensch; evtl. Prävention der Verbreitung in der Allgemeinbevölkerung ohne Tierkontakt; Prävention von berufsbedingten Infektionen bei Landwirten).

► K. Becker, R. Köck für den Forschungsverbund MedVet-Staph, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Reviewer: M. Scharlach, K. Claußen

1. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, et al. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. Dtsch Arztebl Int 2011;108:761-7.
2. Köck R, Loth B, Köksal M, Schulte-Wülwer J, et al. Persistence of nasal colonization with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farmers after holidays from pig exposure. Appl Environ Microbiol 2012;78:4046-7.
3. Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, et al. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. PLoS One 2009;4:e6800.
4. Bisdorff B, Scholthöfer JL, Claußen K, Pulz M, et al. MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. Epidemiol Infect 2012;140:1800-8.
5. McCarthy AJ, Lindsay JA and Loeffler A. Are all methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) equal in all hosts? Epidemiological and genetic comparison between animal and human MRSA. Vet Dermatol 2012;23:267-75.
6. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, et al. Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2012;55:1377-86.
7. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, et al. Population dynamics among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Germany during a 6-year period. J Clin Microbiol 2012;50:3186-92.
8. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. PLoS One 2013;8:e55040.
9. Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, et al. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. Clin Microbiol Infect 2011;17:316-9.
10. Köck R, Siam K, Al-Malat S, Christmann J, et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. J Hosp Infect 2011;79:292-6.
11. Wulf MW, Tiemersma E, Kluytmans J, Bogaers D, et al. MRSA carriage in healthcare personnel in contact with farm animals. J Hosp Infect 2008;70:186-90.
12. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:1375-82.
13. Schulz J, Friese A, Klees S, Tenhagen BA, et al. Longitudinal study of the contamination of air and of soil surfaces in the vicinity of pig barns by livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Appl Environ Microbiol 2012;78:5666-71.
14. van Duijken E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Multem J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. Vet Microbiol 2010;141:96-102.

Regionale Unterschiede in der Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegenüber Methicillin (MRSA) innerhalb Niedersachsens

Einleitung

Studien zeigen, dass das Ordnungsverhalten von Antibiotika zwischen den Bundesländern und selbst zwischen Landkreisen differiert.¹⁻³ Dieses unterschiedliche Ordnungsverhalten sowie unterschiedliche Bevölkerungsstrukturen (z.B. Einwohnerdichte, Altersverteilung) im Einzugsgebiet der stationären und ambulanten Versorgungseinrichtungen sowie regionale Lebensumstände könnten einen Einfluss auf die Antibiotikaresistenzsituation haben. Schon aus den EARS-Net Daten wird deutlich, dass es erhebliche Unterschiede zwischen den jeweiligen beteiligten deutschen Krankenhäusern gibt.² Außerdem zeigen Kohlenberg et al. Unterschiede zwischen der Inzidenz von Infektionen mit multiresistenten Erregern für fünf Regionen Deutschlands.⁴

Neben der nationalen Resistenzsituation ist daher auch die Kenntnis der kleinräumigen Resistenzsituation wichtig. Eine kleinräumige Datenerhebung kann außerdem direkte Betroffenheit und somit schnellere Aktivität vor Ort auslösen.

Für Niedersachsen stehen regionale Daten durch das Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen (ARMIN) zur Verfügung. Durch die Erfassung des 2-stelligen Postleitzahlgebietes der einsendenden Krankenhäuser und der niedergelassenen Praxen ist eine kleinräumige Resistenzdarstellung möglich, die aber gleichzeitig auch die Anonymität der Einsender gewährleistet.

Ziel einer ersten kleinräumigen Auswertung war die Untersuchung von Unterschieden der Resistenz von *Staphylococcus* (*S.*) *aureus* gegenüber Methicillin (MRSA). Neben der Höhe des MRSA-Anteils in den einzelnen Postleitzahlgebieten wurde untersucht, ob in Regionen Niedersachsens mit einer höheren Viehdichte häufiger live-stock-associated (la-MRSA) auftreten als in Regionen mit einer geringeren Viehdichte.

Methodik

Zwölf teilnehmende Labore übermitteln die Ergebnisse ihrer Resistenztestungen für 14 ausgewählte, infektiologisch relevante Erreger einmal jährlich in anonymisierter Form an das Niedersächsische Landesgesundheitsamt (NLGA). Für jeden Erregernachweis sind Alter und Geschlecht des Patienten sowie Angaben zum Einsender (Pflegestation, Intensivstation, Niedergelassene Praxis) und dessen 2-stellige Postleitzahl hinterlegt. Für die Bestimmung von Resistenzen für den

stationären Bereich werden Pflegestation und Intensivstation zusammengefasst.

Für die Bestimmung des MRSA-Anteils, also des Anteils der Methicillin-resistenten *S. aureus* an allen *S. aureus*, wird die Resistenz gegenüber Oxacillin ermittelt. Erregernachweise aus Screeningmaterialien und Abstriche aus oberen Atemwegen werden ausgeschlossen, und pro Patient wird nur ein Erregernachweis innerhalb von 365 Tagen zugelassen.

Als la-MRSA gelten MRSA der klonalen Linie ST398. Die in ARMIN gesammelten Daten enthalten allerdings keine klonalen Typisierungsangaben. Im Unterschied zu der bei ha- (hospital acquired)-MRSA derzeit eher selten anzutreffenden Tetracyclin-Resistenz sind la-MRSA-Stämme typischerweise resistent gegenüber Tetracyclin. Daher wurde für die Identifizierung von la-MRSA die Resistenz aller MRSA gegenüber Tetracyclin als Indikator gewählt. Auch die Resistenz aller Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) gegenüber Tetracyclin wurde bestimmt.

Sofern nicht anders bezeichnet, ist nachfolgend unter dem Begriff MRSA die Gesamtheit aller MRSA zu verstehen (ohne Differenzierung in ha- oder la-MRSA).

Die regionale Auswertung bezieht sich auf Erregernachweise des Jahres 2011.

Ergebnisse

Im stationären Bereich (ca. 11.200 *S.-aureus*-Testungen/Jahr in ARMIN vorhanden) ist zwischen 2006 und 2009 der MRSA-Anteil an allen *S.aureus* von 21,0% auf 23,4% angestiegen (Abb. 1). Im Jahre 2010 lag der MRSA-Anteil bei 24,0% und ist im Jahr 2011 erstmalig zurückgegangen (21,5%). Eine Auswertung der Daten von Intensivstationen (ca. 1.700 Testungen/Jahr) zeigt einen Rückgang zwischen 2009 und 2011 (von 31,0% auf 28,1%). Der MRSA-Anteil in Blutkulturen (ca. 1.400 Testungen/Jahr) ist seit 2006 deutlich rückläufig von 28,8% im Jahr 2006 auf 23,2% im Jahr 2011. Im ambulanten Bereich (ca. 10.600 Testungen/Jahr) ist der MRSA-Anteil über die Jahre leicht angestiegen (von 9,2% im Jahr 2006 auf 11% im Jahr 2010).

Die regionale Analyse zeigt deutliche Unterschiede (Abb. 2). Den höchsten MRSA-Anteil im stationären Bereich mit über 25% verzeichnen die Postleitzahlgebiete 30 und 37, gefolgt

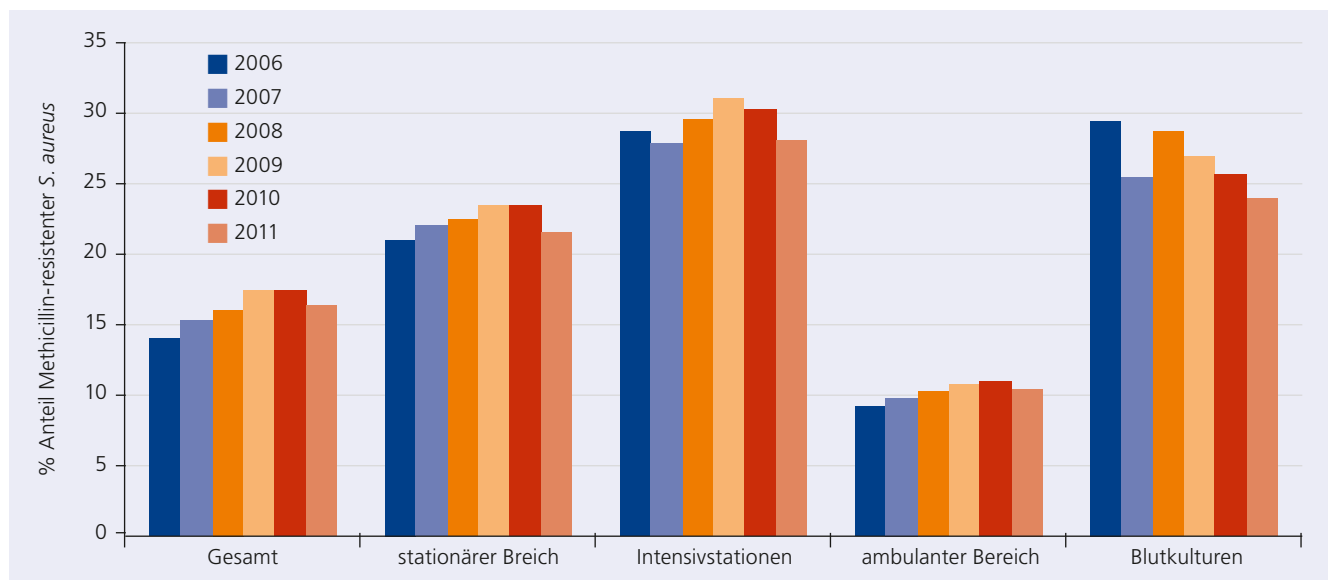


Abb. 1: Entwicklung des Anteils Methicillin-resistenter *S. aureus* an allen *S. aureus* für verschiedene Einsendergruppen sowie für Blutkulturen (stationärer Bereich = Pflege- & Intensivstation)

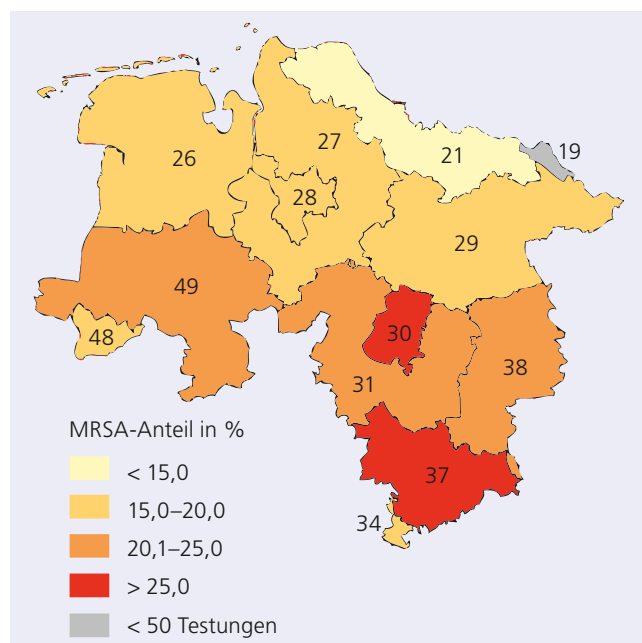


Abb. 2: Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus* an allen *S. aureus* (MRSA-Anteil) in den PLZ-Gebieten Niedersachsens, Pflege- & Intensivstation, ARMIN 2011

von den Postleitzahlgebieten 31 und 38, also das mittlere und südliche Niedersachsen. Einen MRSA-Anteil von über 20% weist auch das Postleitzahlgebiet 49 (südliches Weser-Ems Gebiet) auf. Die hohen MRSA-Anteile im mittleren und südlichen Niedersachsen stimmen mit den Regionen überein, die eine hohe Bevölkerungsdichte und einen hohen Altersquotienten aufweisen. Für das Postleitzahlgebiet 49 trifft dies nicht zu. In dieser vorwiegend ländlich geprägten Region leben deutlich weniger Einwohner und diese sind eher jüngeren Alters. Der Westen Niedersachsens ist geprägt durch eine intensive Nutztierhaltung (vgl. GERMAP 2008, S. 26). Vor allem im südlichen Weser-Ems Gebiet wird eine intensive Schweinemast betrieben (Abb. 3). Im Postleitzahlgebiet 49 weisen 22,6% der MRSA-Isolate zusätzlich eine Tetracyclin-Resistenz auf, bei diesen Isolaten handelt es sich sehr wahrscheinlich um Ia-MRSA (Typ ST398). Alle anderen Postleitzahlgebiete mit einem hohen MRSA-Anteil zeigen dagegen nur Tetracy-

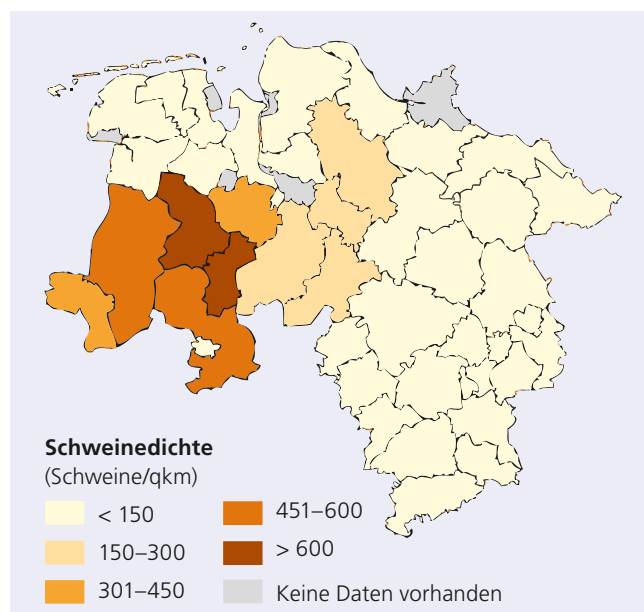


Abb. 3: Schweinedichte (Schweine/qkm) in den Kreisen und kreisfreien Städten Niedersachsens, Bremen und Hamburg. Datenquelle: Statistische Ämter des Bundes und der Länder: Landwirtschaftszählung – Haupterhebung (01.03.2010)

clin-Resistenzen von unter 10% (Abb. 4). Zum Vergleich: Der Anteil der Tetracyclin-resistenten MSSA unter allen MSSA zeigt keine regionale Auffälligkeit. Der Anteil liegt zwischen 1,9% im Postleitzahlgebiet 21 und 4,9% in den Postleitzahlgebieten 48 und 27.

Diskussion

Die an ARMIN teilnehmenden Labore bedienen über 70% aller niedersächsischen Krankenhäuser, in den einzelnen Postleitzahlbezirken variiert die Rate zwischen 40% und 100%. Werden die niedersächsischen Meldedaten der MRSA-Nachweise aus invasiven Materialien gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) als orientierender Parameter gewählt, so zeigt sich, dass die in ARMIN enthaltenen Daten für das Jahr 2011 fast 70% der nach IfSG gemeldeten MRSA-Nachweise aus Blutkulturen

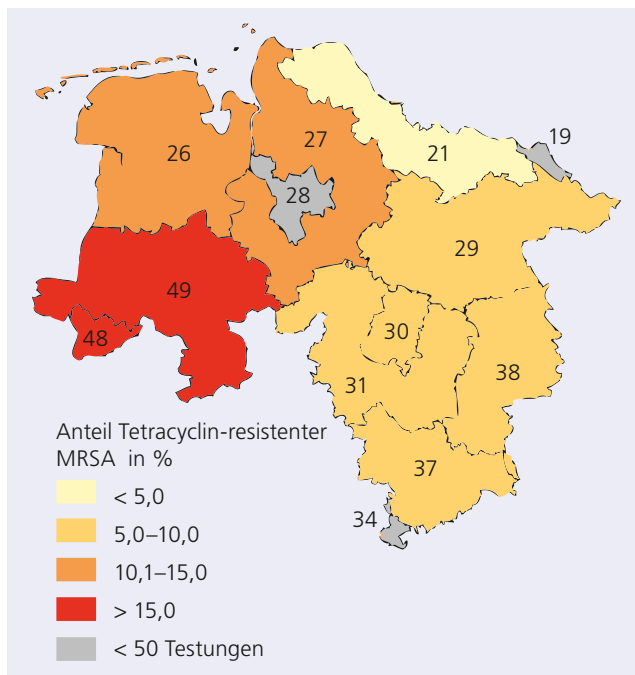


Abb. 4: Anteil derjenigen MRSA mit einer zusätzlichen Resistenz gegenüber Tetracyclin in den PLZ-Gebieten Niedersachsens, Pflege- & Intensivstation, ARMIN 2011

und Liquor abbilden. Die in ARMIN erfassten Daten können daher für Niedersachsen als repräsentativ gelten.

Regionale Auswertungen haben die Problematik des Unter-scherbias. So werden von den an ARMIN beteiligten Laboren unterschiedliche Grenzwerte zugrunde gelegt und Geräte zur Resistenztestung von unterschiedlichen Herstellern eingesetzt. Die übermittelten Daten enthalten keine MHK-Werte sondern das interpretierte Resistenzergebnis (sensibel, intermediär, resistent), so wie es von den Laboren als Befund an die Einsender kommuniziert wird. Eine differenzierte Datenanalyse konnte aber weitgehend ausschließen, dass diese Faktoren einen Einfluss auf die regionalen Unterschiede haben. Kein Postleitzahlgebiet wird nur von einem Labor abgedeckt und auch die Analyse eines einzelnen Labors zeigte ähnliche regionale Unterschiede wie die Gesamtdatenanalyse. Mit Ausnahme der Tetracyclin-Testungen von MRSA in den Postleitzahlgebieten 34 und 28, lagen in allen Postleitzahlgebieten mehr als 50 Erregerisolate vor.

Die Identifizierung von la-MRSA aus den ARMIN-Daten kann nur über die Tetracyclin-Resistenz als Indikator erfolgen. In den seltenen Fällen, in denen auch bei ha-MRSA eine Tetracyclin-Resistenz vorliegt, werden diese folglich falsch klassifiziert. Für eine Einschätzung der regionalen Unterschiede von la-MRSA und zur Beobachtung der Entwicklung über die Jahre erscheint dieser Fehler allerdings vernachlässigbar.

Die Ergebnisse stehen in Einklang mit Studien, die eine Assoziation zwischen la-MRSA und Schweinemastanlagen aufzeigen.⁵⁻⁷ Im Rahmen einer MRSA-Punkt-Prävalenzstudie im Raum Osnabrück wurde von 3.266 Krankenhauspatienten die nasale Besiedlung mit MRSA untersucht und eine MRSA-Prävalenz von 3% ermittelt.⁸ Eine anschließende Typisierung ergab, dass 23% dieser Isolate dem Typ ST398 entsprachen. Die hier präsentierten ARMIN-Daten für das Postleitzahlgebiet 49 liegen mit 22,6% in der gleichen Größenordnung, allerdings unter Ausschluss von Screening-Material. Köck et al.⁹ ermittelten in Screening-Material ebenfalls eine Prävalenz von 23% für die Jahre 2008–2012.

Basierend auf diesen ersten Ergebnissen erscheint eine Analyse der regionalen Resistenzsituation durchaus sinnvoll und die ARMIN-Daten können für eine Analyse der kleinräumigen Resistenzsituation in Niedersachsen herangezogen werden. Die geographische Nähe zwischen den an ARMIN beteiligten Laboren hat darüber hinaus den Vorteil, dass der Austausch und die Vernetzung zwischen den Laboren intensiviert und so ein effektives Qualitätsmanagement möglich wird.

► M. Scharlach, D. Wagner, D. Ziehm
Reviewer: K. Becker

1. Bertelsmann Stiftung. Faktencheck Gesundheit. Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Gütersloh 2012.
2. GERMAP 2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PressInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
3. GERMAP 2010 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>.
4. Kohlenberg A, Schwab F, Meyer E, Behnke M, et al. Regional trends in multi-drug-resistant infections in German intensive care units: a real-time model for epidemiological monitoring and analysis. *J Hosp Infect* 2009;73:239-45.
5. Feingold BJ, Silbergeld EK, Curriero FC, van Cleef BA, et al. Livestock density as risk factor for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1841-9.
6. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010;41:pii=19688. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>.
7. Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST 398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One* 2009;4:e4258.
8. Diercke M, Bojara G, Ott E, Esser J, et al. Contact to livestock as an important risk factor for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) should be included in screening routines in hospital patients in the district Osnabrueck, Germany 2010. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology, Edinburgh 2012. <http://ecdc.europa.eu/en/ESCAIDE/Materials/Documents/ESCAIDE-2012-abstract-book.pdf>.
9. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as cause of human infection and colonization in Germany. *PLoS One* 2013;8:e55040.

4.1.3. *Enterococcus* spp.

Die Gram-positiven, Katalase-negativen Enterokokken gehören als Besiedler des Intestinaltraktes zur normalen Darmflora von Mensch und Tier, können aber auch eine Reihe von Infektionen unterschiedlichen Schweregrades hervorrufen: Harnwegsinfektion, Wundinfektion (besonders im Abdominalbereich; oft polymikrobiell), aber auch Sepsis und Endokarditis. Gelegentlich treten Enterokokken in der Vaginalflora, in den Gallenwegen, selten jedoch im Oropharynx auf. Infektionen können vor allem bei Früh- und Neugeborenen, bei älteren Personen sowie bei Patienten mit einem Grundleiden und/oder Immunsuppression auftreten. Besonders in den hochentwickelten Ländern, in denen durch den medizinischen Fortschritt immer mehr ältere Menschen leben (oft multimorbide Patienten) und parallel neue invasive medizinische Behandlungsmöglichkeiten etabliert wurden, führte dies zu einer steigenden Zahl von Risikopatienten für Enterokokken-Infektionen. Häufiger als Infektionen treten bei diesen Bakterien allerdings etwa im Verhältnis 1:9 (enterale) Kolonisierungen auf.

Enterokokken zeigen meist eine unvollständige Hämolyse (α -Hämolyse) und können sich auch unter extremen Umweltbedingungen vermehren: in einem breiten pH-Bereich (pH 4,6 bis 9,9), bei Temperaturen von 5°C bis 50°C (Optimum: 42,7°C; sie überleben aber für 30 min bei 60°C) und in einer 6,5%igen Kochsalzkonzentration bzw. 40%igen Gallekonzentration.^{1,2} Weiterhin sind diese Bakterien gegen Austrocknung resistent und können auf abiotischen Oberflächen überleben, was bei krankenhaushygienischen Präventionsmaßnahmen relevant ist.

Enterokokken sind die zweit- bis dritthäufigsten Erreger der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen). Von den derzeit bekannten 37 Enterokokken-Spezies haben *Enterococcus* (*E.*) *faecalis* und *E. faecium* die größte klinische Bedeutung: *E. faecalis* ist verantwortlich für 60–95%, *E. faecium* für 5–40% der durch Enterokokken verursachten Infektionen (und Besiedlungen). Der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Auch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) stellte in fünf Antibiotikaresistenz-Studien fest, dass der Anteil der *E.-faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokken-Stämme) wie folgt anstieg: 9,3% (1998) → 15,7% (2001) → 24,4% (2004) → 33,9% (2007) → 41,4% (2010).³

Folgende Faktoren können die Häufigkeiten des Auftretens dieser beiden wichtigsten Enterokokken-Arten im Krankenhaus beeinflussen: a) die Art des jeweiligen Krankenhauses und seiner Abteilungen, b) das entsprechende Patientengut (steigende Zahl von älteren und/oder immunsupprimierten Patienten, die vorrangig betroffen sind), c) der im Krankenhaus bzw. in der jeweiligen Klinikabteilung vorherrschende Antibiotika-Selektionsdruck, d) mangelnde Umsetzung der Hygienemaßnahmen im Falle des Auftretens multiresistenter Bakterienstämme, z.B. Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE), die vor allem der Spezies *E. faecium* zuzuordnen sind.

Als weitere Risikofaktoren für Infektionen oder Besiedlungen von Patienten durch Enterokokken (vor allem der zuvor ge-

nannten zwei Spezies, inklusive VRE) kommen eine vorherige Behandlung mit Antibiotika mit einer „Enterokokken-Lücke“ (Präparate, die bei Enterokokken aufgrund ihrer natürlichen Resistenzen nicht wirken, z.B. alle Cephalosporine, siehe unten) in Frage. Außerdem sind längere Krankenhausaufenthalte mit vielgestaltigen antibakteriellen Chemotherapien, schwere Grunderkrankungen sowie intraabdominal- oder Herz/Thorax-chirurgische Eingriffe als Risikofaktoren für Enterokokken-/VRE-Infektionen zu nennen. Auch der Aufenthalt in spezifischen Krankenhauseinheiten (chirurgische Abteilungen mit und ohne intensivmedizinische Station, Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Urologie/Nephrologie, Neonatologie, Transplantationseinheiten) kommen als Risikofaktoren für Enterokokken-/VRE-Besiedlungen oder -Infektionen in Betracht. Mängel in der Standardhygiene, das medizinisches Personal (inklusive Ärzte) als mögliche Überträger dieser Bakterien und der Kontakt eines Patienten zu anderen Enterokokken-/VRE-besiedelten oder -infizierten Patienten beziehungsweise mit diesen Mikroorganismen kontaminierten medizinischen Geräten oder Oberflächen der Patientenumgebung (als Folge der hohen Umweltpersistenz von Enterokokken) begünstigen ebenfalls das Auftreten und die Verbreitung dieser Erreger.

Trends in der Resistenzentwicklung

Enterokokken verfügen über eine breite Vielfalt natürlicher (intrinsischer) und erworbener Antibiotikaresistenzen. **Natürliche Resistenzen** existieren bei Enterokokken gegen *alle* Cephalosporine, semisynthetischen Penicilline (z.B. Oxacillin), Monobactame, Aminoglykoside (Low-level-Resistenztyp), Lincosamide (zumeist), Polymyxine, Streptogramine (z.B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecalis*, nicht aber bei *E. faecium*) und bei einzelnen Spezies gegen Vancomycin (Low-level-Resistenz von *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*).

Erworbene Resistenzen können bei Enterokokken zusätzlich gegen folgende Antibiotika vorliegen: Ampicillin (insbesondere bei *E. faecium*), Makrolide, Tetracycline, Aminoglykoside (High-level-Resistenztyp), Chloramphenicol, Fluorchinolone, Glykopeptide (besonders *E. faecium*: vor allem des VanA-, in den letzten Jahren sehr stark steigend des VanB-Typs), Streptogramine (z.B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecium*), Oxazolidinone (Linezolid) und Glycylcycline (Tigecyclin). Gegen die beiden letztgenannten Reserve-Antibiotika treten allerdings bisher noch selten bzw. äußerst selten Resistenzen bei Enterokokken auf.^{4,5} Daptomycin wird als Therapeutikum bezüglich seiner In-vivo-Wirksamkeit zum Teil kontrovers diskutiert bzw. fehlen manchmal die klinischen Erfahrungen mit diesem Antibiotikum. Seitens EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sind auch keine klinischen MHK-Grenzwerte angegeben, sondern nur ein epidemiologischer Cut-off (ECOFF) Grenzwert des Wildtyps von ≤ 4 mg/l. Auf Grundlage dieses ECOFF-Wertes war in der Enterokokken-Datenbank des am Robert Koch-Institut Wernigerode angesiedelten Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken und Enterokokken lediglich *ein E. faecium*-Isolat (0,03%) aus über 3.550 Daptomycin-getesteten Enterokokken-Isolaten vorhanden, dessen MHK für Daptomycin im Mikrobouillonverdünnungstest und im E-Test bei 8 mg/l lag. Dieses Kollektiv aus 3.550 Isolaten bestand zu 10% aus *E. faecalis* und zu 89% aus *E. faecium* sowie die letztgenannte Spezies zu 87% aus VRE.

Seit Mitte 2003/Anfang 2004 wird in vielen Kliniken verschiedener europäischer Länder ein häufigeres Vorkommen von VRE beobachtet und das Auftreten von Ausbrüchen von Infektionen (und Besiedlungen) mit diesen multiresistenten Erregern sind weiterhin von großem Interesse. *E. faecium* gilt als das Reservoir der *vanA*- bzw. *vanB*-bedingten Glykopeptid-Resistenz. Durch Genotypisierung von VRE-Stämmen aus deutschen Kliniken mittels *Sma*I-Makrorestriktionsanalyse (MRA) konnte das gehäufte Auftreten Ampicillin/Vancomycin-resistenter *vanA*- oder *vanB*-positiver *E. faecium*-Stämme aufgezeigt werden. Ausbrüche von Infektionen und Besiedlungen mit diesen Erregern wurden mittels Multilocus-sequenztypisierung (MLST) molekular charakterisiert und die aufgetretenen Stämme verschiedenen Sequenztypen Hospital-assoziiierter (ha) *E. faecium* zugeordnet.⁶ Diese Krankenhaus-assoziierten und teilweise mit Virulenzmarkern (*esp* und/oder *hyl*) versehenen Erreger^{7, 8} können sich effizient im Hospitalmilieu ausbreiten.⁶ Dabei ist die mittels PCR nachweisbare Insertionssequenz *IS16* als ein geeigneter Marker

zur Erkennung der ha-*E. faecium*-Isolate anzusehen⁹, weitere Charakteristika dieser Isolate sind ihre Ampicillin-Resistenz und ihre Hochresistenz gegen Fluorchinolone (MHK_{Ciprofloxacin} > 16 mg/l).¹⁰ Solche ha-*E. faecium*-Stämme treten zumeist erst nach dem Erwerb von Glykopeptid-Resistenz-Determinanten (*vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster) klinisch in Erscheinung, sind aber als Glykopeptid-sensitive Vorläuferstämme bereits vorhanden. Im Rahmen von Patientenverlegungen sind solche Stämme zur klonalen Verbreitung zwischen den Krankenhäusern (auch in unterschiedlichen Bundesländern) fähig. Aber auch innerhalb eines Klinikums können verschiedene Klone dieser multiresistenten *E. faecium*-Stämme existieren, bedingt durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters.

PEG-Resistenzstudien

Die Daten der Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus den Jahren 1990, 1995, 1998, 2001, 2004, 2007 und 2010 zeigen, dass bei Enterokokken in den

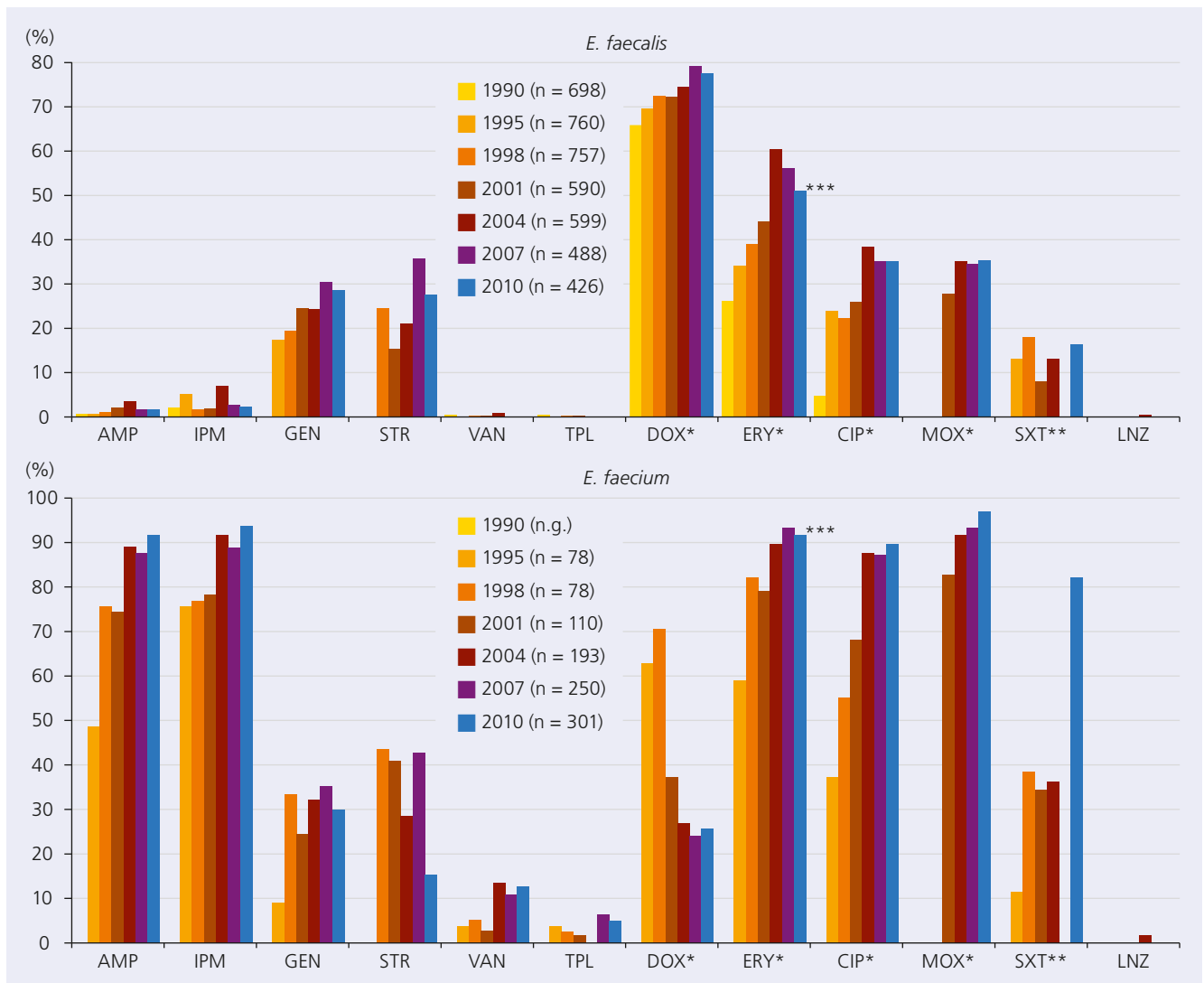


Abb. 4.1.3.1: Resistenzhäufigkeiten (%) von *E. faecalis* und *E. faecium* aus deutschen Kliniken zwischen 1990 (bzw. 1995) und 2010 gegen ausgewählte antimikrobielle Chemotherapeutika (Quelle: PEG-Resistenzstudien 1990 bis 2010³)

n.g., nicht getestet; n, Anzahl der jeweils getesteten Enterokokken-Isolate; AMP, Ampicillin; IPM, Imipenem; GEN, Gentamicin (Hochresistenz, MHK > 500 mg/l); STR, Streptomycin (Hochresistenz, MHK > 1.000 mg/l); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; DOX*, Doxycyclin; ERY*, Erythromycin; CIP*, Ciprofloxacin; MOX*, Moxifloxacin; SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (nur zu epidemiologischen Zwecken getestet); LNZ, Linezolid. * Bei den mit einem Sternchen markierten Antibiotika basieren die Daten auf den bei EUCAST angegebenen ECOFF-Werten des Wildtyps (WT ≤ x mg/l) einer Spezies gegen das entsprechende Antibiotikum, da für diese Antibiotika keine klinischen Grenzwerte bei EUCAST existieren. ** Die Angaben beziehen sich nur auf Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen; in der PEG-Studie 2007 waren für SXT keine Daten angegeben. *** In 2010 verwendeter ECOFF-Wert: ≥ 8 mg/l

vergangenen 20 Jahren steigende Resistenzhäufigkeiten gegen einige Antibiotika auftraten.³

Dies betraf bei *E. faecalis* insbesondere die Antibiotika Doxycyclin, Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin (letzteres erst seit 2001 in PEG-Studien erfasst), wobei die Resistenzraten jeweils mit den von EUCAST angegebenen epidemiologischen ECOFF-Werten ermittelt wurden. Antibiotika, für die bei EUCAST klinische Grenzwerte existierten, wurden in der Resistenzstudie 2010 nach diesen ECOFF-Werten ausgewertet.^{11,12} Die Raten der Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenzen lagen 2007 bei *E. faecalis* jeweils bei 30,3% bzw. 35,7%, waren aber in 2010 leicht rückläufig (28,4% bzw. 27,5%). Nach wie vor traten bei dieser Spezies kaum Ampicillin-, Imipenem-, Glykopeptid- und Linezolid-resistente Isolate im gesamten Beobachtungszeitraum auf (Abb. 4.1.3.1).

Bei *E. faecium* hingegen kam es zu einer deutlichen Steigerung der Ampicillin-Resistenzrate zwischen 1995 (49%) und 2010 (91,7%), parallel stieg auch die Rate der Vancomycin-Resistenz in diesem Zeitraum, wenngleich mit deutlich geringeren Häufigkeiten (1995: 3,8%; 1998: 5,1%; 2004: 13,5%; 2007: 11,2%; 2010: 12,6%). Außerdem lagen die Resistenzraten für Teicoplanin in 2007 und 2010 bei 8,8% bzw. 5,0%. Damit trat gegenüber 2007 in 2010 eine leichte Erhöhung der Vancomycin-Resistenzhäufigkeit bei gleichzeitiger Verringerung der Teicoplanin-Resistenzhäufigkeit auf. Dies deutet auf ein in den Kliniken verschiedener europäischer Länder beobachtetes vermehrtes Auftreten *vanB*-positiver *E.-faecium*-Stämme hin, die Vancomycin-resistent, aber Teicoplanin-sensibel sind. Das häufigere Auftreten von VRE insgesamt ist offensichtlich mit der Verbreitung der oben beschriebenen Ampicillin-resistenten und Ciprofloxacin-hochresistenten *vanA*- oder *vanB*-tragenden *ha-E.-faecium*-Stämme ab Mitte 2003 verbunden. Bei Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin wurden ebenfalls weitere Steigerungen der hohen Resistenzraten in *E. faecium* beobachtet, wobei in 2010 auch (wie oben bei *E. faecalis*) aufgrund fehlender klinischer MHK-Grenzwerte die bei EUCAST angegebenen ECOFF-Werte für diese drei Antibiotika angewandt wurden. Allerdings wurde zur Bedeutung der Erythromycin-Resistenzhäufigkeit in 2010 ein um eine MHK-Stufe abweichender ECOFF-Wert verwendet, weil der bei EUCAST angegebene Wert die MHK-Werte der Wildpopulation teilen würde. Die Häufigkeiten der Doxycyclin-Resistenz in *E. faecium* sanken (ähnlich wie bei *E. faecalis*) drastisch (ebenfalls basierend auf den ECOFF-Werten): von 62,8% in 1995 auf 26,9% in 2004; in 2007 und 2010 lag die Resistenz bei 24,0% bzw. 25,6%.

Linezolid-resistente Enterokokken waren nur in der PEG-Studie von 2004 zu finden, wenn auch selten: 0,3% der *E.-faecalis*- und 1,6% der *E.-faecium*-Isolate (in Nachtestungen aber nur bei einem *E.-faecium*-Stamm bestätigt).

Als Ergänzung zu den oben abgebildeten Einzelresistenzen von *E. faecalis* und *E. faecium* gegen wichtige Antibiotika werden seit dem GERMAP-Bericht 2010 auch Resistenzmuster übertragbarer Multiresistenzen bei Enterokokken für die in den PEG-Studien 1998 bis 2007 bzw. hier bis 2010 getesteten Antibiotika Ampicillin, Gentamicin (Hochresistenz), Streptomycin (Hochresistenz), Vancomycin und Teicoplanin angegeben (Abb. 4.1.3.2). Diese Daten zeigen, dass auch in

2010: a) ein hoher Anteil (> 50%) der *E.-faecalis*-Isolate noch Empfindlichkeiten gegen diese in den PEG-Studien getesteten klinisch bedeutsamen Antibiotika aufweisen, b) Multiresistenzen (unter Beteiligung von bis zu fünf Antibiotika) vor allem bei *E. faecium* verbreitet sind und c) es bei *E. faecium* innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einem Anstieg der Ampicillin-Resistenz (Gesamtresistenzrate, zusammengesetzt aus Ampicillin-Resistenz allein und gekoppelt mit anderen Antibiotika) von 75,6% auf 91,7% kam. Weiterhin haben die Multiresistenzmuster bei *E. faecium* im Laufe dieses Zeitraumes 1998–2010 deutlich an Vielfalt zugenommen und gleichzeitig sank der Anteil der sensiblen *E.-faecium*-Isolate von 15,4% in 1998 auf 6,6% in 2010 (Abb. 4.1.3.2, untere Reihe). Auch bei *E. faecalis* haben die Häufigkeiten von Multiresistenzen in dieser Zeitspanne (wenngleich in geringerem Umfang) zugenommen, sodass sich der Anteil der sensiblen Isolate von 65,9% in 1998 auf 52,7% in 2007 verringerte, allerdings mit 62,4% in 2010 wieder etwas anstieg. Die Ampicillin-Gesamtresistenzrate ist bei *E. faecalis* (bisher) immer noch sehr gering, sie lag in den fünf ausgewerteten PEG-Studien zwischen 0,9% und 3,3% (in 2007 und 2010 jeweils bei 1,6%; Abb. 4.1.3.2 [obere Reihe]).

GENARS

Das German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS) war ein Netzwerk von medizinisch mikrobiologischen Laboratorien zur Überwachung der Antibiotikaresistenzen wichtiger bakterieller Infektionserreger in deutschen Krankenhäusern der Jahre 2002 bis 2006, die auch in den Übersichten GERMAP 2008 und GERMAP 2010 dokumentiert wurden. Das GENARS-System wurde seit 2008 durch das ARS-System abgelöst.

ARS

Mit der Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland (ARS) ist eine repräsentative flächendeckende Überwachung der Antibiotikaresistenzen klinisch relevanter bakterieller Erreger etabliert worden, die nicht nur die stationäre Krankenversorgung, sondern auch den Sektor der ambulanten Versorgung abdeckt. Damit wird eine kontinuierliche Erfassung der in der Routinearbeit von Laboratorien medizinischer Versorgungseinrichtungen und Arztpraxen anfallenden Resistenzdaten medizinisch bedeutsamer Bakterien ermöglicht. In Deutschland existiert ein Nebeneinander der Anwendung der Norm 58940 „Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika“ des Normenausschusses Medizin im DIN (NAMed) und den US-amerikanischen Standards des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).^{13–16} ARS gibt nicht vor, welche zur Empfindlichkeitsprüfung einzusetzen sind und es werden sowohl qualitative Bewertungen (Aussagen: sensibel, intermediär und resistent) als auch quantitative Resistenzergebnisse (gemessene MHK-Werte) akzeptiert. Es erfolgen methodenspezifische Auswertungen, d.h. es findet keine Vermischung von Resistenzergebnissen statt, die nach verschiedenen Normen beurteilt wurden. Allerdings wirbt ARS nachdrücklich bei den teilnehmenden Laboratorien, die Ergebnisse als gemessene MHK-Werte zu übermitteln, da dadurch eine bessere Vergleichbarkeit der Daten mit anderen Resistenzüberwachungssystemen und ein schnelleres Reagieren hinsichtlich der Auswertung von MHK-Daten bei sich ändernden MHK-Grenzwerten möglich ist. Darüber hinaus können mit den bei ARS erzielten Ergeb-

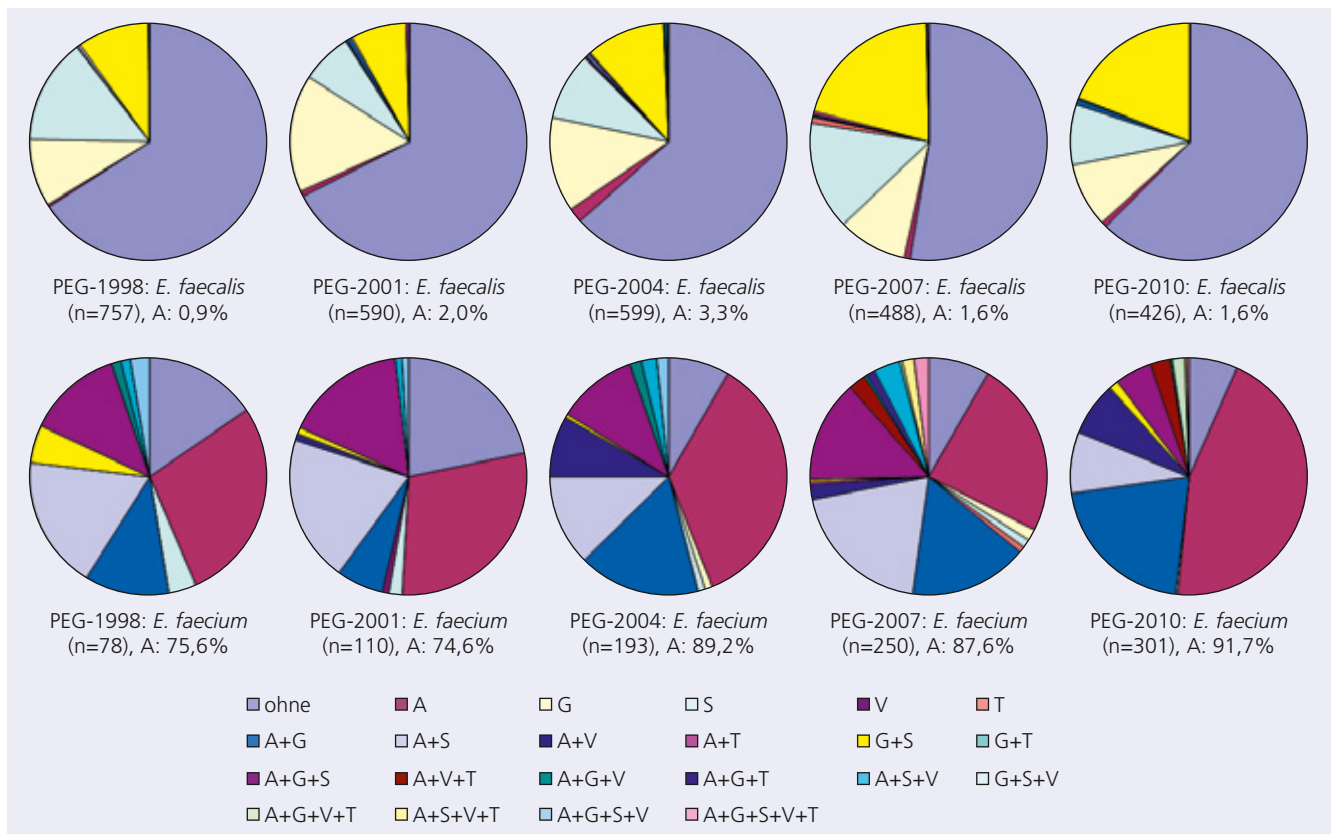


Abb. 4.1.3.2: Einzel- und Multiresistenzhäufigkeiten gegen verschiedene, therapeutisch relevante Antibiotika bei Isolaten von *E. faecalis* (obere Reihe) bzw. *E. faecium* (untere Reihe) aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) der Jahre 1998, 2001, 2004, 2007 und 2010. (Quelle: PEG-Resistenzstudien 1990 bis 2010)

Resistenzen gegen: A, Ampicillin; G, Gentamicin (Hochresistenz); S, Streptomycin (Hochresistenz); V, Vancomycin; T, Teicoplanin; ohne, keine dieser Antibiotika. Die oben genannten, zeilenweise je von links nach rechts angeordneten Farbsymbole der Einzel- und Multiresistenzen entsprechen der in den Kreisdiagrammen jeweils oben mittig beginnend und im Uhrzeigersinn aufgetragenen Reihenfolge dieser (Multi-) Resistenzen. Zusätzlich sind unter jedem Kreisdiagramm die Häufigkeiten der Ampicillin-Resistenz (Gesamtresistenz von Ampicillin als Einzel- und Multiresistenzen errechnet) für *E. faecalis* bzw. *E. faecium* in den einzelnen Jahren der PEG-Resistenzstudien angegeben.

nissen Aussagen zu unterschiedlichen Strukturmerkmalen der Krankenversorgung und zu regionalen Unterschieden sowie zur Epidemiologie der Antibiotikaresistenz in Deutschland getroffen werden.¹⁷

In Abb. 4.1.3.3 wurden die jährlichen Antibiotikaresistenzdaten von ARS von 2008 bis 2012 für *E. faecalis* und *E. faecium* aus dem stationären Versorgungsbereich (alle Stationen) denen des ambulanten Versorgungsbereichs gegenübergestellt. Multiresistenzen lassen sich derzeit mit dem ARS-System auf Anfrage erfassen bzw. für klinisch wichtige, Gram-negative nosokomiale Bakterien sind Informationen zur Multiresistenz online abrufbar. Wie aus Abb. 4.1.3.3 ersichtlich, zeigten sich innerhalb der jeweiligen Enterokokkenspezies bei nahezu allen getesteten Antibiotika erwartungsgemäß deutliche Unterschiede in den Resistenzhäufigkeiten zwischen Isolaten aus dem stationären und ambulanten Versorgungsbereich in den Jahren 2008 bis 2012.

Während bei *E. faecalis* die Resistenzhäufigkeiten (Hochresistenzen) gegen die Aminoglykoside Gentamicin und Streptomycin im stationären Bereich relativ stabil um die 40% schwankten, war bei Isolaten aus dem ambulanten Bereich ein (wenn auch langsamer) Anstieg dieser Resistenzen von 13,8% auf 25,3% (Gentamicin) bzw. von 28,5% auf 32,8% (Streptomycin; in 2012 allerdings wieder auf 29,4% gesunken) festzustellen. Ebenso waren bei *E. faecalis* aus dem ambulan-

ten Bereich zwischen 2008 und 2012 langsame Anstiege in der Resistenzhäufigkeit gegen die Fluorchinolone Levofloxacin (12,5% → 24,5%) und Moxifloxacin (17,2% → 32,5%) zu beobachten; im stationären Bereich lagen Anstiege der Resistenzhäufigkeiten von 35,9% → 50,5% (Levofloxacin) bzw. 36,5% → 47,7% (Moxifloxacin) vor. Die Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* gegen Ampicillin, Amoxicillin, Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid betrug in beiden Versorgungsbereichen zumeist weit unter 1%.

Anders sah die Situation bei Isolaten von *E. faecium* aus dem stationären bzw. ambulanten Bereich 2008 bis 2012 aus (jeweils rechter Teil von Abb. 4.1.3.3). Gegen Ampicillin bzw. Amoxicillin lagen bei *E. faecium* aus dem stationären Bereich Resistenzhäufigkeiten zwischen 92,0% und 96,6% vor, während bei Isolaten aus der Ambulanz die Resistenzraten gegen Ampicillin von 60,7% auf 80,7% im genannten Zeitraum anstiegen. Langsame Anstiege der Resistenzhäufigkeiten ließen sich bei *E. faecium* im ambulanten Bereich auch gegen Gentamicin (27,9% → 35,8%) und Streptomycin (52,8% → 65,3%) feststellen, während die Raten bei Isolaten des stationären Bereichs im Beobachtungszeitraum 2008 bis 2012 sanken: Gentamicin (49,6% → 37,1%) und Streptomycin (78,2% → 70,4%). Gegen Levofloxacin und Moxifloxacin waren bei *E. faecium* aus dem stationären Bereich hohe Resistenzraten zwischen 85,0% und 94,4% dokumentiert, während sich diese Raten bei Isolaten aus dem ambulanten Bereich zumeist

zwischen 42,0% und 74,3% aufhielten (allerdings mit einem Peak von 90,7% in 2008: 98 von 108 Isolaten). Auch bei den Resistenzhäufigkeiten gegen Glykopeptide kam es zu Anstiegen: von 16,2% auf 19,1% gegen Vancomycin und von 7,8% auf 11,2% gegen Teicoplanin bei *E.-faecium*-Isolaten aus dem stationären bzw. von 9,3% auf 19,8% gegen Vancomycin und von 4,1% auf 6,5% gegen Teicoplanin bei *E.-faecium*-Isolaten aus dem ambulanten Versorgungsbereich. Die schon recht hohe Vancomycin-Resistenzrate von 19,8% im ambulanten Bereich ist ein Hinweis darauf, dass Patienten bei ihrer

Entlassung aus dem Krankenhaus die VRE-Isolate mit in den ambulanten Bereich nahmen. Gleichzeitig verweisen auch diese deutlich höheren Prozentzahlen beim Vancomycin gegenüber Teicoplanin auf das vermehrte Auftreten *vanB*-positiver Isolate in beiden Bereichen. Bei einer erneuten Aufnahme solcher VRE-tragenden Patienten werden diese multiresistenten Erreger wieder mit in das Krankenhaus eingebracht. Gegen Linezolid besaßen die zwei Enterokokken-Spezies aus beiden Bereichen sehr niedrige Resistenzraten zwischen 0,1% und 1,1%.

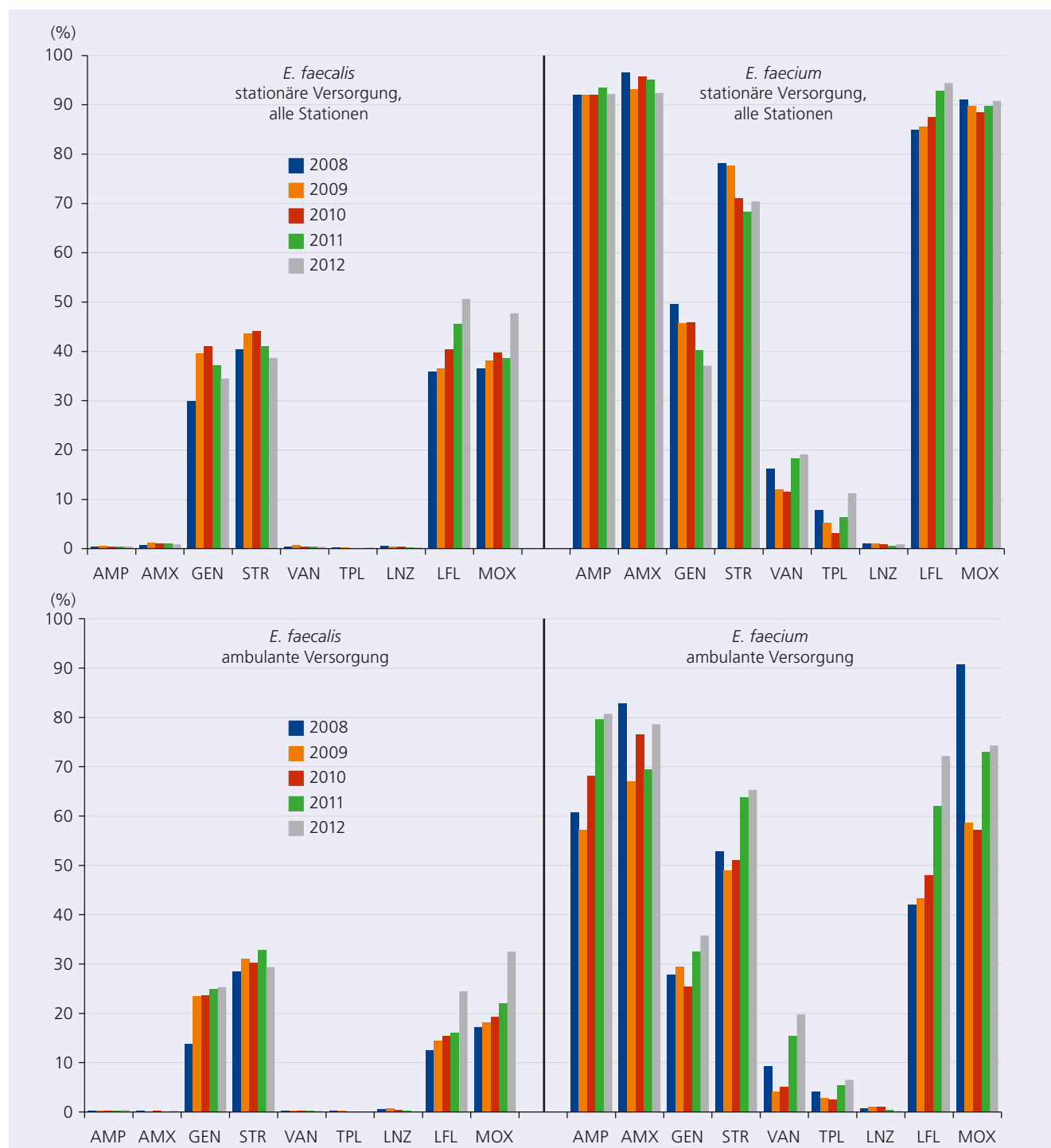


Abb. 4.1.3.3: Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* und *E. faecium* aus dem stationären (alle Stationen, oben) und ambulanten (unten) Versorgungsbereich in den Jahren 2008 bis 2012 (Quelle: Robert Koch-Institut, ARS, <http://ars.rki.de>¹⁷)

AMP, Ampicillin; AMX, Amoxicillin; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); STR, Streptomycin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; LNZ, Linezolid; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin. Eine Angabe der Anzahlen getesteter Isolate ist bei ARS schwer möglich, da in den vier Erfassungsjahren und bei jedem antibakteriellen Chemotherapeutikum unterschiedliche Anzahlen von Isolaten getestet wurden. Bei Interesse zu diesem Punkt kann in der Originalliteratur nachgelesen werden (Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>¹⁷)

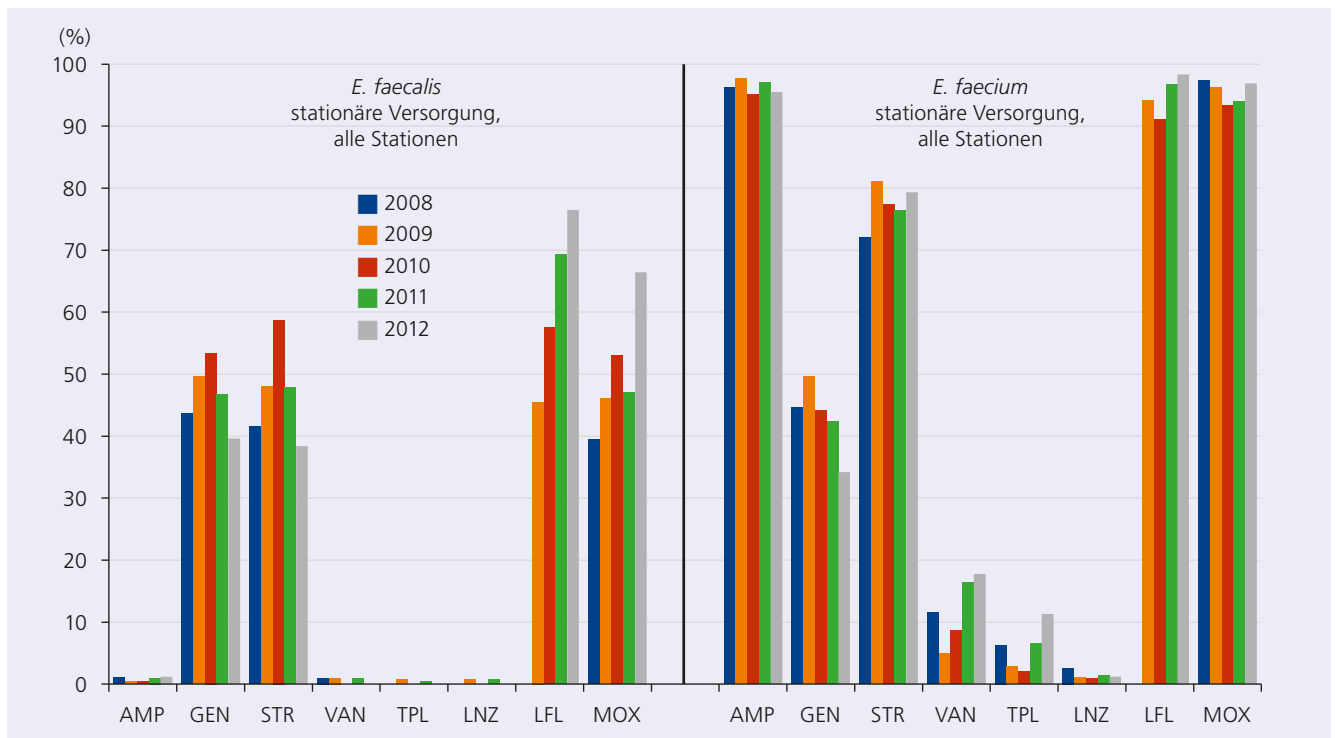


Abb. 4.1.3.4: Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus Blutkulturen stationärer Patienten im Zeitraum 2008 bis 2012 (Quelle: Robert Koch-Institut, ARS, <https://ars.rki.de>¹⁸)

AMP, Ampicillin; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); STR, Streptomycin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; LNZ, Linezolid; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin. Eine Angabe der Anzahlen getesteter Isolate ist bei ARS schwer möglich, da in den vier Erfassungsjahren und bei jedem antibakteriellen Chemotherapeutikum unterschiedliche Anzahlen von Isolaten getestet wurden. Bei Interesse zu diesem Punkt kann in der Originalliteratur nachgelesen werden (Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>¹⁸).

In Abb. 4.1.3.4 sind die jährlichen Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus Blutkulturen von Krankenhauspatienten in 2008 bis 2012 dargestellt. Bei *E. faecalis* aus Blutkulturen waren aufgrund äußerst geringer Resistenzraten in dieser Zeitspanne gegen Ampicillin (0,4–1,2%), Vancomycin (0,0–1,0%), Teicoplanin (0,0–0,7%) und Linezolid (0,0–0,8%) sowie bisher noch mäßiger Hochresistenzraten gegen die Aminoglykoside Gentamicin (43,6–53,4%) bzw. Streptomycin (41,6–58,7%) sehr gute bis befriedigende Möglichkeiten für Antibiotikatherapien vorhanden. Anders sah die Situation schon bei *E. faecium* aus: bedingt durch die nahezu vollständige Ampicillin-Resistenz (95,1–97,7%) entfiel bei fast allen *E.-faecium*-Isolaten die therapeutische Kombination mit Aminoglykosiden (kein synergistischer Therapieeffekt). Zusätzlich lagen die Hochresistenzhäufigkeiten gegen Gentamicin zwischen 34,2% und 49,7% und gegen Streptomycin deutlich höher (72,0–81,0%). Darüber hinaus wurden in 2012 Resistenzraten von 17,8% gegen Vancomycin und 11,3% gegen Teicoplanin dokumentiert; diese Zahlen und die, wenn auch (noch) niedrigen Resistenzraten gegen Linezolid (in 2012 bei 1,2%), verweisen auf die wenigen verbliebenen therapeutischen Möglichkeiten. Die genannten hohen Resistenzraten gegen Ampicillin und die Fluorchinolone Levofloxacin/Moxifloxacin deuten darauf hin, dass es sich auch hier mit hoher Wahrscheinlichkeit um ha-*E.-faecium*-Isolate handelt.

SARI

Die Ergebnisse des Projektes SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) hinsichtlich der Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus Intensivstationen von Krankenhäusern in Deutschland gegen klinisch bedeutsa-

me Antibiotika (ausgewertet nach DIN) in den Jahren 2004 bis 2011 sind in diesem Abschnitt dargestellt.¹⁹ Auch diese Daten verweisen auf die hohen Ampicillin-Resistenzraten bei *E. faecium* (Anstieg von 84,5% in 2004 auf 96,9% in 2011), im Gegensatz zu *E. faecalis* (Resistenzraten zwischen 0,2% und 2,7%). Ebenfalls waren bei *E. faecium* hohe Resistenzhäufigkeiten gegen Ciprofloxacin zu verzeichnen: Anstiege von 78,2% (2004) auf 92,1% (2010) bzw. 91,0% (2011). Bei *E. faecalis* fielen diese Resistenzraten gegen Fluorchinolone geringer aus. Die Glykopeptid-Resistenzraten von *E. faecalis* lagen bei ≤ 0,5% für Vancomycin und ≤ 0,3% für Teicoplanin; bei *E. faecium* stiegen sie im Zeitraum 2004 bis 2011 (jeweils über verschiedene Zwischenstufen) von 5,9% auf 18,1% für Vancomycin bzw. von 2,1% auf 10,8% für Teicoplanin. Die bei SARI für *E. faecium* ermittelten Resistenzen gegen Ampicillin und Ciprofloxacin (sowie bei VRE zusätzlich gegen Glykopeptide) deuten auch bei SARI auf die bereits zuvor schon erwähnte Verbreitung von ha-*E.-faecium*-Stämmen auf deutschen Intensivstationen hin. Weiterhin kam es bei *E. faecium* zu einem Rückgang der Resistenzrate gegen Quinupristin/Dalfopristin zwischen 2004 (4,7%) und 2009 (2,7%); in 2010 und 2011 lagen bei SARI keine Daten für diese Antibiotikakombination vor. Linezolid-resistente *E.-faecium*-Stämme traten zwischen 2004 und 2011 mit einer Häufigkeit von ≤ 0,4% auf (Abb. 4.1.3.5).

EARS-Net (früher EARSS)

In den europäischen EARS-Net-Überwachungsstudien (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network; früher: EARSS, European Antimicrobial Resistance Surveillance System) werden die Resistenzhäufigkeiten von klinisch bedeutsamen invasiven Bakterien gegen relevante Antibiotika erfasst,

so auch jene invasiver *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Stämme von Krankenhauspatienten der beteiligten Länder gegen Aminopenicilline (Ampicillin), Aminoglykoside (Gentamicin-Hochresistenz) und Glykopeptide (Vancomycin). Allerdings ist Deutschland – bezogen auf seine Bevölkerungszahl von 81,903 Millionen (Stand: 30. Juni 2012) – mit nur wenigen, zum Teil auch noch wechselnden teilnehmenden Laboren in EARS-Net vertreten, die nur bedingt die Resistenzsituationen

invasiver Erreger von Patienten in deutschen Krankenhäusern widerspiegeln (geringe Coverage).

Nach diesen Studien war in deutschen Krankenhäusern bei *E. faecium* eine deutliche Zunahme der Ampicillin-Resistenz zu beobachten, von 78% in 2003 auf 96% in 2011, wohingegen diese bei *E. faecalis* zumeist bei 1% der Isolate zu finden war (Tab. 4.1.3.1). Gentamicin-Hochresistenz wurde in 2011 bei

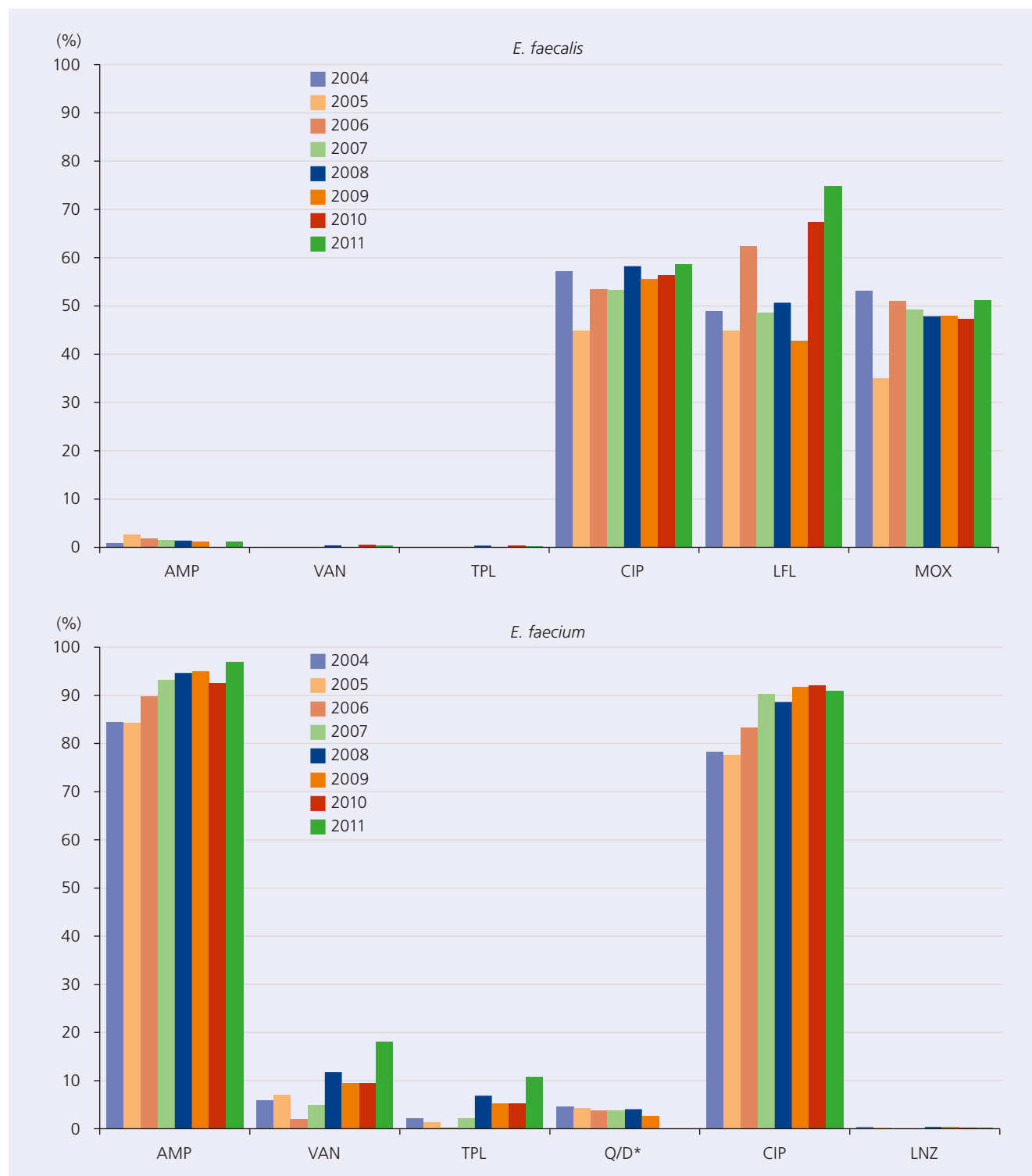


Abb. 4.1.3.5: Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* (oben) und *E. faecium* (unten) aus Intensivstationen deutscher Krankenhäuser im Rahmen des SARI-Projekts in den Jahren 2004 bis 2011 (Quelle: SARI-Projekt¹⁹)

In den einzelnen Jahren wurden zwischen 497 und 974 *E.-faecalis*- sowie zwischen 423 und 761 *E.-faecium*-Isolate nach DIN ausgewertet. AMP, Ampicillin; VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; CIP, Ciprofloxacin; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin; Q/D, Quinupistin/Dalfopristin (* in 2010 und 2011 erfolgte keine Testung von Q/D); LNZ, Linezolid

Tab. 4.1.3.1: Häufigkeiten resistenter (%) Enterokokken-Isolate von Patienten in deutschen Krankenhäusern, 2003–2011 (Quelle: ECDC Surveillance Report 2011: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2011²⁰)

Spezies und Antibiotikaklasse	2003 17/347 ^a	2004 22/606 ^a	2005 17/569 ^a	2006 16/529 ^a	2007 12/648 ^a	2008 13/451 ^a	2009 17/952 ^a	2010 16/1009 ^a	2011 17/1231 ^a
<i>E. faecalis</i>									
Aminopenicillin RI ^b	7	7	3	3	7	< 1	3	< 1	< 1
Gentamicin HR ^c	47	42	34	29	67	39	40	47	41
Vancomycin R	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<i>E. faecium</i>									
Aminopenicillin RI ^b	78	93	96	94	95	95	94	94	96
Gentamicin HR ^c	47	61	52	38	73	35	45	45	42
Vancomycin R	3	11	10	8	15	6	6	8	11

^a Anzahl beteiligter Laboratorien/Anzahl der untersuchten Enterokokken-Isolate; ^b Resistenz (R) und intermediäre Empfindlichkeit (I) zusammengefasst;

^c Gentamicin-Hochresistenz (HR)

E. faecalis mit 41% Häufigkeit registriert; in den Jahren davor lagen diese Werte zwischen 29% und 67%. Bei *E. faecium* waren 42% der Isolate in 2011 Gentamicin-hochresistent, allerdings mit Schwankungen zwischen 35% und 73% im Beobachtungszeitraum 2003–2011. *E. faecium* gilt nach wie vor als das Reservoir der Glykopeptid-Resistenz (Vancomycin) und war gekennzeichnet durch Anstiege in den Resistenzhäufigkeiten seit 2003 (3%), mit Spitzenwerten von 11%, 10%, 15% und erneut 11% in den Jahren 2004, 2005, 2007 und 2011; bei *E. faecalis* lagen die Vancomycin-Resistenzraten zwischen 2003 und 2011 jeweils unter 1% (Tab. 4.1.3.1). Hinsichtlich der Häufigkeiten des Auftretens und der Verbreitung von Vancomycin-resistenter *E. faecium* nehmen die deutschen Kliniken im europäischen Vergleich mittlerweile den 4. Platz ein (Abb. 4.1.3.6).

Sonstige Daten

Im Labor Dr. Limbach und Kollegen – Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Heidelberg werden halbjährlich Antibiotikaresistenzen klinisch bedeutsamer Infektionserreger erfasst, die auch bei Enterokokken einen hervorragenden Überblick über die jeweilige Resistenzsituation geben und somit als Frühwarnsystems für sich anbahnende Resistenzentwicklungen einzelner Antibiotika fungieren. Die hier dargestellten Glykopeptid-Resistenzraten (Vancomycin, Teicoplanin) bei *E. faecium* aus Krankenhäusern im Einzugsgebiet dieses Labors verweisen auf das Auftreten und die Verbreitung ha-*E. faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs ab dem 2. Halbjahr 2003 (Abb. 4.1.3.7). Im 2. Halbjahr 2011 waren von den *E. faecium*-Isolaten bereits 40% Vancomycin- und 10% Teicoplanin-resistent, allerdings wurden bei dieser Resisterfassung im Labor Dr. Limbach und Kollegen *alle E. faecium*-Stämme (und nicht nur invasive Isolate wie bei EARSS-Net) analysiert. Außerdem ist in dieser Abbildung der steigende Anteil von *E. faecium* an allen Enterokokken-Einsendungen dieses Labors in dem erfassten Zeitraum zu erkennen. Dieser Anteil nahm von 3,1% im 1. Halbjahr 2001 über verschiedene Zwischenstufen auf den derzeitigen Höchstwert von 16,6% im 2. Halbjahr 2010 zu und lag im 2. Halbjahr 2011 bei 15,2%. Gleichzeitig ist aus dieser Grafik die ab 2003 stark gestiegene Häufigkeit des Auftretens von Vancomycin-Resistenz bei moderater und teilweise sinkender Teicoplanin-Resistenzrate zu beobachten. Beide letztgenannten Punkte sind Folge der zunehmenden Verbreitung Hospital-assoziiierter, vor allem *vanB*-positiver *E. faecium*-Stämme in vielen deutschen Krankenhäusern.

Das in den Daten des Labors Dr. Limbach seit 2003/2004 zu beobachtende zunehmend häufigere Auftreten von VRE (VanA- und VanB-Isolate von *E. faecium*) in deutschen Krankenhäusern war auch in den Enterokokken-Einsendezahlen an das Robert Koch-Institut Wernigerode zu erkennen. In den Enterokokken-Einsendungen der Jahre vor 2003 traten *vanB*-positive *E. faecium*-Isolate sehr selten auf, jedoch waren sie – bezogen auf alle an das RKI Wernigerode in den beiden nachfolgend genannten Jahren eingesandten Enterokokkenisolate – in 2011 bereits mit 32,8% und in 2012 mit 40,0% Häufigkeit vertreten. Die in diesen Jahren eingesandten *vanA*-positiven *E. faecium*-Isolate waren mit Häufigkeiten von 43,3% (2011) bzw. 48,0% (2012) vertreten (Abb. 4.1.3.8).

Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika bei VanA bzw. VanB *E. faecium*-Isolaten der Einsendungen an das RKI Wernigerode

Die In-vitro-Resistenzhäufigkeiten der in den Jahren 2010, 2011 und 2012 an das im RKI Wernigerode angesiedelten NRZ für Staphylokokken und Enterokokken eingesandten *E. faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs gegen andere Antibiotika/Chemotherapeutika sind in Tab. 4.1.3.2 dargestellt. Die in der Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillonverdünnungstest ermittelten MHK-Werte der Stämme wurden anhand der entsprechenden klinischen MHK-Grenzwerte von EUCAST ausgewertet. Antibiotika, für die bei EUCAST keine klinischen MHK-Grenzwerte angegeben waren, wurden entsprechend der bei EUCAST ebenfalls angegebenen jeweiligen ECOFF-Werte analysiert.

Diese in Tab. 4.1.3.2 zusammengestellten Resistenzdaten zeigen, dass nur noch wenige Antibiotika zur Therapie von *E. faecium*-Infektionen bereitstehen. Ein Teil der *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E. faecium*-Stämme verfügt zusätzlich über Aminoglykosid-Hochresistenzen (Gentamicin oder/und Streptomycin, s. Tab. 4.1.3.2). In diesem Zusammenhang kommt es bei VanB-Stämmen offenbar zu einem „Sinken“ der Gentamicin-Hochresistenzhäufigkeit (42,5% → 11,6%) bei gleichzeitigem Ansteigen der Streptomycin-Hochresistenzhäufigkeit (46,6% → 67,7%) im Analysezeitraum 2010 bis 2012. Die schwankenden Raten an Gentamicin-Hochresistenzen sind voraussichtlich mit einer variablen Prävalenz bestimmter Stammvarianten assoziiert. So ist beispielsweise die VanB-Resistenz von *E. faecium* mit einem bestimmten Stamm assoziiert (MLST-ST192; *esp*- und *hyl*-positiv), der vergleichsweise selten Gentamicin-hochresistent ist: aus repräsentativer Sammlung von 57 *vanB*-positiven ST192-*E. faecium*-Isolaten

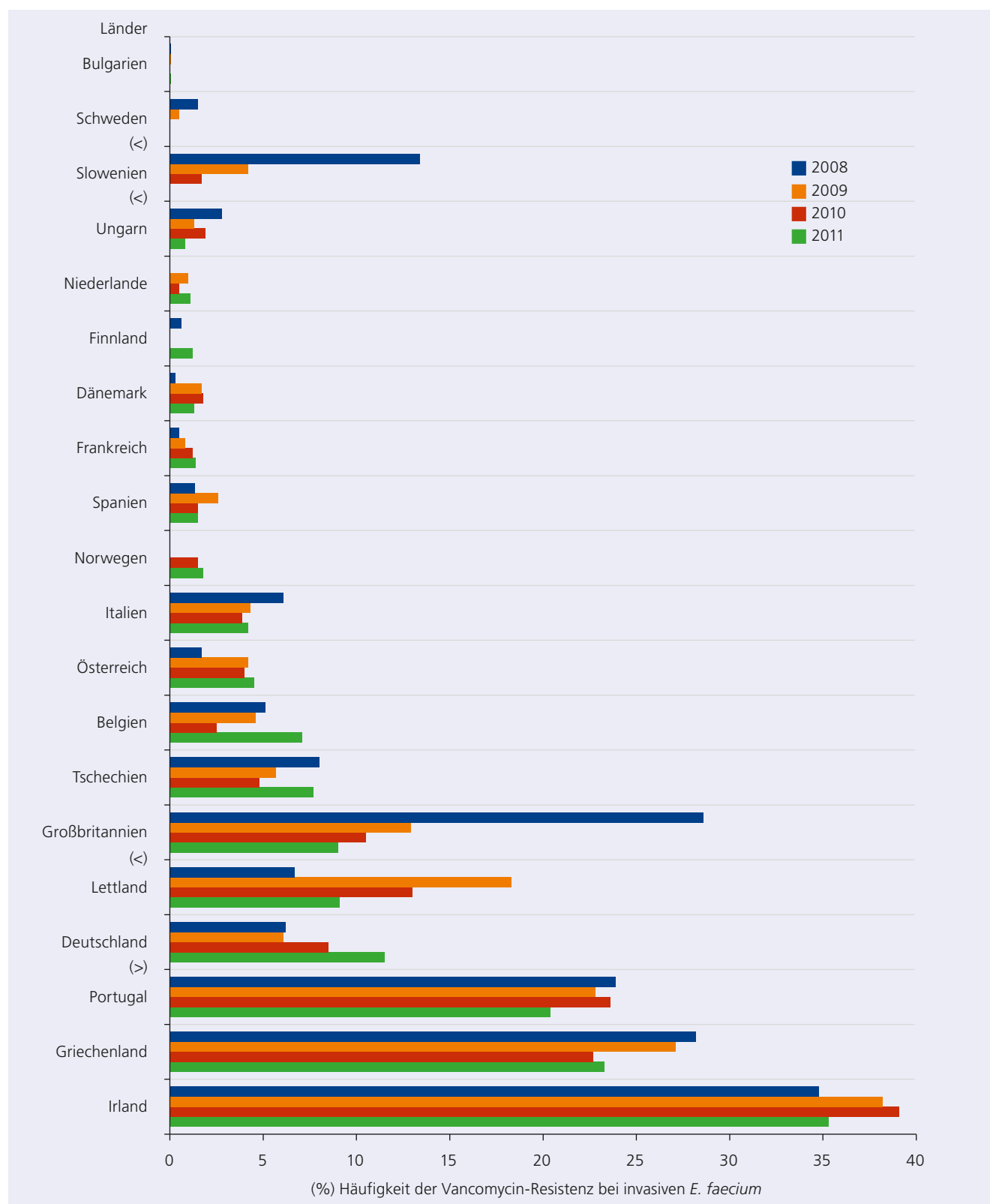


Abb. 4.1.3.6: EU/EEA-Ländervergleich 2008–2011 hinsichtlich der Trends in den Häufigkeiten des Auftretens von Vancomycin-Resistenz bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten (Quelle: ECDC Surveillance Report 2011: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2011²⁰)

Länder, die alle o.g. vier Jahre nicht berichteten (Slowakei) und Länder, die relevante Resistenzdaten nur für ≤ 19 Isolate/Jahr erstellten (Zypern, Estland, Island, Litauen, Luxemburg, Malta, Polen und Rumänien) wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Die Zeichen verweisen auf signifikante Trends (< Abnahme, > Zunahme) in den Gesamtresistenzraten gegen Vancomycin der in den vier Jahren berichtenden Laboratorien des betreffenden Landes.

waren 9 (15,8%) Gentamicin-hochresistent (unveröffentlichte Daten aus dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken). Bezüglich der Hochresistenzhäufigkeit gegen Gentamicin plus Streptomycin waren Unterschiede zwischen VanA- und VanB-Stämmen festzustellen. Während bei VanA-Stämmen im Zeitraum 2010 – 2012 Hochresistenzraten zwischen 31,1% und

41,0% ermittelt wurden, lagen sie bei VanB-Isolaten deutlich niedriger und mit sinkender Tendenz zwischen 13,0% und 8,1%. Günstig sieht die Resistenzsituation von *E.-faecium*-Isolaten auch gegen Quinupristin/Dalfopristin aus: sinkende Resistenzhäufigkeiten auf sehr niedrigem Niveau bei VanA-Isolaten (0,7% → 0,2%), und auch bei VanB-Stämmen (2010:

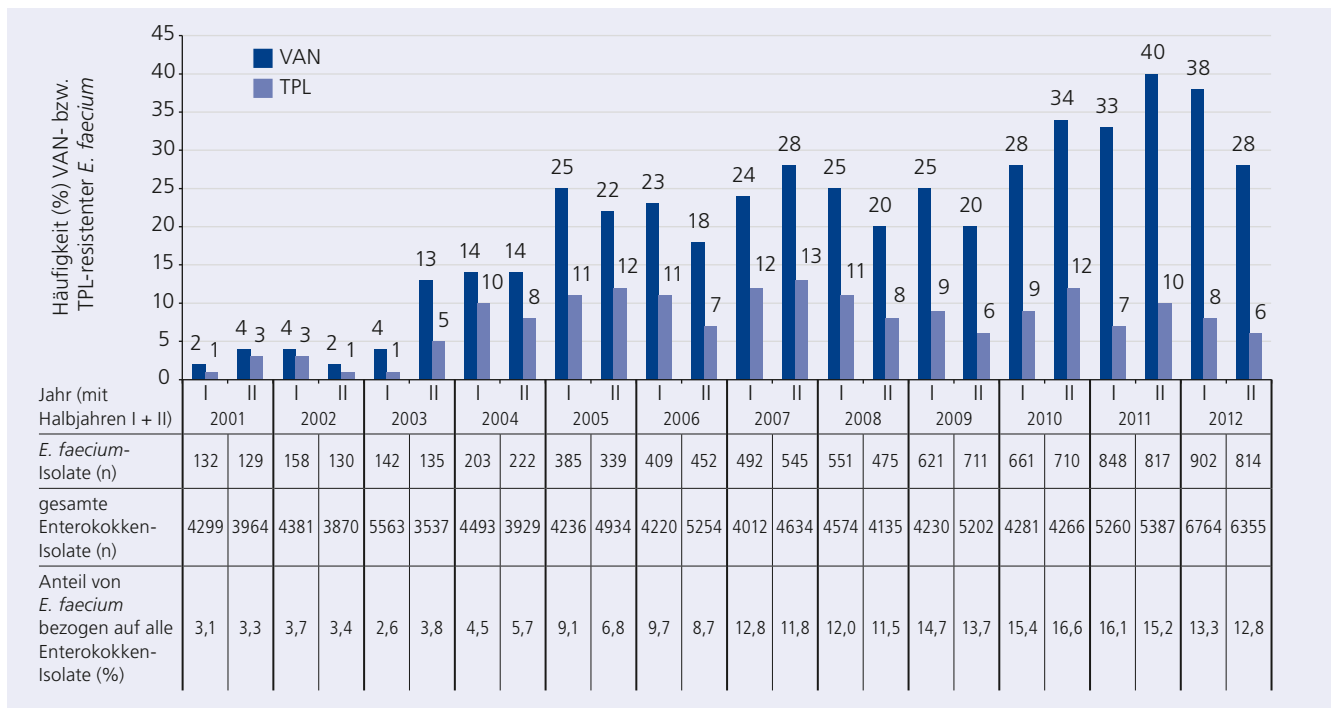


Abb. 4.1.3.7: Häufigkeiten (%) des Auftretens von Vancomycin- (dunkelblau) bzw. Teicoplanin-Resistenz (hellblau) in *E.-faecium*-Isolaten von Patienten aus südwestdeutschen Krankenhäusern im Zeitraum 1. Halbjahr 2001 bis 2. Halbjahr 2012 sowie Anteil der *E. faecium*-Isolate bezogen auf alle Enterokokkenstämme in dem jeweiligen Halbjahr (Quelle: Labor Dr. Limbach und Kollegen, MVZ Heidelberg)

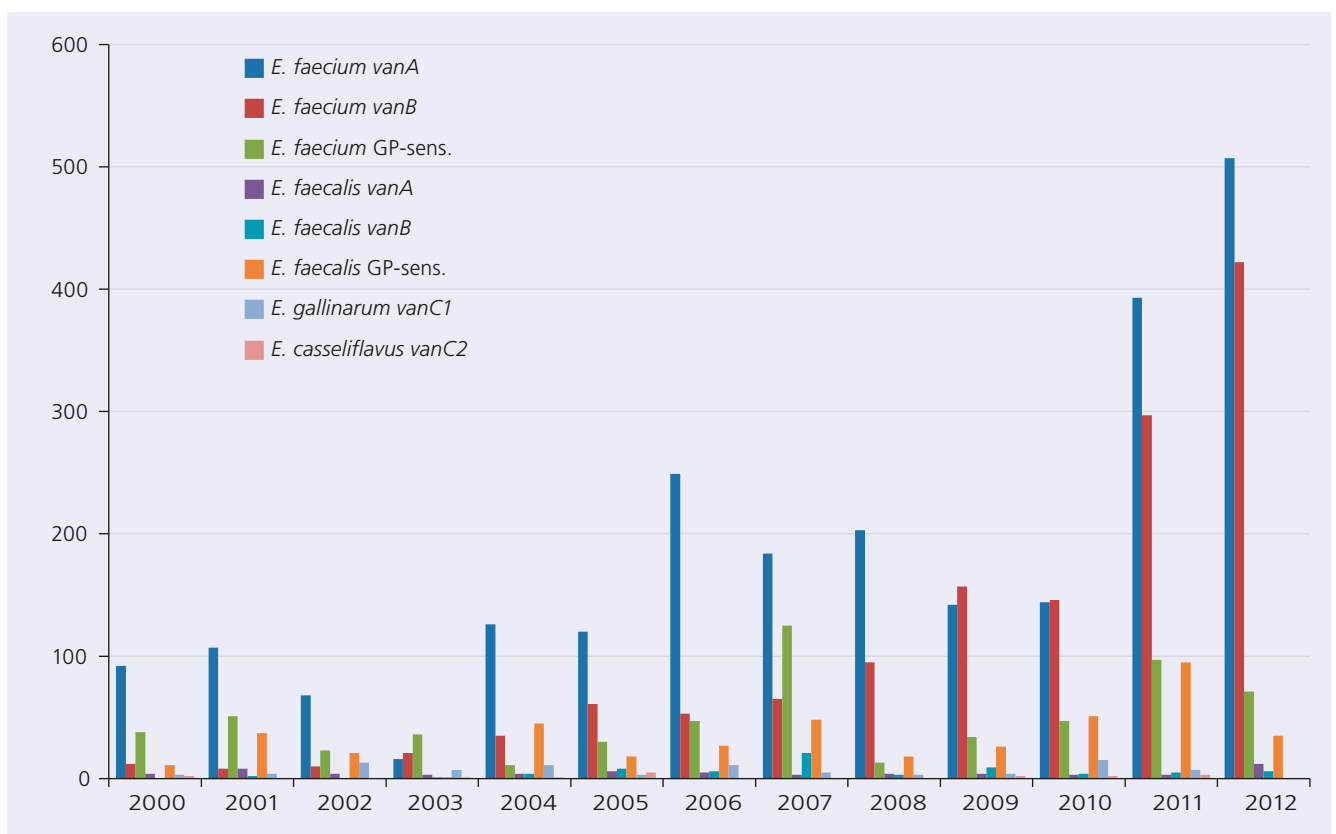


Abb. 4.1.3.8: Anzahl von Isolaten verschiedener Enterokokken-Spezies und Vancomycin-Resistenztypen, die aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten in Krankenhäusern isoliert und an das RKI Wernigerode in den Jahren 2000 bis 2012 eingesandt wurden (Quelle: RKI Wernigerode, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken); GP-sens., Glykopeptid-sensibel

1,4%, 2011: 8,2%; 2012: 1,1%). Gegen die anderen Reserveantibiotika Linezolid (bei VanA gesunken: 4,2% → 0,7%, bei VanB: 0,7% bis 1,7%) und Tigecyclin (bei VanA gesunken: 2,8% → 0,4%; bei VanB: 2010 bis 2012 keine Resistenzen) liegen damit derzeit noch sehr günstige Resistenzsituationen vor. Aufgrund erhöhter Mortalität in klinischen Studien ver-

sandte der Hersteller (Pfizer) im März 2011 einen Rote-Hand-Brief bezüglich aller Anwendungsgebiete von Tigecyclin. Darin wird betont, dass die Substanz ausschließlich zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen zugelassen ist. Somit ist Tigecyclin nur in seltenen Fällen indiziert. Das aus

Tab. 4.1.3.2: Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika/Chemotherapeutika der *E.-faecium*-Isolate des VanA- bzw. VanB-Typs, die 2010, 2011 und 2012 an das Robert Koch-Institut Wernigerode eingesandt wurden (Quelle: Robert Koch-Institut Wernigerode, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken).

Antibiotikum/Chemotherapeutikum	Resistenzhäufigkeit (%) ^a in <i>E.-faecium</i> -Isolaten des					
	VanA-Typs			VanB-Typs		
	2010 (n=144)	2011 (n=392)	2012 (n=453)	2010 (n=146)	2011 (n=292)	2012 (n=371)
Penicillin G ^b	99,3	99,5	99,8	100,0	99,7	100,0
Ampicillin ^a	100,0	100,0	99,8	100,0	99,7	100,0
Gentamicin (HR) ^a	56,9	66,1	60,5	42,5	18,8	11,6
Streptomycin (HR) ^a	48,6	45,7	57,4	46,6	41,8	67,7
Gentamicin (HR) ^a und Streptomycin (HR) ^a	34,0	31,1	41,0	13,0	8,6	8,1
Vancomycin ^a	100,0	100,0	100,0	98,6	99,3	95,1
Teicoplanin ^a	99,3	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Daptomycin ^b	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Quinupristin/Dalfopristin ^a	0,7	0,8	0,2	1,4	8,2	1,1
Clindamycin ^b	97,9	98,5	98,2	92,5	93,8	99,2
Erythromycin ^b	98,6	99,5	98,7	92,5	94,9	99,2
Ciprofloxacin ^b	98,6	99,5	100,0	100,0	98,6	100,0
Ciprofloxacin (HR) ^c	97,9	98,5	99,6	99,3	97,3	100,0
Moxifloxacin ^b	99,3	99,5	100,0	100,0	99,0	100,0
Linezolid ^a	4,2	3,9	0,7	0,7	1,7	1,1
Tetracyclin ^b	38,2	65,8	60,7	8,2	11,3	16,2
Tigecyclin ^a	2,8	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0
Rifampicin ^b	74,3	89,2	94,3	78,1	73,6	90,0
Trimethoprim/Sulfamethoxazol ^a	43,1	58,8	60,9	26,0	69,2	81,9
Chloramphenicol ^b	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

^a Die Auswertung der MHK-Werte erfolgte entsprechend der klinischen MHK-Grenzwerte von EUCAST (gültig ab 2013-02-11).

^b Wenn keine klinischen Grenzwerte bei EUCAST angegeben waren, wurde die Auswertung der MHK-Werte entsprechend der bei EUCAST ebenfalls angegebenen epidemiologischen Cut-Off (ECOFF)-Werte durchgeführt.

^c Bewertung der Ciprofloxacin-MHK-Werte hinsichtlich Ciprofloxacin-HR: >16 mg/l¹⁰

HR, Hochresistenz

epidemiologischen Gründen mitgetestete Chloramphenicol zeigt ebenfalls eine sehr günstige Resistenzsituation: entsprechend des bei EUCAST angegebenen ECOFF-Wertes des Wildtyps (≤ 32 mg/l) waren in 2010 bis 2012 weder bei den VanA-, noch bei den VanB-Isolaten Chloramphenicol-resistente *E.-faecium*-Stämme vorhanden. Hinsichtlich Rifampicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol waren bei beiden Van-Typen Anstiege in der Resistenzhäufigkeiten auf hohem Niveau festzustellen (Tab. 4.1.3.2).

Fazit

In den letzten 25 Jahren sind bei Enterokokken steigende Häufigkeiten „erworbener“ Resistenzen gegen verschiedene Antibiotika festzustellen. Dabei gibt es zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den beiden klinisch wichtigen Enterokokkenspezies *E. faecalis* und *E. faecium*, am besten ist dies bei den Resistenzhäufigkeiten von Ampicillin bzw. Glykopeptiden zu erkennen. Die für Enterokokken geeigneten „Reserveantibiotika“ Quinupristin/Dalfopristin (nur bei *E. faecium*), Linezolid, Tigecyclin und offenbar auch Daptomycin zeichnen sich durch eine hervorragende Wirksamkeit gegen diese Bakterien aus. Resistenzen gegen diese Antibiotika sind bei den betreffenden Enterokokken-Isolaten der Krankenhauspatienten bisher nur selten festzustellen, auch wenn sie gelegentlich nach relativ kurzer Therapiedauer in vivo auftreten können (z.B. bei *E. faecium* und Linezolid).

Die hier hinsichtlich ihrer Antibiotikaresistenzhäufigkeiten analysierten Virulenzmarker-tragenden multiresistenten ha-*E.-faecium*-Isolate (mit und ohne Vancomycin-Resistenz bzw. mit Resistenzen gegen oben genannten „Reserveantibiotika“) sollten aus krankenhaushygienischer Sicht frühzeitig erkannt, epidemiologisch bedeutsame Isolate genotypisiert (*Sma*I-Makrorestriktionsanalyse) und ihre Verbreitung auf weitere Krankenhauspatienten beim ersten Auftreten durch begleitende antiepidemische Maßnahmen eingedämmt werden. Diese Aktivitäten sind auch wichtig, um eine weitere Ausbreitung der Multi- und Vancomycin-Resistenz innerhalb von *E. faecium* (inklusive Ausbrüche von Infektionen durch VRE) sowie auf *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* oder andere klinisch bedeutsame Gram-positive Bakterien zu vermeiden. Von entscheidender Bedeutung ist dabei auch ein kritischer Einsatz von Antibiotika mit fehlender Wirksamkeit gegen Enterokokken und von Glykopeptiden.

► I. Klare, C. Wendt, G. Werner
Reviewer: J. Hübner

1. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology, and virulence of *Enterococcus*. Microbiology 2009;155:1749–57.
2. Waar K, van der Mei HC, Harmsen HJ, Degener JE, et al. Adhesion to bile drain materials and physicochemical surface properties of *Enterococcus faecalis* strains grown in the presence of bile. Appl Environ Microbiol 2002;68:3855–8.
3. Presken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA für die Studiengruppe PEG-Resistenzstudie: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen

- Raum. Berichte der Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1998/2001/2004/2007/2010 (Online: http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm).
4. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, et al. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4217–9.
 5. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, et al. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German ICU patient. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1182–3.
 6. Willems RJ, Top J, van Schaik W, Leavis H, et al. Restricted gene flow among hospital subpopulations of *Enterococcus faecium*. *MBio* 2012;3:1–10.
 7. Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheul M, et al. Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet* 2001;357:853–5.
 8. Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, et al. A potential virulence gene, *hylEfm*, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis* 2003;187:508–12.
 9. Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, et al. IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis* 2011;11:80.
 10. Werner G, Fleige C, Ewert B, Laverde-Gomez JA, et al. High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:119–25.
 11. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, MIC distributions: Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.
 12. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Clinical breakpoints bacteria (version 3.1) – Valid from 2013-02-11.
 13. DIN – Deutsches Institut für Normung e. V. (2004) DIN 58940-8: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 8: Mikrodilution. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, Beuth-Verlag Berlin, Wien, Zürich, S 342–353.
 14. DIN – Deutsches Institut für Normung e. V. (2004) DIN 58940-4: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration, Beiblatt 1: MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, Beuth-Verlag Berlin, Wien, Zürich, S 307–323.
 15. CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute (2012) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-second informational supplement, M100-S22 (Vol.32, No.3).
 16. CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute (2012) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard – Ninth edition.
 17. ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland), Datenbank: Resistenzübersicht *E. faecium*, *E. faecalis*; stationärer u. ambulanter Bereich, 2008–2011 (<https://ars.rki.de/>).
 18. ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland), Datenbank: Resistenzübersicht *E. faecium*, *E. faecalis*; Blutkulturen, 2008–2011 (<https://ars.rki.de/>).
 19. SARI, Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen, 2004–2011; www.nrz-hygiene.de/surveillance/sari/.
 20. ECDC Surveillance Report 2011: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2011; Surveillance reports - 16 Nov 2012; <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>.

4.1.4 *Haemophilus influenzae*/

Moraxella catarrhalis

4.1.4.1 *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae ist ein häufig isolierter Erreger von Infektionen des Respirationstraktes, kann aber auch Otitis media, schwere Weichteilinfektionen, Meningitis und Sepsis verursachen. Besonders gefürchtete Infektionen sind Epiglottitis bei Kleinkindern, die lebensbedrohlich verlaufen können, sowie Meningitis und Sepsis. Der wichtigste Virulenzfaktor ist die Kapsel aus Polyribophosphat, die einen Schutz vor Komplement und Phagozytose bietet. Invasive und systemische Infektionen wurden in der Vergangenheit zumeist von Stämmen des Kapseltyps b (Hib) verursacht. Schwere Erkrankungen durch *H. influenzae* treten aufgrund eines Mangels an Antikörpern gegen die Kapselantigene vor allem bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren auf. Deshalb wird die Impfung mit Hib-Impfstoff im ersten und zweiten Lebensjahr empfohlen. *H.-influenzae*-Infektionen bei Erwachsenen treten meist als Komplikation bestehender Grundkrankheiten oder bei Abwehrschwäche auf. Seit Einführung der Hib-Impfung hat die Erkrankung bei Kindern deutlich abgenommen. Hingegen ist seit einigen Jahren eine leichte Zunahme invasiver *H.-influenzae*-Infektionen bei älteren Menschen zu beobachten.¹ Sie werden vor allem durch unkapselte Stämme verursacht. Häufigstes Krankheitsbild ist die akute Exazerbation bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Auch als Pneumonieerreger ist *H. influenzae* verbreitet. Bei den ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) macht *H. influenzae* 5–10% der nachweisbaren Erreger aus.²

Für die Therapie werden primär β -Lactamantibiotika empfohlen. Bei schweren Infektionen sind Cephalosporine der Gruppe 3 gemäß der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon) indiziert. Die Oralcephalosporine Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor (Gruppe 1) besitzen keine ausreichende Aktivität und die MHK-Werte von Cefuroxim liegen bei Verwendung der Grenzwerte für Cefuroximaxetil überwiegend im intermediären Bereich. Demgegenüber sind die Oralcephalosporine der Gruppe 3 (Cefixim, Cefpodoximproxetil, Cefditaben) gegen *H. influenzae* wirksam. Als Alternativen stehen Doxycyclin und Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) zur Verfügung. Die In-vitro-Aktivität der Makrolide ist gegen *H. influenzae* unzureichend. Die klinische Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Am weitesten verbreitet ist die Resistenz gegen Aminopenicilline. Sie wird meist durch β -Lactamasen verursacht. β -Lactamase-bildende Stämme sind weltweit verbreitet. In einer internationalen Surveillance-Studie mit fast 15.000 Isolaten aus dem Zeitraum 1999–2003 waren im Mittel 15% β -Lactamase-Bildner (vorwiegend TEM-1).³ Bei den 1.711 Isolaten aus deutschen Laboren lag in 6% der Fälle β -Lactamase-Bildung vor. Die verfügbaren β -Lactamase-Inhibitoren erfassen in Kombination mit Aminopenicillinen auch β -Lactamase-bildende Stämme.

Im Fall von β -Lactamase-negativen Ampicillin-resistenten Stämmen (BLNAR) ist die Resistenz auf Veränderungen der

Penicillin-Bindeproteine (PBP) 3A und 3B zurückzuführen. Die Zahl der Berichte über die Verbreitung von BLNAR hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 wurde die Antibiotikaempfindlichkeit bei 230 Erregerisolaten aus dem ambulanten Bereich, die in dem Zeitraum Oktober bis Dezember in 25 über Deutschland verteilten Laboratorien gesammelt worden waren, bestimmt. Die überwiegende Zahl der Stämme (90%) stammte von Patienten mit Atemwegsinfektionen und Infektionen des HNO-Bereiches. In 19 Fällen wurden die Isolate aus Augenabstrichen kultiviert. Insgesamt wurden 29 Stämme (12,6%) als Amoxicillin-resistent bewertet, wohingegen alle Isolate gegenüber der Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure sensibel waren, was auf β -Lactamase-Bildung als primäre Ursache der Amoxicillin-Resistenz schließen lässt. Besonders häufig fanden sich Amoxicillin-resistente Stämme in der Gruppe der < 5-Jährigen, die mit 18,8% mehr als doppelt so hoch war wie bei den Isolaten von den übrigen Patienten (9,0%). Jeweils 100%-ige Sensibilität fand sich für die Cephalosporine der Gruppe 3, Doxycyclin und die Fluorchinolone (Abb. 4.1.4.1.1). Ein Stamm wurde als Cefuroxim-resistent eingestuft (MHK 4 mg/l). Demgegenüber erreichte das Resistenzniveau bei Cotrimoxazol nahezu 30%. Erwartungsgemäß fielen die MHK-Werte der Makrolide überwiegend in den intermediär sensiblen und die von Cefaclor in den resistenten Bereich.⁴

In einer deutschlandweiten Studie mit 290 Bakterienstämmen, die im Winter 2007 von Patienten mit respiratorischen oder HNO-Infektionen aus dem ambulanten Bereich isoliert worden waren, betrug der Anteil Amoxicillin-resistenter Stämme an allen Isolaten 15,2% (Abb. 4.1.4.1.1).⁵ Davon zeigte die Hälfte der resistenten Isolate den BLNAR-Phänotyp. Im Rahmen von G-TEST (siehe Kapitel 4.1.5.1) wurde die Empfindlichkeit von mehr als 600 Isolaten aus den Jahren 2005, 2007

und 2009 gegen Amoxicillin/Clavulansäure und Doxycyclin geprüft. Hier wurden 87% der Stämme aus Atemwegsmaterial und 11% aus Wundabstrichen angezüchtet. In fünf Fällen handelte es sich um Blutkulturisolate. Der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure lag bei 3,2%, 5,3% bzw. 1,9%. Eine Resistenz gegen Fluorchinolone wurde nicht beobachtet; zwei Stämme aus dem Jahr 2007 waren Doxycyclin-resistent (Abb. 4.1.4.1.1).⁶ Die Blutkulturisolate zeigten keine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin oder Fluorchinolone.

Veränderte epidemiologische Situation für invasive Infektionen in Deutschland

Seit 2008 untersucht das Konsiliarlabor für *Haemophilus influenzae* (KLHi) am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg im Auftrag des Robert Koch-Instituts Isolate invasiver Erkrankungsfälle durch *H. influenzae*, die nach §7 IfSG an die Gesundheitsbehörden meldepflichtig sind. Als invasiv werden in diesem Kontext Isolate aus Blut oder Liquor verstanden. Die Serotypisierungsbefunde werden den zuständigen Gesundheitsämtern übermittelt. Die Einsenderate betrug 2008 41% der gesetzlich erfassten invasiven *H.-influenzae*-Infektionen, die die Referenzdefinition des Robert Koch-Instituts erfüllen (SurvStat@RKI, Datenstand 5.12.2012) und konnte in den Folgejahren kontinuierlich auf 86% im Jahr 2011 verbessert werden.

Die überwiegende Mehrheit der untersuchten invasiven Isolate stellten unkapselte, sog. nicht typisierbare *H. influenzae* (NTHi) dar (insgesamt 75% für den gesamten Untersuchungszeitraum). Der häufigste Kapseltyp war Serotyp f (16%), während der vor Einführung der Impfung am weitesten verbreitete *H. influenzae* Serotyp b (Hib) nur in 6% gefunden wurde.

Eine Ampicillin-Resistenz konnte bei 65 von insgesamt 535 (12%) getesteten invasiven Isolaten erfasst werden; davon

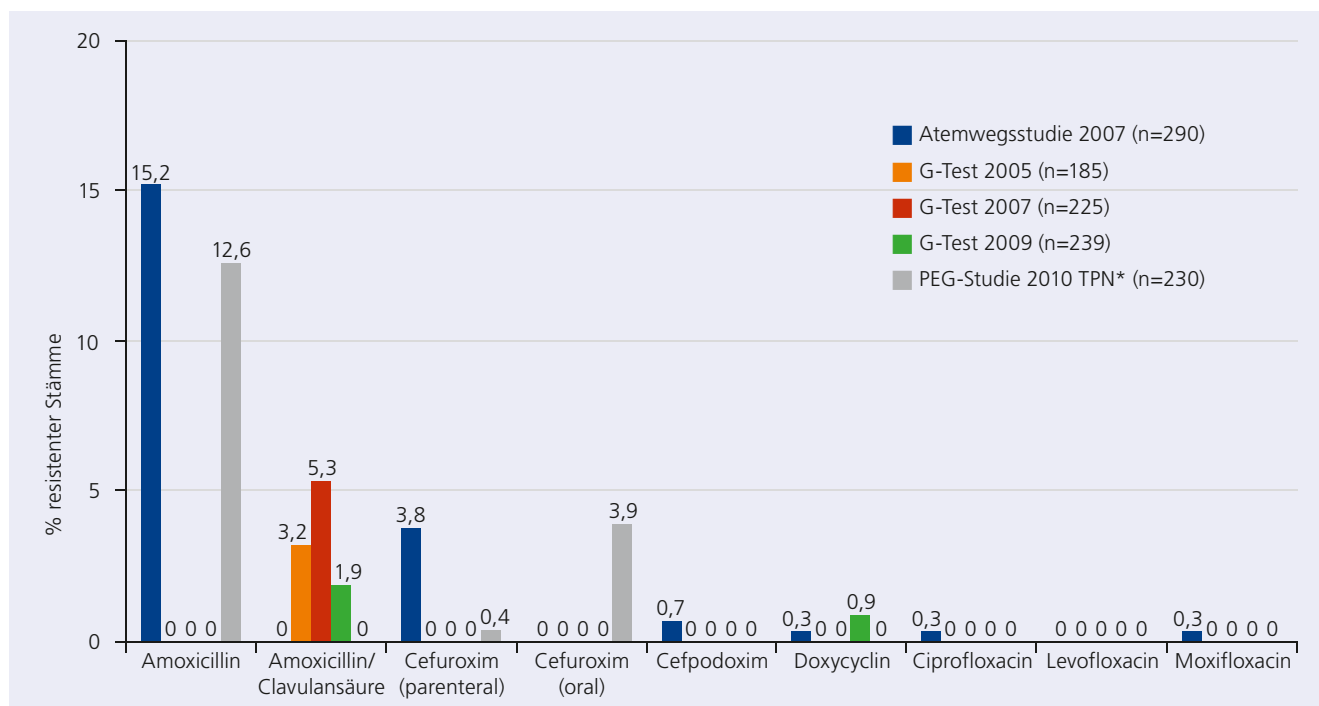


Abb. 4.1.4.1.1: Resistenz von *H.-influenzae*-Isolaten (EUCAST-Grenzwerte). Die Differenz in der Häufigkeit der Stämme mit Resistenz gegen Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) resultiert aus den unterschiedlichen Grenzwerten, die für Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) festgelegt wurden.

*TPN, Teilprojekt niedergelassener Bereich

war bei 55 Isolaten (10%) eine β -Lactamase-Produktion nachweisbar. Bei 10 Isolaten (2%) ist von einer β -Lactamase-negativen Ampicillin-Resistenz (BLNAR) auszugehen. Für die Jahre 2008–2011 zeigt sich insgesamt ein gleichbleibender Anteil an Ampicillin-resistenten invasiven Isolaten mit einer sehr geringen Anzahl an BLNAR (Lâm et al., Manuskript in Vorbereitung).

Fazit

Für die gezielte Therapie einer behandlungspflichtigen *H.-influenzae*-Infektion des Respirationstraktes oder des HNO-Bereiches ist meist Amoxicillin ausreichend. Bei Nachweis von β -Lactamase-bildenden Stämmen empfiehlt sich die Behandlung mit einem Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor. Mittel der Wahl zur Therapie der Meningitis sind unverändert Ceftriaxon und Cefotaxim.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, E. Straube, U. Vogel, T.T. Lâm
Reviewer: R. Berner

4.1.4.2 *Moraxella catarrhalis*

Moraxella catarrhalis ist hauptsächlich ein Erreger von Infektionen des oberen Respirationstraktes, vor allem der Otitis media, der Konjunktividen sowie eitriger Lokalinfektionen. Bei der Otitis media gilt er nach *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* als der dritthäufigste Erreger. Weiterhin kann *M. catarrhalis* Infektionen des unteren Respirationstraktes, besonders bei Patienten mit Vorschädigungen wie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, sowie Sepsis und Endokarditis verursachen. Obwohl *M. catarrhalis* nur selten als Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie identifiziert wird, kommt er bei 10–25% dieser Patienten als Besiedler des oberen Respirationstraktes vor.¹ Seine pathogene Bedeutung bei Mischinfektionen ist noch unklar.

Nahezu alle Stämme bilden β -Lactamase, sodass ungeschützte Penicilline für die Therapie nicht geeignet sind. Kombinationspräparate von Aminopenicillinen (Ampicillin, Amoxicillin) mit β -Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam) sind jedoch in der Regel gut wirksam. Die Oralcephalosporine Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor (Gruppe 1 gemäß der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie) sind nicht ausreichend wirksam. Die MHK-Werte von Cefuroxim (Gruppe 2) liegen, bei Verwendung der Grenzwerte für Cefuroximaxetil, überwiegend im intermediären Bereich. Gut wirksam sind demgegenüber oral applizierbare Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefixim, Cefpodoximproxetil, Ceftibuten) sowie Cotrimoxazol, Doxycyclin und die Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 wurde die Antibiotikaempfindlichkeit bei 229 Erregerisolaten, die in dem Zeitraum Oktober bis Dezember in 25 über Deutschland verteilten Laboratorien gesammelt worden waren, bestimmt.

1. Vogel U, Elias J, Claus H. Invasive Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae* im Jahr 2008. Robert Koch-Institut Epidemiol Bull 2009 (Nr. 35):357–8.
2. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:127–35.
3. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, et al. Global distribution of TEM-1 and ROB-1 β -lactamases in *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2005;56:773–6.
4. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenz-situation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
5. Kresken M, Brauers J, Körber-Irrgang B. Resistance among isolates of *Haemophilus influenzae* to orally administered β -lactams and fluoroquinolones: results of a nationwide surveillance study in Germany, winter 2007. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, April 2008, Poster 2054. Clin Microbiol Infect 2008;13:604–5.
6. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multi-drug-resistant pathogens, in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1095–103.

Mehr als 98% der Stämme erwiesen sich als β -Lactamase-Bildner, die jedoch zu 100% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sowie Cefixim und Cefuroxim sensibel waren. Die MHK-Werte von Cotrimoxazol und Erythromycin lagen größtenteils im intermediären Bereich, Stämme mit einer Resistenz gegen neuere Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Doxycyclin oder Fluorchinolone wurden nicht gefunden.²

Ursache der Penicillin-Resistenz ist die Bildung einer β -Lactamase vom Typ BRO. Man unterscheidet BRO-1 und BRO-2. Bei ca. 95% der β -Lactamase-bildenden Isolate wurde BRO-1 nachgewiesen.³

Fazit

Für die gezielte Therapie einer behandlungspflichtigen *M.-catarrhalis*-Infektion des Respirationstraktes oder des HNO-Bereiches empfiehlt sich ein Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor. Alternativ kommen Oralcephalosporine der Gruppe 3 sowie für Patienten im Kindesalter neuere Makrolide und für Patienten im Erwachsenenalter Doxycyclin oder Fluorchinolone in Betracht.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, E. Straube
Reviewer: R. Berner

1. Sy MG, Robinson JL. Community-acquired *Moraxella catarrhalis* pneumonia in previously healthy children. Pediatr Pulmonol 2010;45:674–8.
2. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenz-situation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
3. Khan MA, Northwood JB, Levy F, Verhaegh SJ, et al. *bro* β -lactamase and antibiotic resistances in a global cross-sectional study of *Moraxella catarrhalis* from children and adults. J Antimicrob Chemother 2010;65:91–7.

4.1.5 *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae*

4.1.5.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli-Bakterien sind Bestandteil der physiologischen Darmflora, können aber auch, abhängig von der Ausstattung mit Virulenzmerkmalen, als Infektionserreger in Erscheinung treten. Sie sind als Erreger sowohl von Magen-Darm-Erkrankungen als auch von extraintestinalen Infektionen (EXPEC) bekannt. Besonders häufig werden Harnwegsinfektionen durch uropathogene *E. coli* (UPEC) hervorgerufen. Daneben ist *E. coli* Verursacher von Beatmungspneumonien und Sepsis, seltener von ambulant erworbenen Pneumonien. Sepsisverursachende Stämme (SEPEC), die auch durch eine Beatmungspneumonie erworben werden können, machen etwa 25% der Erreger von bakteriämisch verlaufenden Infektionen aus.¹ Weitere durch *E. coli* verursachte extraintestinale Infektionen sind Wundinfektionen, insbesondere im Zusammenhang mit abdominalen Eingriffen, und Meningitis (MENEC). Entsprechend der Ausstattung mit bestimmten Adhäsinen, Invasinen und Toxinen kann *E. coli* auch verschiedene intestinale Erkrankungen verursachen. Hierbei unterscheidet man enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) und enteroaggregative *E. coli* (EAEC). Die diesem Bericht zugrunde liegenden Resistenzdaten stammen vorwiegend von Urin- und Blutkulturisolaten.

ca. 35% auf nahezu 60%. Ebenso nahm die Resistenzhäufigkeit gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zunächst stetig zu (von 22,7% im Jahr 1995 auf 34,4% im Jahr 2007), während jedoch nach 2007 ein geringfügiger Rückgang resistenter Stämme zu beobachten war (Abb. 4.1.5.1.1).^{2,3}

Zur Evaluierung der Resistenzentwicklung bei den Fluorchinolonen wurden die Empfindlichkeitsdaten für Ciprofloxacin analysiert. Der Anteil der resistenten Stämme an allen Isolaten stieg um mehr als 25%-Punkte und zwar von 5,5% in 1995 auf 32,1% in 2010 (Abb. 4.1.5.1.1). Auffällig ist die unterschiedliche Dynamik der Resistenzzunahme bei den Isolaten

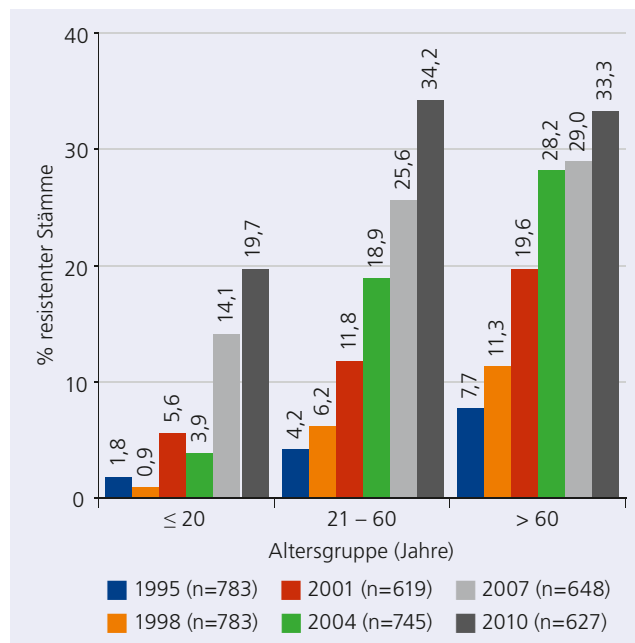


Abbildung 4.1.5.1.2: Prozentuale Anteile Ciprofloxacin-resistenter Stämme von *E. coli* aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Im dem Zeitraum zwischen 1995 und 2010 stieg der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegenüber Ampicillin an den Isolaten aus dem stationären Bereich (Hospitalbereich) von

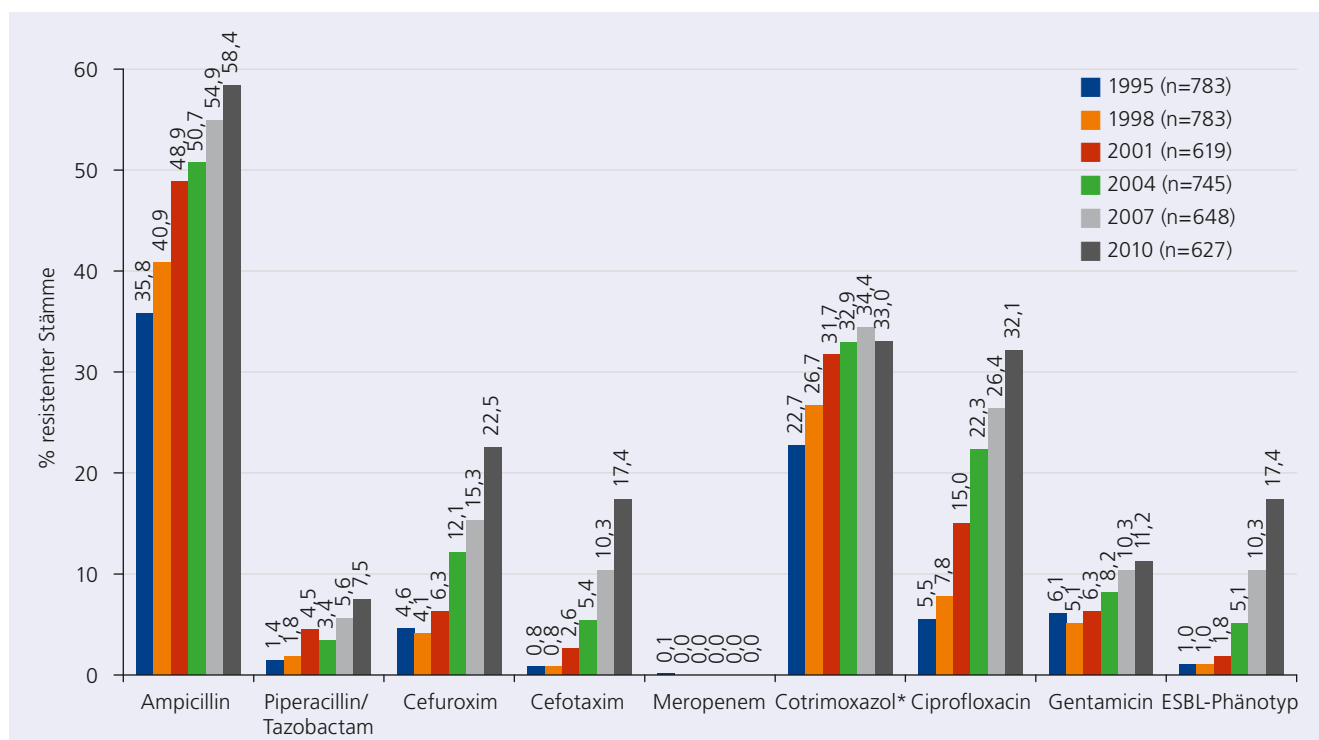


Abbildung 4.1.5.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

von Patienten verschiedener Altersgruppen (Abb. 4.1.5.1.2). Im Zeitraum zwischen 1995 und 2004 stieg der Anteil der resistenten Stämme an den Isolaten der über 60-Jährigen um ca. 20%-Punkte, während sich das Resistenzniveau bei den Isolaten der unter 21-Jährigen kaum geändert hatte. Danach war bei den Isolaten der älteren Patienten ein geringer und bei den Isolaten der jugendlichen Patienten ein starker Anstieg der Resistenzhäufigkeit zu beobachten. Der höhere Anteil resistenter Stämme bei älteren Patienten war bisher mit der über die Jahre kumulierten Einnahme von Fluorchinolonen erklärt worden. Möglicherweise hängt die beobachtete Resistenzdynamik aber mit unterschiedlichen Krankheitsbildern in den verschiedenen Altersgruppen zusammen.

Die starke Ausbreitung der Resistenz gegen Fluorchinolone bei den Isolaten der unter 21-Jährigen geht sehr wahrscheinlich auf die Zunahme von Infektionen durch Stämme mit dem Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Phänotyp und gleichzeitig vorliegender Fluorchinolon-Resistenz zurück (Abb. 4.1.5.1.3). War die Rate der Fluorchinolon-Resistenz zunächst

dem Lebensalter und dem damit verbundenen Ausmaß der Antibiotikaexposition proportional, sind die Stämme mit kombinierter Resistenz seit 2007 auch bei jugendlichen Patienten angekommen.

Zum Nachweis des ESBL-Phänotyps wurde die Empfindlichkeit von Isolaten mit Cefotaxim- oder Ceftazidim-MHK-Werten von > 1 mg/l gegenüber Cefotaxim $\pm$ Clavulansäure und Ceftazidim $\pm$ Clavulansäure entsprechend den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) getestet.⁴

Insgesamt stieg zwischen 1995 und 2010 der Anteil der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp an allen *E.-coli*-Isolaten im Hospitalbereich von 1% auf 17,4%. Zeitgleich war ein Anstieg der Resistenz gegenüber Cefuroxim und Cefotaxim von $< 5\%$ auf 22,5% bzw. $< 1\%$ auf 17,4% zu beobachten. Demgegenüber zeigten die Carbapeneme (z.B. Meropenem) unverändert hohe Empfindlichkeitsraten von über 99% (Abb. 4.1.5.1.1). Die Resistenzhäufigkeit gegenüber der Kombination Piperacillin/Tazobactam stieg im Beobachtungszeitraum von 1,4% auf 7,5% und die Resistenzhäufigkeit gegenüber Gentamicin von 6,1% auf 11,2%. Dabei kann Ko-Selektion als Ursache für den Anstieg der Gentamicin-Resistenz vermutet werden, da der Verbrauch an Aminoglykosiden in den letzten beiden Jahrzehnten stark zurückgegangen ist.

Das wahre Gefahrenpotential, das von resistenten Stämmen ausgeht, wird deutlich, wenn man nicht nur die Häufigkeiten der Resistenz gegenüber einzelnen Substanzen, sondern den Anteil von Stämmen mit Mehrfachresistenz betrachtet. Bei der Auswertung der Resistenzmuster von fünf ausgewählten Antibiotika (Ampicillin, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Gentamicin) zeigte sich eine Abnahme des Anteils der Stämme, die gegen alle fünf Substanzen sensibel waren, von 56,4% im Jahr 1995 auf 37,5% im Jahr 2010. Umgekehrt stieg der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen drei oder mehr Wirkstoffe von 7,0% (1995) auf 29,5% (2010), während der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen alle fünf Antibiotika von 0,4% auf 5,3% zunahm (Abb. 4.1.5.1.4). Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN gemäß der KRINKO-Definition⁵ an allen Isolaten erhöhte sich von 0,5% im Jahr 1995 auf 14,4% im Jahr 2010. Im Jahr 2010 wurde jedoch kein Stamm als 4MRGN bewertet.

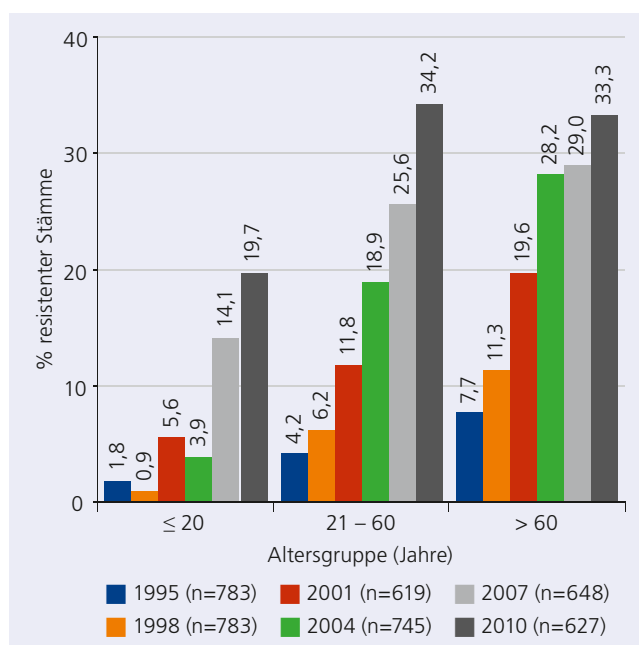


Abbildung 4.1.5.1.3: Prozentuale Anteile von *E.-coli*-Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

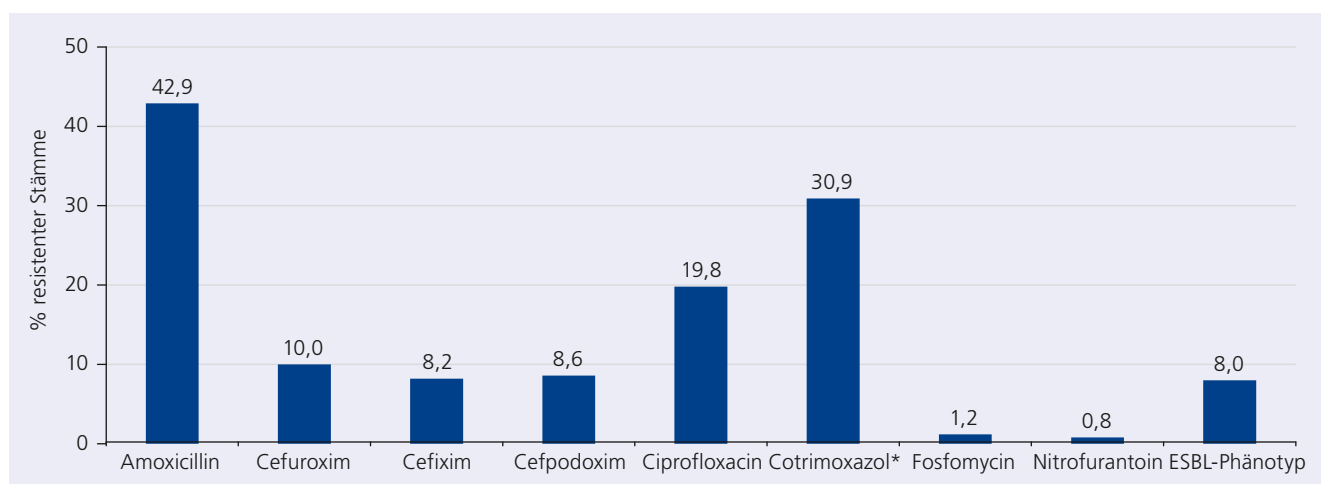


Abbildung 4.1.5.1.4: Prozentuale Anteile resistenter Urinisolat von *E. coli* aus dem ambulanten Versorgungsbereich (n=499) (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin sind mögliche Alternativen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente *E.-coli*-Stämme. Der Anteil von Stämmen mit Fosfomycin-Resistenz im Jahr 2010 betrug 1,1%. Colistin-resistente Stämme wurden nicht gefunden. Die Testung von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp gegenüber Tigecyclin ergab gleichfalls, dass alle getesteten Isolate sensibel waren.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 wurde erstmals auch die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies gegenüber Antibiotika aus dem niedergelassenen (ambulant) Versorgungsbereich untersucht. Insgesamt wurden 499 *E.-coli*-Urinisolate getestet. Die Resistenzhäufigkeit der getesteten Wirkstoffe variierte zwischen 0,8% für Nitrofurantoin und 42,9% für Amoxicillin (Abb. 4.1.5.1.5). Der ESBL-Phänotyp wurde bei 40 (8%) Isolaten nachgewiesen.⁶

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 und GENARS/ARS

Die Daten der PEG-Blutkulturstudie und die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden bereits in den Berichten GERMAP 2008 und GERMAP 2010 vorgestellt.^{7,8}

Die aus den an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten erlauben eine Auswertung der Resistenzdaten nach dem Versorgungsbereich (ambulant vs. stationär) sowie, aufgrund der hohen Fallzahl getesteter Bakterienstämme, nach der Versorgungsstufe der Krankenhäuser. Allerdings ist die Aussagekraft der Daten dadurch gemindert, dass die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei unterschiedlichen Kollektiven von Stämmen erfasst wird.⁹

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Resistenzsituation gegen vergleichsweise teure Antibiotika bei den Isolaten von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich (erwartungsgemäß) deutlich günstiger dar als bei denjenigen aus dem stationären Versorgungsbereich, wobei das höchste Resistenzniveau jeweils bei den Erregern von Patienten auf Intensivstationen zu beobachten ist (Abb. 4.1.5.1.6; Daten von 2011).

Wie bereits anhand der GENARS-Daten im GERMAP-Bericht von 2008 gezeigt wurde, kann die Resistenzsituation von Krankenhaus zu Krankenhaus bzw. von Region zu Region sehr unterschiedlich sein. Dabei hängt die Resistenzrate in einem Krankenhaus zum einen mit dem Patientengut und zum anderen mit der Versorgungsspezifik der betreffenden Klinik für bestimmte Krankheiten zusammen. Die ARS-Daten zeigen für *E. coli*, dass die höchsten Resistenzraten immer bei Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Maximalversorgung zu finden sind. Allerdings wurden z.T. hohe Resistenzraten auch für die Isolate von Patienten in Krankenhäusern der Grundversorgung ermittelt (Abb. 4.1.5.1.7; Daten von 2011).

Auch für den ambulanten Versorgungsbereich zeigen die ARS-Daten teilweise große Unterschiede in den Resistenzraten zwischen Isolaten von Patienten in verschiedenen Versorgungsbereichen (Abb. 4.1.5.1.8; Daten von 2011). Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass bei Patienten in urologischen Fachambulanzen fast ebenso häufig Isolate mit einer Resistenz gegen bestimmte Antibiotika (Ampicillin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Gentamicin) zu finden sind wie bei Patienten aus dem Klinikbereich.

SARI

Die Zahl der Bakterienstämme, die im Zeitraum 2001–2011 von Patienten auf 64 Intensivstationen isoliert wurden, betrug 171.055.¹⁰ Hierunter befanden sich 25.935 *E.-coli*-Isolate. Allerdings können hier Copy-Stämme nicht sicher ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund stieg die Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) von 8,3% im Jahr 2001 auf 24,2% im Jahr 2008¹¹ und ist danach annähernd konstant geblieben.¹² Im Jahr 2012 betrug der Anteil der Fluorchinolone-resistenten Stämme 25,5%.¹² Die Resistenzhäufigkeit gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 1,2% im Jahre 2001 auf zunächst 10,5% im Jahr 2008¹¹ und dann weiter auf 17% im Jahr 2011.¹² Im letzten Untersuchungsjahr betrug die Rate 13,5%.¹²

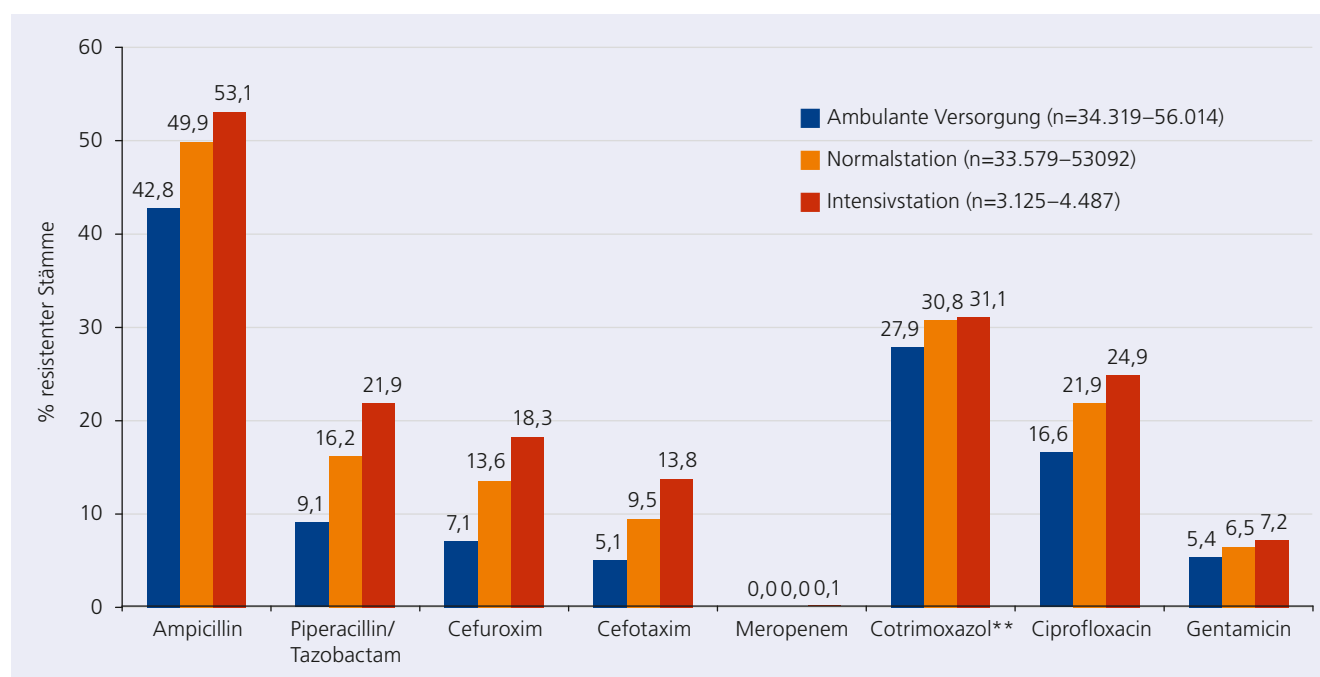
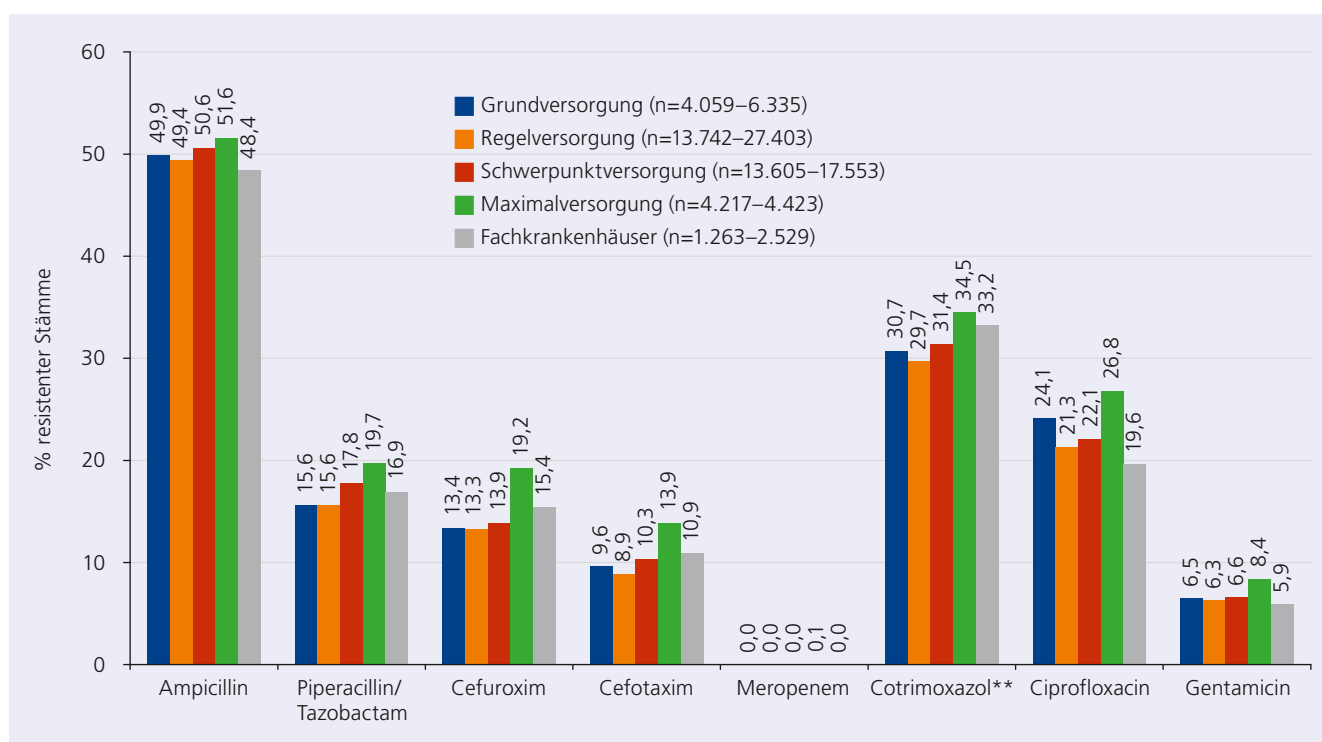
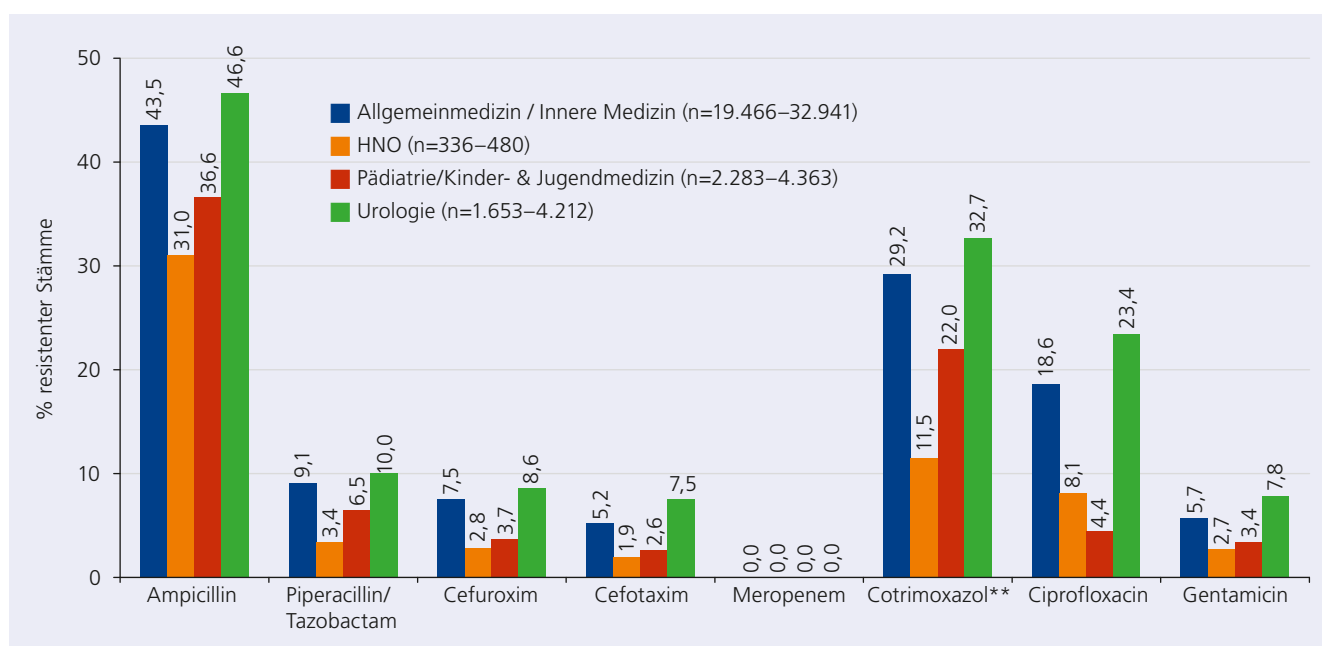


Abbildung 4.1.5.1.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* in der ambulanten Versorgung, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 28.5.2013; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abbildung 4.1.5.1.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (Quelle: ARS, Daten von 2011*)

*Datenstand: 21.7.2013; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abbildung 4.1.5.1.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* verschiedener Fachrichtungen der ambulanten Versorgung (Quelle: ARS, Daten von 2011*)

*Datenstand: 21.7.2013; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Die Resistenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 0,16 pro 1.000 Patiententage in 2001 auf 1,39 im Jahr 2008¹¹ und dann weiter auf 2,6 im Jahr 2011.¹⁰ Der Anstieg der Resistenzraten für Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 führte zu einer Zunahme des Verbrauchs an Carbapenemen um fast das Doppelte.¹¹ Der Anteil von Stämmen mit einer Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem) lag im Zeitraum 2001 bis 2012 stets unter 1%.¹²

EARS-Net (früher EARSS)

In dem Zeitraum zwischen 2003 und 2011 wurden in 12–22 an der Studie beteiligten deutschen Laboren pro Jahr

zwischen 850 und 3.650 Blutkulturisolate untersucht.¹³ Die Resistenz gegen Aminopenicilline lag zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei 47% und am Ende bei 52%. Der höchste Wert betrug 60% (im Jahr 2006). Die Resistenzrate für Fluorchinolone stieg anfangs von 14% auf 30% (in 2007) und streute im Anschluss zwischen 23% und 25%. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 erhöhte sich zunächst von < 1% in 2003 auf 8% in 2007, betrug 5% in 2008 und anschließend in jedem Jahr 8%. Die Resistenzhäufigkeit gegen Aminoglykoside lag bis 2008 durchweg bei 4–7%; jedoch wurde in 2006 eine Resistenzrate von 10% ermittelt. Nach 2008 fand sich jeweils eine Rate zwischen 7% und 9%.¹³

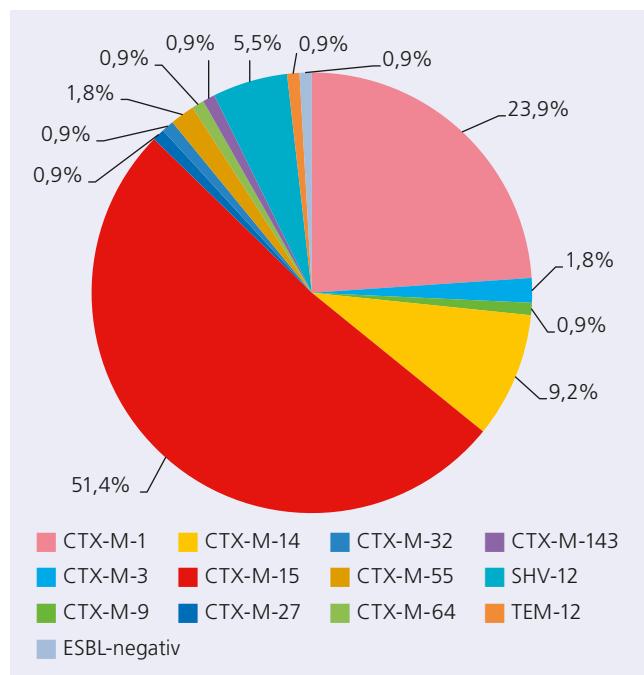


Abbildung 4.1.5.1.8: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *E.-coli*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich (n=109). Bei einem Isolat konnte keine ESBL nachgewiesen werden. Die MHK-Werte für Cefotaxim und Cefotaxidim betrugen 2 mg/l bzw. 0,5 mg/l. (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010)

G-TEST

Die Resistenzhäufigkeit bei *E.-coli*-Isolaten gegenüber Tigecyclin wurde im Rahmen von drei deutschlandweiten Studien (G-TEST I-III) mit Isolaten von hospitalisierten Patienten aus den Jahren 2005 (ein Jahr vor der Einführung von Tigecyclin), 2007 (ein Jahr nach der Einführung) und 2009 untersucht. In den drei Untersuchungsjahren wurden jeweils ca. 300 *E.-coli*-Isolate gegen Tigecyclin und andere Antibiotika getestet. In den Jahren 2005 und 2007 wurden keine Tigecyclin-resistenten Stämme, im Jahr 2009 ein Stamm mit Tigecyclin-Resistenz (MHK 4 mg/l) gefunden. Der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) variierte zwischen 21,7% und 28,4% und der Anteil der ESBL-Bildner zwischen 5,7% auf 13,1%.¹⁴

Sonstige Daten

Bei Isolaten von Patienten mit unkomplizierter Zystitis lag der Anteil Antibiotika-resistenter Stämme z.T. deutlich unter dem Resistenzniveau der Isolate von Patienten aus dem Hospitalbereich. Von den 243 in Deutschland isolierten Stämmen der europäischen ARESC-Studie aus dem Zeitraum September 2003 bis Juni 2006 zeigten jeweils weniger als 5% eine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Fosfomycin und Nitrofurantoin. Der Anteil von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cefuroxim und Fosfomycin betrug sogar weniger als 1%. Demgegenüber lagen die Resistenzraten für Ampicillin und Cotrimoxazol bei 34,9% bzw. 25,9%.^{15,16}

ESBL-bildende *E. coli*

Nahezu alle in den letzten Jahren durchgeführten epidemiologischen Studien weisen eine Zunahme der Prävalenz von ESBL-bildenden Isolaten in Deutschland aus.

Die molekulare Charakterisierung von 109 Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich

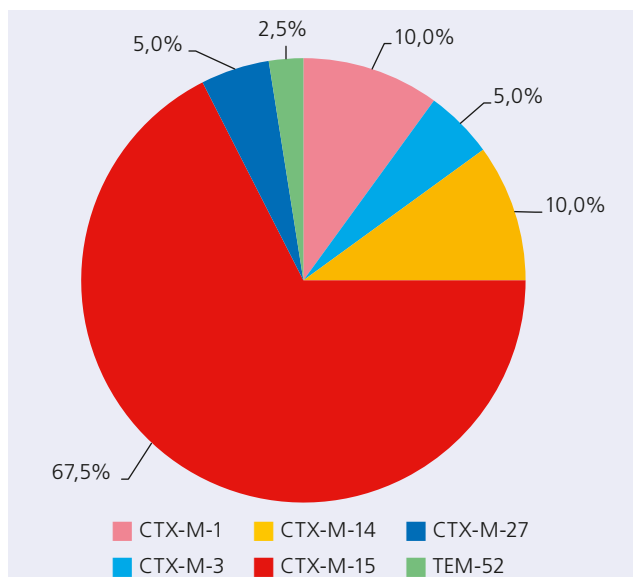


Abbildung 4.1.5.1.9: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *E.-coli*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem ambulanten Versorgungsbereich (n=40) (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010)

isoliert worden waren, ergab, dass mehr als 90% der Stämme eine ESBL vom Typ CTX-M bilden (Abb. 4.1.5.1.8). Am häufigsten wurde das CTX-M-15-Enzym (51,4%) nachgewiesen, gefolgt von CTX-M-1 (23,9%) und CTX-M-14 (9,2%). Ein vergleichbares Verteilungsmuster zeigte sich bei den 40 Urinisolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem ambulanten Bereich (Abb. 4.1.5.1.9).

Insbesondere CTX-M-1-bildende Stämme werden häufig auch aus veterinärmedizinischem Untersuchungsmaterial angezüchtet und in Nahrungsmitteln nachgewiesen.¹⁷ Eine Untersuchung in den Niederlanden hat mittels mehrerer molekularer Typisierungsverfahren eine hohe Übereinstimmung zwischen ESBL-produzierenden *E.-coli*-Isolaten aus Geflügelfleischproben und solchen aus Stuhlproben und Blutkulturen von Patienten nachweisen können. CTX-M-1 war jeweils die dominierende ESBL.^{18,19} Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass ESBL-bildende *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übergehen können. In diesem Zusammenhang sind Erkenntnisse aus der Resistenzbestimmung von Isolaten, die im Rahmen des Zoonose-Monitorings am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gewonnen wurden, interessant. Hier wurde bei *E.-coli*-Isolaten von Masthähnchen ein Anstieg der Resistenz gegen Cefotaxidim von 5,9% in 2009 auf 13,5% in 2010 beobachtet. ESBL-bildende *E. coli* wurden aber auch bei Hähnchenfleisch, Legehennen, Puten und Putenfleisch, Schweinefleisch, Mastkälbern sowie in Tankmilch gefunden.²⁰

Im Gegensatz zur Ausbreitung von CTX-M-1 steht das Auftreten von CTX-M-15 in engem Zusammenhang mit der pandemischen Verbreitung des Klon O25b-ST131.²¹ CTX-M-15 war auch die dominierende ESBL-Variante in zahlreichen anderen Untersuchungen humaner *E.-coli*-Isolate, die in den Jahren 2004, 2008 und 2011 in Deutschland durchgeführt wurden.²² In der Normalbevölkerung sind bis zu 7% der Personen mit ESBL-Bildern besiedelt.^{22,23} Demgegenüber sind Ausbrüche mit ESBL-bildenden *E. coli* bisher in Deutschland selten. Eine Ausnahme hiervon bildete im Jahr 2011 die extrem schnelle Ausbreitung des Shigatoxin-bildenden *E.-coli*-Seroovar O104:H4 mit zusätzlichen aggregativen Eigenschaften, der

855 Fälle des hämolytischen-urämisches Syndroms und nahezu 3.000 Fälle von EHEC-Gastroenteritis verursachte.²² Bei diesem Stamm wurde eine ESBL vom Typ CTX-M-15 nachgewiesen.

Carbapenemase-bildende *E. coli*

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhauserreger in Bochum einsenden. In den Jahren 2011 und 2012 wurden dort die Carbapenemase-Typen von 20 bzw. 50 *E. coli*-Isolaten molekularbiologisch charakterisiert. In den meisten Fällen handelte es sich um Carbapenemasen vom Typ OXA-48; es wurden aber auch die Typen KPC-2 und KPC-3 sowie Metallo- β -Lactamasen (hauptsächlich VIM-1 und NDM-1) identifiziert.^{24,25}

Fazit

Im Hospitalbereich ist eine weitere Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegenüber den besonders häufig im Krankenhaus verwendeten Antibiotikagruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone) festzustellen. Demgegenüber liegt die Resistenzhäufigkeit bei den Carbapenemen weiterhin unter 1%.

Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus von ca. 30% nur bedingt zur kalkulierten Behandlung von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Im Gegensatz hierzu haben die Carbapeneme nach wie vor einen hohen Stellenwert bei der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Bei einer weiteren Zunahme von ESBL-bildenden Erregern, die nicht mehr mit Cephalosporinen und häufig auch nicht mehr mit Fluorchinolonen therapiert werden können, ist davon auszugehen, dass der Verbrauch von Carbapenemen in den nächsten Jahren (weiter) steigen wird. Dadurch wird das Risiko für die Entstehung und Ausbreitung Carbapenem-resistenter Stämme weiter zunehmen.

Das Resistenzniveau im ambulanten Versorgungsbereich ist im Allgemeinen deutlich niedriger als im stationären Bereich. Aber auch dort sind inzwischen ESBL-bildende- und/oder Fluorchinolon-resistente *E. coli* verbreitet. Bei Isolaten von Patienten aus urologischen Ambulanzen finden sich für viele Antibiotika nahezu gleich hohe Resistenzraten wie bei Isolaten im Klinikbereich. Ursache für diese Beobachtung ist hier möglicherweise ein besonders hoher Anteil von Personen mit urologischen Grundleiden, die zu rekurrenden Harnwegsinfektionen prädestinieren, und deshalb vermutlich bereits zuvor antibiotisch behandelt wurden. Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten ist das Risiko der Isolierung eines resistenten Erregers deutlich erhöht. Das Beispiel der urologischen Patienten weist auch auf das grundsätzliche Problem bei der Interpretation von Resistenzdaten aus dem ambulanten Bereich hin. Ein Großteil der an das Labor eingesendeten Proben stammt sehr wahrscheinlich von vorbehandelten Patienten, d.h. das wahre Ausmaß der Ausbreitung Antibiotika-resistenter Erreger von bakteriellen Infektionen wird durch Laborstatistiken nicht abgebildet.²⁶

Vor diesem Hintergrund sind die Daten von epidemiologischen Studien wie der ARESC-Studie^{15,16} interessant. Bei Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen, deren Urinproben in der Regel nicht mikrobiologisch untersucht werden, stellt sich die Resistenzsituation bei *E. coli* vergleichsweise noch sehr günstig dar. Der Nachweis von mehrfachresistenten Klonen mit epidemischer Ausbreitungsdynamik bei diesem Patientenklientel^{17, 24} hat dazu geführt, dass sich die Resistenzsituation auch bei dieser Patientengruppe bereits verschlechtert hat. Dies belegen anschaulich die Ergebnisse der Studien ECO-SENS I (1999–2000) und ECO-SENS II (2007–2008) für Österreich, wo z.T. ein starker Anstieg der Resistenz gegen zahlreiche Wirkstoffe zu beobachten war, z.B. gegen Ampicillin, von 17,5% auf 28,8%, Ciprofloxacin von 0% auf 4,1% und Cotrimoxazol von 9,5% auf 14,4%.²⁷ Ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung der Selektion (multi)resistenter *E. coli* ist daher dringend nötig.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, M. Kaase, Y. Pfeifer
Reviewer: A. Ziegelmann, E. Straube

1. Becker A, Rosenthal JK und Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007. Vierte Blutkulturstudie der Arbeitsgemeinschaft „Blutkulturstudie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2010;19:28–39.
2. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antifinetives Intelligence*, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
3. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz*. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Second Informational Supplement, M100-S22, Wayne, PA, 2012.
5. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311–54.
6. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antifinetives Intelligence*, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
7. GERMAP 2008. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. *Antifinetives Intelligence*, Rheinbach, 2008. Verfügbar unter <http://media.econtext.de/v1/stream/16-210/4fdf2c062954872cc5c55a0cd5cc91ee/1233835111/16/210.econtext>.
8. GERMAP 2010. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. *Antifinetives Intelligence*, Rheinbach, 2011. Verfügbar unter <http://media.econtext.de/v1/stream/16-284/f6f560d090f7fae5ed23f9228d-fd9317/1323952034/16/284.econtext>.
9. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
10. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013;303:388–95.
11. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113.
12. SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>.

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012. Verfügbar unter <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
14. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multi-drug-resistant pathogens, in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1095-1103.
15. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13.
16. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, et al. European emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clonal groups O25:H4-ST131 and O15:H52:H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. *J Clin Microbiol* 2008;46:2605-12.
17. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, et al. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631-4.
18. Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, et al. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216-21.
19. Kluytmans JA, Overdevest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* 2013;56:478-87.
20. Bundesinstitut für Risikobewertung. ESBL-bildende Bakterien in Lebensmitteln und deren Übertragbarkeit auf den Menschen. Stellungnahme Nr. 002/2012 des BfR vom 5. Dezember 2011. Verfügbar unter <http://www.bfr.bund.de/cm/343/esbl-bildende-bakterien-in-lebensmitteln-und-deren-uebertragbarkeit-auf-den-menschen.pdf>.
21. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multi-resistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1-14.
22. Pfeifer Y, Eller C. Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1405-9.
23. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* 2012;40:685-7.
24. Kaase M. Carbapenemase bei gramnegativen Bakterien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1401-4.
25. Robert Koch-Institut. Zur aktuellen Resistenzsituation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. *Epidemiol Bull* 2013;Ausgabe 19 (13. Mai):167-71.
26. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1845-51.
27. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:45-51.

4.1.5.2 Andere *Enterobacteriaceae*

Weitere *Enterobacteriaceae*-Spezies, die häufig opportunistische und Hospitalinfektionen verursachen, sind *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* und *Proteus mirabilis*. Sie dienen aber auch als Reservoir für Resistenzgene.

Klebsiella oxytoca und *Proteus mirabilis* für bis zu sieben exemplarisch ausgewählte Antibiotika (Cefuroxim, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Gentamicin) aus dem stationären Bereich (Hospitalbereich) sowie die Raten der ESBL-bildenden Isolate dargestellt.^{1,2}

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

In den Abb. 4.1.5.2.1 bis 4.1.5.2.4 sind Daten zur zeitlichen Entwicklung der Resistenzraten bei den vier *Enterobacteriaceae*-Spezies *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*,

In dem Zeitraum von 1995 bis 2010 erhöhte sich der Anteil von *E. cloacae*-Stämmen mit Resistenz gegen Cefotaxim zunächst von 30,7% auf 43,5% und ging dann auf 28,4% zurück. Die Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam variierte zwischen 7,5% und 26,6%. Häufigste Ursache der β -Lactam-Resistenz bei *E. cloacae* sind die induzierbare oder konstitutive Expression von chromosomal kodierten AmpC- β -Lactamasen. Die Resistenz gegen Ciprofloxacin stieg von 2,2% im Jahr

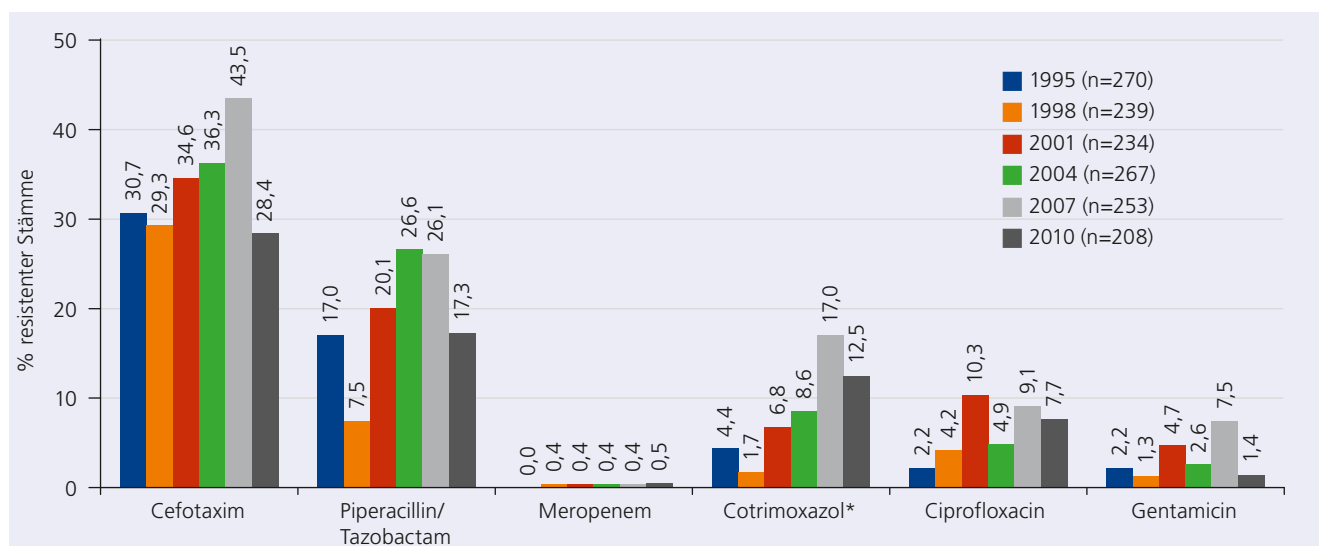
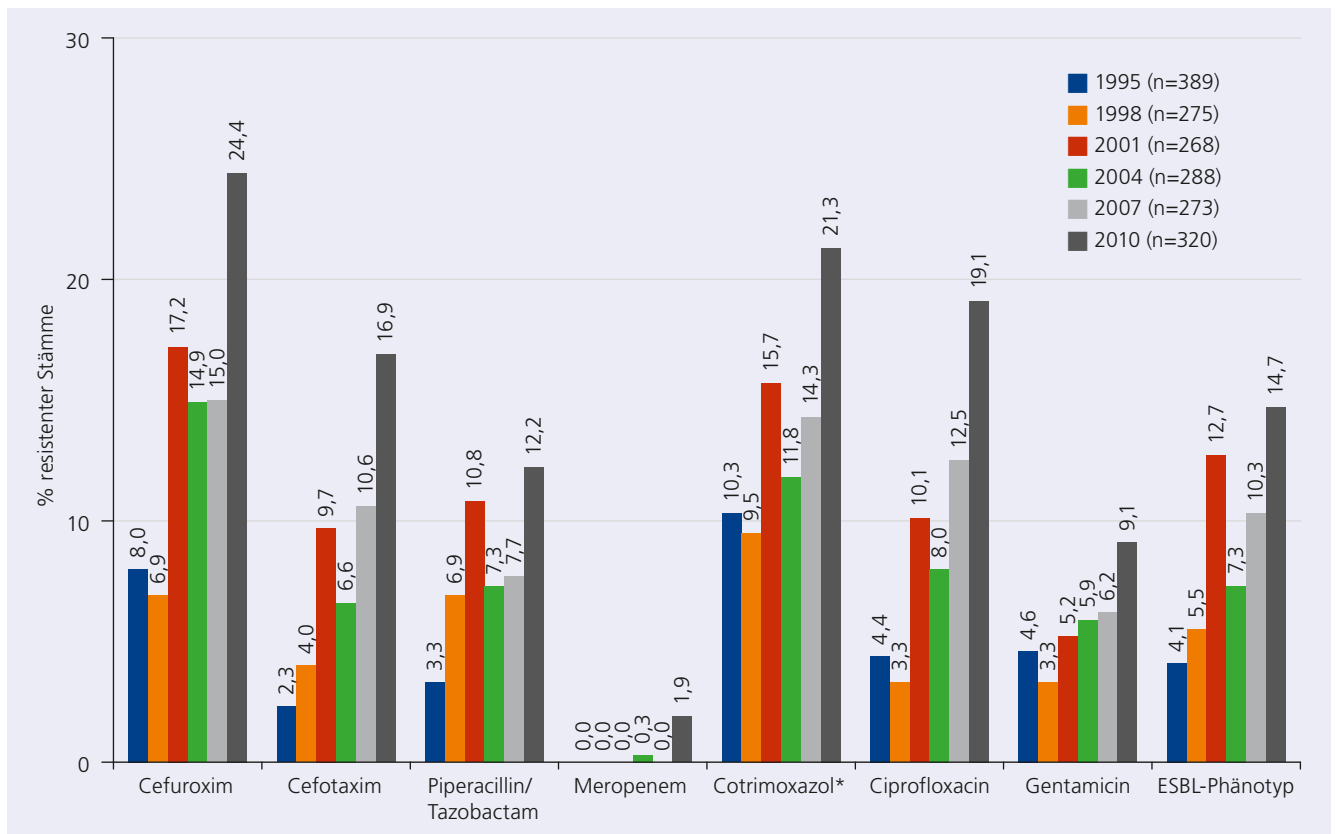
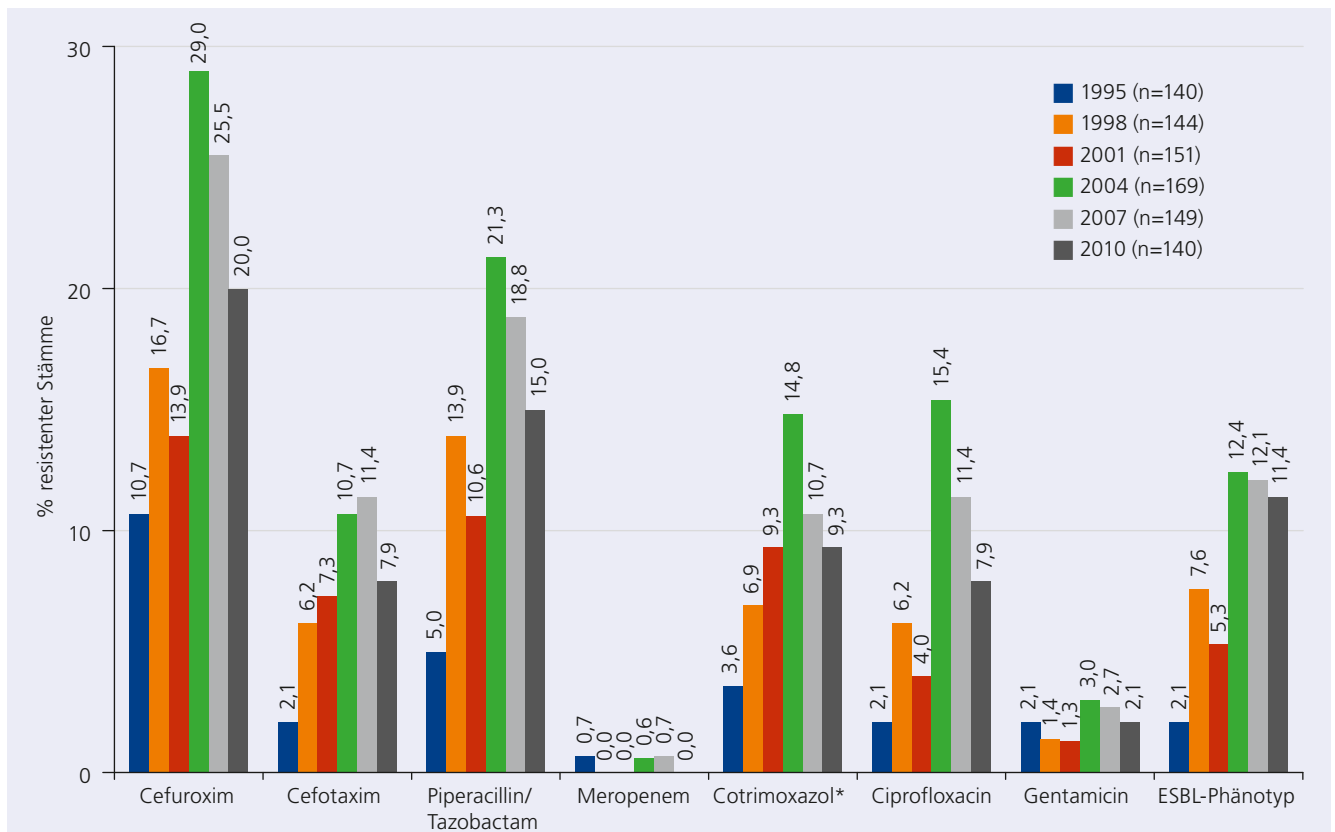


Abb. 4.1.5.2.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie); * Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.5.2.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie); * Trimethoprim/SulfamethoxazolAbb. 4.1.5.2.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie); * Trimethoprim/Sulfamethoxazol

1995 auf 10,3% im Jahr 2001 und betrug zuletzt 7,7%. Die Resistenz gegen Cotrimoxazol stieg zunächst ebenfalls und zwar von < 5% in den 1990er Jahren auf 17% im Jahre 2007 und betrug im letzten Untersuchungsjahr 12,5%. Die Resistenzrate für Meropenem lag in allen Untersuchungsjahren bei < 1% (Abb. 4.1.5.2.1).

Bei *K. pneumoniae* war im 15-jährigen Untersuchungszeitraum ein z.T. deutlicher Anstieg der Resistenzhäufigkeit zu beobachten: z.B. gegen Cefuroxim von 8% auf 24,4%, Cefotaxim von 2,3% auf 16,9%, Piperacillin/Tazobactam von 3,3% auf 12,2%, Ciprofloxacin von 4,4% auf 19,1% und Gentamicin von 4,6% auf 9,1% (Abb. 4.1.5.2.3). Zum

Nachweis des ESBL-Phänotyps wurde die Empfindlichkeit von Isolaten mit Cefotaxim- oder Ceftazidim-MHK-Werten von > 1 mg/l gegenüber Cefotaxim ± Clavulansäure und Ceftazidim ± Clavulansäure entsprechend den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) getestet.³ Der Anteil von Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp nahm ebenfalls zu und zwar von 4,1% im Jahr 1995 auf 14,7% im Jahr 2010. Besonders beunruhigend ist die Beobachtung, dass die Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Testsubstanz Meropenem) im Jahr 2010 erstmals deutlich über 1% lag (Abb. 4.1.5.2.2).

Die Resistenzentwicklung von *K. oxytoca* gegen Cefuroxim war zunächst durch einen Anstieg der Resistenzrate von 10,7% im Jahr 1995 auf 29% im Jahr 2004 und anschließend durch einen Rückgang auf 25,5% im Jahr 2007 und dann weiter auf 20% im Jahr 2010 gekennzeichnet. Ein vergleichbarer Trend in der Resistenzentwicklung wurde auch für die Substanzen Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam beobachtet. Der Anteil Cefotaxim-resistenter Stämme stieg zunächst von ca. 2% auf 11% im Jahr 2007 und ging anschließend auf 7,9% zurück. Eine vergleichbare Entwicklung zeigte der Anteil der Stämme mit ESBL-Phänotyp. Für Gentamicin und Meropenem zeigte sich jeweils keine Änderung der Resistenzlage (Abb. 4.1.5.2.3).

Bei *P. mirabilis* zeigten sich kaum Änderungen der Resistenzlage (Abb. 4.1.5.2.4). Allerdings wurden die höchsten Resistenzraten für Ciprofloxacin und Gentamicin jeweils im letzten Untersuchungsjahr ermittelt. Der Anteil der ESBL-bildenden Isolate streute zwischen 0% und 3,1%.

Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN gemäß der KRINKO-Definition⁴ an allen Isolaten erhöhte sich bei

K. pneumoniae von 1,3 im Jahr 1995 auf 13,1% im Jahr 2010, bei *E. cloacae* 1,1% auf 7,7%, bei *K. oxytoca* von 0% auf 7,1% und bei *P. mirabilis* von 1,8% auf 2,9%. Sieben Stämme von *K. pneumoniae* (2,2%) sowie ein Stamm von *E. cloacae* (0,5%) wurden im Jahr 2010 als 4MRGN bewertet.

Mögliche Alternativen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente *Enterobacteriaceae* sind Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin. *P. mirabilis* ist von Natur aus gegen Colistin und Tigecyclin resistent. Die Resistenzhäufigkeit bei *E. cloacae*-Isolaten gegenüber Colistin lag im Jahr 2010 bei 7,2%, während der Anteil der Colistin-resistenten Stämme bei den beiden *Klebsiella*-Spezies jeweils weniger als 2% betrug. Der Anteil von Stämmen mit Fosfomycin-Resistenz variierte von Spezies zu Spezies und betrug bei *E. cloacae* 36,5%, *K. oxytoca* 16,4%, *K. pneumoniae* 22,5% und *P. mirabilis* 18,7%. Die Testung der *Klebsiella*-Stämme mit dem ESBL-Phänotyp gegenüber Tigecyclin ergab, dass alle getesteten Isolate von *K. oxytoca* sowie 93,6% der Isolate von *K. pneumoniae* sensibel waren.¹

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 und GENARS/ARS

Die Daten der PEG-Blutkulturstudie und die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden bereits in den Berichten GERMAP 2008 und GERMAP 2010 vorgestellt.^{5,6}

Die aus den bislang an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten ermöglichen auch eine Auswertung der Resistenzdaten nach dem Versorgungsbereich (Normalstation vs. Intensivstation). Bei *K. pneumoniae* stellte sich die Resistenzsituation bei den Isolaten von Patienten auf Normalstationen durchweg günstiger dar als bei denjenigen von intensivmedizinisch betreuten Patienten, während bei *E. cloacae*, *K. oxytoca* und *P. mirabilis* z.T. kein Unterschied zwischen den beiden

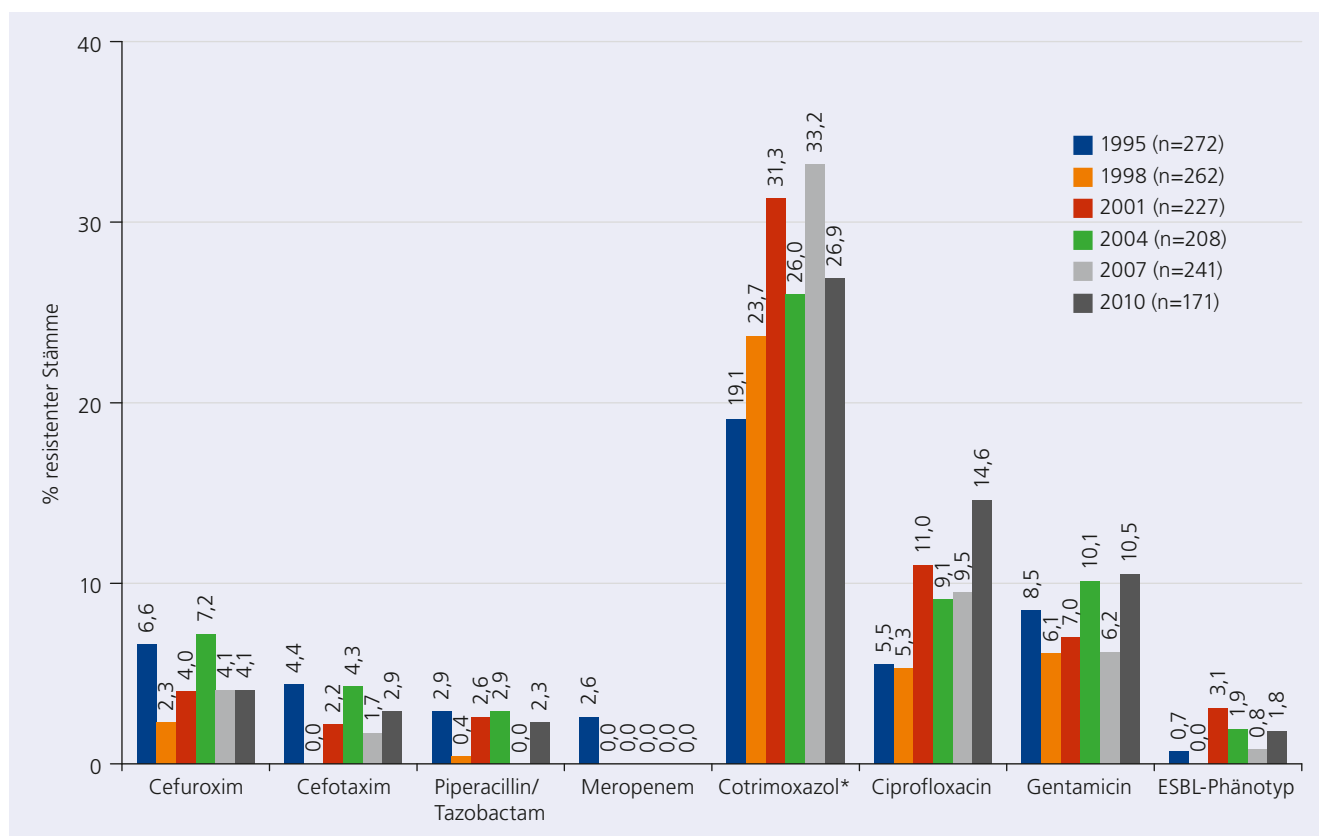


Abb. 4.1.5.2.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie); * Trimethoprim/Sulfamethoxazol

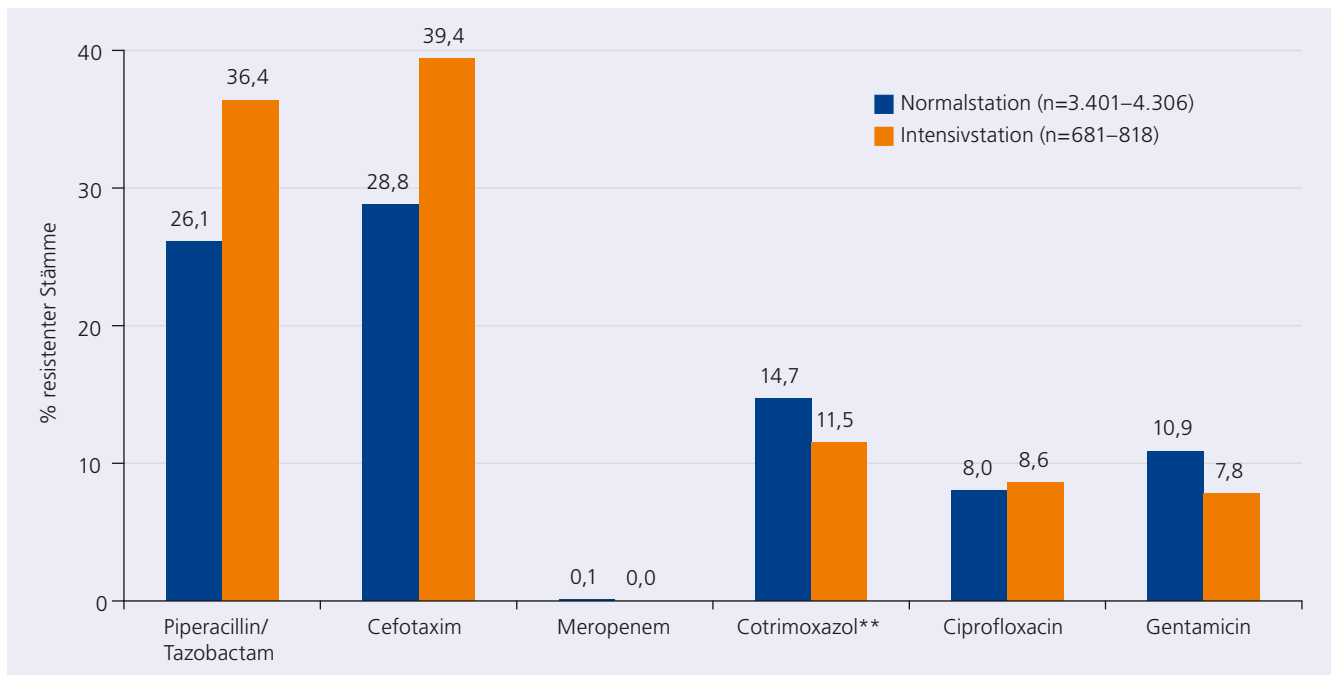


Abb. 4.1.5.2.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 23.10.2012; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

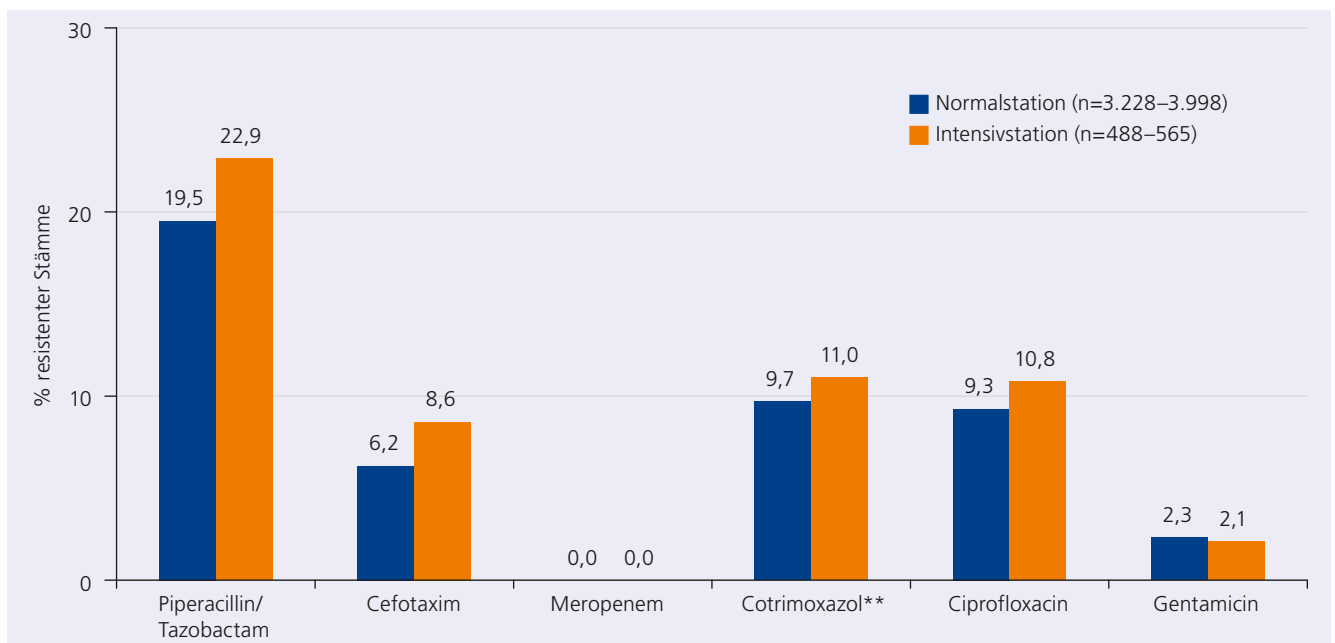


Abb. 4.1.5.2.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 30.10.2012; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Patientengruppen zu beobachten war. In einigen Fällen war das Resistenzniveau auf Normalstationen sogar höher als auf Intensivstationen (Abb. 4.1.5.2.5–4.1.5.2.8).⁷

SARI

Die Zahl der Bakterienstämme, die im Zeitraum 2001–2011 von Patienten auf 64 Intensivstationen isoliert wurden, betrug 171.055.⁸ Hierunter befanden sich 10.146 *K. pneumoniae*-Isolate. Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 3,8% im Jahre 2001 auf 15,1% im Jahr 2008⁹ und betrug im Jahr 2011 19,5%.¹⁰ Die Resistenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 0,25 pro 1.000 Patiententage in 2001 auf 0,82 im Jahr 2008⁹ und betrug 1,19 im Jahr 2011.⁸ Mit dem Anstieg der Resistenzraten für die Cephalo-

sporine der Gruppe 3 geht eine Zunahme des Verbrauchs an Carbapenemen um fast das Doppelte einher. Der Anteil von Imipenem-resistenten Stämmen an allen *K. pneumoniae*-Isolaten lag bis einschließlich 2010 bei einer Ausnahme stets unter 1% und im Jahr 2011 bei 1,2% (Meropenem) bzw. 1,5% (Imipenem).¹⁰ Die Resistenzrate bei den Fluorchinolonen (Testsubstanz Ciprofloxacin) lag zu Beginn der Untersuchungen bei 2,2%, dann bis 2007 zwischen 4,2% und 9,9% und im Jahr 2011 bei 16,7%.¹⁰

Bei *E. cloacae* betrug der Anteil der Stämme mit Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der Gruppe 3 meist zwischen 30% und 40% und der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) anfangs unter 5% und variierte dann zwischen 5,3% und 10,7%.¹⁰

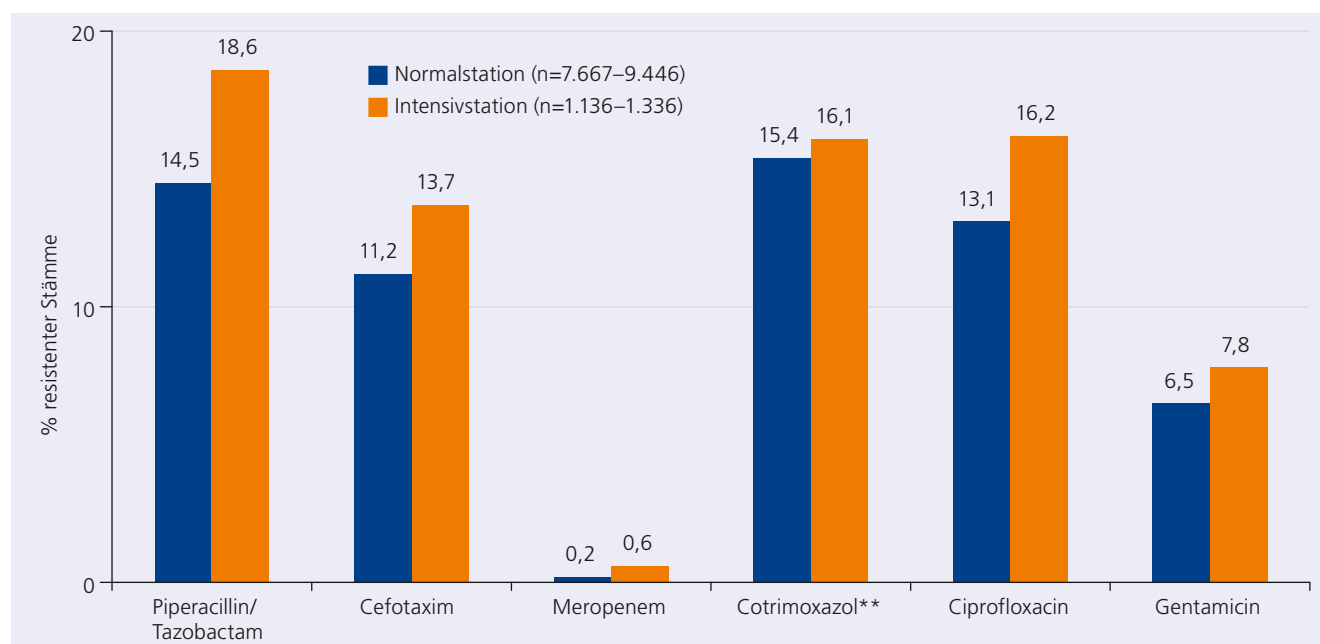


Abb. 4.1.5.2.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 6.11.2012; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

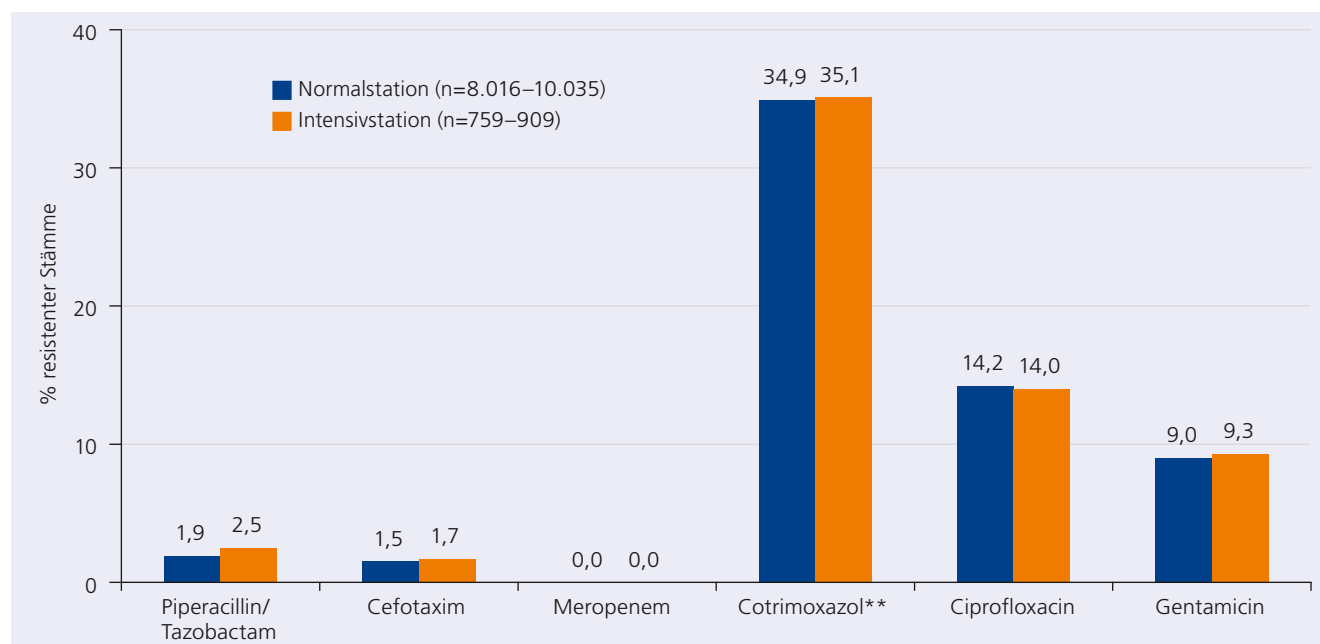


Abb. 4.1.5.2.8: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 6.11.2012; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

EARS-Net (früher EARSS)

Im dem Zeitraum zwischen 2005 und 2011 wurden in den 12–17 an der Studie beteiligten deutschen Laboren pro Jahr zwischen 105 und 519 Blutkulturisolat von *K. pneumoniae* untersucht.¹¹ Bis zum Jahr 2004 konnten weder die Anzahl der beteiligten Laboratorien noch die Anzahl der dort untersuchten Isolate die Resistenzsituation in Europa repräsentieren. In dem Zeitraum 2009–2011 lag die Resistenzhäufigkeit gegen Aminoglykoside bei 9–10%, Fluorchinolone bei 14–15%, Cephalosporine der Gruppe 3, bei 13% und Carbapeneme bei < 1%.

G-TEST

In den Jahren 2005, 2007 und 2009 wurde jeweils die Empfindlichkeit von ca. 230 Isolaten von *E. cloacae*, 100 Isolaten von *K. oxytoca* und 190 Isolaten von *K. pneumoniae* gegen

Tigecyclin und andere Antibiotika geprüft.¹² *Proteus* spp. und *Morganella morganii* sind von Natur aus wenig Tigecyclin-sensibel oder -resistent und wurden deshalb in der Studie nicht erfasst. Die getesteten *K. oxytoca*-Isolate waren zu 1–2% Tigecyclin-resistent, während 6–10% bzw. 7–12% der Isolate von *E. cloacae* und *K. pneumoniae* als resistent gewertet wurden. Der Anteil der Isolate mit ESBL-Phänotyp stieg bei *K. oxytoca* von 9% im Jahr 2005 auf 17,4% im Jahr 2007 und lag im Jahr 2009 bei 16,7%. Bei *K. pneumoniae* erhöhte sich die Rate von 4,3% auf 14,6% und lag dann bei 12,8%. Die Resistenzhäufigkeit gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) stieg bei *K. oxytoca* von 6% auf 13,8% und lag zuletzt bei 11,5%. Demgegenüber war bei *K. pneumoniae* und *E. cloacae* jeweils eine stetige Zunahme der Fluorchinolone-Resistenz (von 8,1% auf 21,4% bzw. 5,6% auf 10,6%) zu beobachten. Bei *K. oxytoca* war zwischen 2005 und 2007 zudem eine Zunahme

der Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam (von 14% auf 23,9%) auffällig. Anschließend lag die Rate bei 20,8%. Bei *K. pneumoniae* variierte die Resistenzrate zwischen 4,8% und 10,3%, während die Resistenzrate bei *E. cloacae* in allen drei Jahren nahezu unverändert war (ca. 20%). Der Anteil der Ertapenem-resistenten Stämme betrug bei *E. cloacae* 4% (2005), 9% (2007) bzw. 5% (2009) und bei *K. pneumoniae* in allen Jahren maximal 2,1%. Demgegenüber beschränkte sich die Resistenz gegen Imipenem auf 0,5% der Stämme von *K. pneumoniae* im letzten Untersuchungsjahr. Carbapenem-resistente Stämme von *K. oxytoca* wurden im Untersuchungszeitraum nicht nachgewiesen.

ESBL-bildende Stämme

Nahezu alle in den letzten Jahren durchgeführten epidemiologischen Studien weisen eine Zunahme der Prävalenz von ESBL-bildenden Isolaten in Deutschland aus.

Die molekulare Charakterisierung von 47 *K.-pneumoniae*-Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich isoliert worden waren, ergab, dass 85,1% der Stämme eine ESBL vom Typ CTX-M bilden (Abb. 4.1.5.2.9). Am häufigsten wurde das CTX-M-15-Enzym (74,5%) nachgewiesen. Eine ESBL vom Typ SHV wurde in 6,4% der Stämme gefunden. Ein Isolat bildete das Enzym VEB-1. Bei drei Stämmen (6,4%) mit dem ESBL-Phänotyp konnte keine ESBL nachgewiesen werden. Die MHK-Werte für Ceftazidim lagen jeweils über 1 mg/l und die für Cefotaxim jeweils unter 0,5 mg/l. Da alle drei Isolate positiv für die β -Lactamase SHV-1 waren, ist die Resistenz sehr wahrscheinlich das Resultat einer SHV-1 Überexpression.

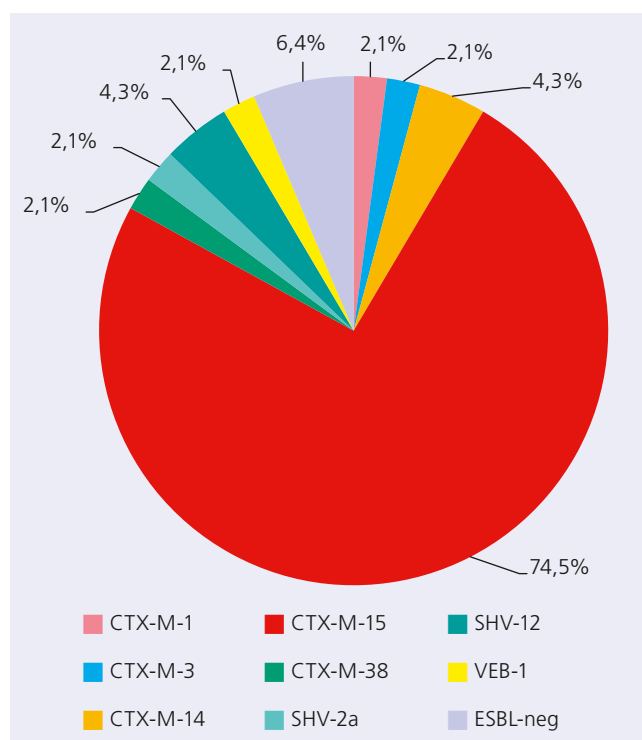


Abb. 4.1.5.2.9: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *K.-pneumoniae*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich (n=47) (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010)

Von den 16 *K. oxytoca*-Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp bildeten lediglich 5 eine ESBL. In allen Fällen handelte es sich

dabei um eine ESBL vom Typ CTX-M. Bei den übrigen 11 als ESBL-Phänotyp klassifizierten Stämmen sollte die Ursache in den meisten Fällen eine Überproduktion der chromosomalen OXY (KOXY, K1)- β -Lactamase sein, die den Plasmid-kodierten ESBL-Phänotyp vortäuscht.¹³ Hierfür spricht das Vorliegen einer Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam sowie der Unterschied in den MHK-Werten für Ceftriaxon (jeweils ≥ 16 mg/l) und Cefotaxim (jeweils 2–8 mg/l).

Bei den drei *P. mirabilis*-Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp konnten ESBL der Typen PER-1 (n=2) sowie TEM-52 nachgewiesen werden.

Die Besiedelung von Risikopatienten wie z.B. Neugeborenen durch ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* kann fatale Folgen haben. Beispielsweise kam es in 2011/2012 auf einer neonatologischen Intensivstation eines Bremer Krankenhauses durch Verbreitung eines multiresistenten CTX-M-15-bildenden *K. pneumoniae* Stammes zu mehreren Todesfällen.¹⁴

Carbapenemase-bildende Stämme

Bei 13% der Isolate von *E. cloacae* und 5% der Isolate von *K. pneumoniae*, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich isoliert worden waren, wurde eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit gegen Carbapeneme der Gruppe 2 (Ertapenem) beobachtet. Von den *K.-pneumoniae*-Stämmen zeigten sechs Stämme (1,9 %) zudem eine Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Doripenem, Imipenem, Meropenem, s. Abb. 4.1.5.2.3). Bei diesen Stämmen sowie einem *E.-cloacae*-Stamm konnte eine Carbapenemase als Ursache der Resistenz nachgewiesen werden.¹ Die molekulare Charakterisierung der sieben Stämme ergab das Vorhandensein von Metallo- β -Lactamase VIM-1 bei *E. cloacae* sowie der Carbapenemasen KPC-3 (n=3), KPC-2, OXA-48 und VIM-4 bei *K. pneumoniae*.

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhauskeimer in Bochum einsenden. Im Jahr 2012 wurden im NRZ die Carbapenemasen von 435 *K.-pneumoniae*-, 44 *E.-cloacae*-, und 25 *K. oxytoca*-Stämmen molekularbiologisch charakterisiert. Bei *K. pneumoniae* fand sich hauptsächlich OXA-48 (n=166), gefolgt von KPC-2 (n=144) und KPC-3 (n=66), während VIM-1 bei *E. cloacae* (n=19) und *K. oxytoca* (n=19) dominierte.¹⁵

Im Jahr 2012 waren besorgniserregende Entwicklungen zu beobachten. So wurden mehr als doppelt so viele Stämme an das NRZ eingesendet als 2011.¹⁶ Auffällig war der deutliche Anstieg der Zahl von *K.-pneumoniae*-Isolaten mit Nachweis von NDM-1 (von 1 auf 25). Besonders auffällig war die Zunahme der Häufigkeit von KPC-2 bei *Enterobacteriaceae* (insbesondere bei *K. pneumoniae*) mit einem Schwerpunkt in Sachsen, wo inzwischen von einem endemischen Vorkommen ausgegangen werden muss. Isolate mit KPC-3 wurden überwiegend im Raum Berlin gefunden. Für einige exemplarisch ausgewählte *K.-pneumoniae*-Isolate mit KPC-2 und KPC-3 aus Sachsen konnte gezeigt werden, dass sie zu dem weltweit verbreiteten *K.-pneumoniae*-Klon ST-258 gehören.¹⁶

Fazit

Die Therapie von *Klebsiella*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppen 3 und 4 wird zunehmend durch das Auftreten von Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp eingeschränkt. Die Rate von ESBL-Bildnern an allen *K.-pneumoniae*-Isolaten wird weiterhin auf durchschnittlich 15% geschätzt. Bei *Enterobacter* spp. finden sich häufig Isolate mit konstitutiv gebildeten β -Lactamasen vom AmpC-Typ, die u.a. eine Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon) bewirken. Die Cephalosporine der Gruppe 3 sind auch bei schweren Infektionen durch Bakterien mit induzierbaren AmpC- β -Lactamasen und In-vitro-Empfindlichkeit gegen Cefotaxim nicht indiziert, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC- β -Lactamase-Expression selektiert werden. Piperacillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor stellt bei *Enterobacter*-Infektionen keine therapeutische Alternative dar.

Das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen nahm in den letzten Jahren zu, liegt aber nach wie vor unter dem von *E. coli*. Für die Carbapeneme zeigte sich eine insgesamt (noch) günstige Resistenzsituation. Jedoch deuten sowohl die Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie und des NRZ für Gram-negative Krankenhausreger als auch die Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs darauf hin, dass in den nächsten Jahren mit einer deutlichen (in einigen Regionen sogar besorgniserregenden) Zunahme Carbapenem-resistenter Stämme, insbesondere der Spezies *K. pneumoniae*, gerechnet werden muss.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, M. Kaase, Y. Pfeifer
Reviewer: E. Straube

1. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
2. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>.

3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Second Informational Supplement, M100-S22, Wayne, PA, 2012.
4. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.
5. GERMAP 2008. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2008. Verfügbar unter <http://media.econtext.de/v1/stream/16-210/4fdf2c062954872cc5c55a0cd5cc91ee/1233835111/16/210.econtext>.
6. GERMAP 2010. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2011. Verfügbar unter <http://media.econtext.de/v1/stream/16-284/f6f560d090f7fae5ed23f9228d-fd9317/1323952034/16/284.econtext>.
7. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
8. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. Int J Med Microbiol 2013;303:388-95.
9. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. Crit Care 2010;14:R113.
10. SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012. Verfügbar unter <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
12. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multi-drug-resistant pathogens, in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1095-1103.
13. Potz NA, Colman M, Warner M, Reynolds R, et al. False-positive extended-spectrum beta-lactamase tests for *Klebsiella oxytoca* strains hyperproducing K1 beta-lactamase. J Antimicrob Chemother 2004;53:545-7.
14. Pfeifer Y, Eller C. Aktuelle Daten und Trends zur β -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1405-9.
15. Kaase M. Carbapenemasen bei gramnegativen Bakterien in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1401-4.
16. Robert Koch-Institut. Zur aktuellen Resistenzsituation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. Epidemiol Bull 2013;Ausgabe 19 (13. Mai):167-71.

4.1.6 *Pseudomonas aeruginosa* und andere Non-Fermenter

4.1.6.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa zählt zu den häufigen Erregern nosokomialer Infektionen. Die Infektionen treten meist bei Patienten mit Abwehrschwäche oder länger beatmeten Patienten auf. *P. aeruginosa* wird daher besonders oft bei Patienten auf Intensiv- und hämatonkologischen Stationen isoliert. Häufige Krankheitsbilder sind Pneumonien (vor allem bei beatmeten Patienten), Infektionen bei Verbrennungswunden, Harnwegsinfektionen sowie postoperative Wundinfektionen. Die Sepsis durch *P. aeruginosa* ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Patienten mit Mukoviszidose (zystische Fibrose) haben eine besondere Disposition für bronchopulmonale Infektionen mit alginatbildenden *Pseudomonas*-Stämmen. Die Struktur der äußeren Membran sowie verschiedene Effluxpumpen sind dafür verantwortlich, dass *P. aeruginosa*-Stämme bereits von Natur aus gegen eine Vielzahl von Antibiotika resistent sind. Die in diesem Bericht zusammengefassten Resistenzdaten stammen vorwiegend von Patienten aus dem Hospitalbereich. Die Resistenzsituation von *P. aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF-Patienten) wird im Kapitel 4.1.6.2 analysiert.

Behandlung von Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von *P. aeruginosa* verwendet werden (d.s. β -Lactame und Fluorchinolone), zugenommen (Abb. 4.1.6.1.1).^{1,2} Der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) sowie Piperacillin ($\pm$ β -Lactamase-Inhibitor) lag bis zum Jahr 1998 jeweils deutlich unter 10%, variierte von 2001 bis 2007 zwischen 10% und 15% und erhöhte sich im Jahr 2010 auf 15–20%. Bei den Carbapenemen der Gruppe 1 nahm die Resistenzrate gegen Ende des Untersuchungszeitraums deutlich zu und betrug im Jahr 2010 16,2% (Imipenem) bzw. 9,3% (Meropenem). Der Anteil der Stämme, der gegen Imipenem oder Meropenem sensibel war, war mit 77% bzw. 80,1% nahezu identisch.

Die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin und Levofloxacin im Untersuchungszeitraum variierte zwischen 14% und 23%, wobei das Resistenzniveau in den letzten Jahren bei über 20% lag. Vor 1990 hatte der Anteil Fluorchinolon-resistenter Stämme an allen Isolaten noch weniger als 3% betragen. Bei den Aminoglykosiden zeigte sich bis 2001 ein Anstieg der Resistenzhäufigkeit und anschließend entweder ein annähernd gleichbleibendes Resistenzniveau (Amikacin, Tobramycin) oder ein Resistenzrückgang (Gentamicin). In der letzten Studie bewegten sich die Resistenzraten zwischen 3,3% für Amikacin und 8,4% für Gentamicin (Abb. 4.1.6.1.1).

Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN gemäß der KRINKO-Definition³ an allen Isolaten betrug zunächst 1,4% im Jahr 1995 und 0,7% im Jahr 1998 und erhöhte sich dann auf 6% im Jahr 2001 und dann weiter auf 8% im Jahr 2010. Der Anteil der Stämme vom Typ 4MRGN lag zu Beginn bei < 1%, im Jahr 2001 bei 3,1% und zuletzt bei 6,7%.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

In dem Zeitraum zwischen 1995 und 2010 hat die Resistenz gegen Antibiotika, die häufig zur kalkulierten initialen

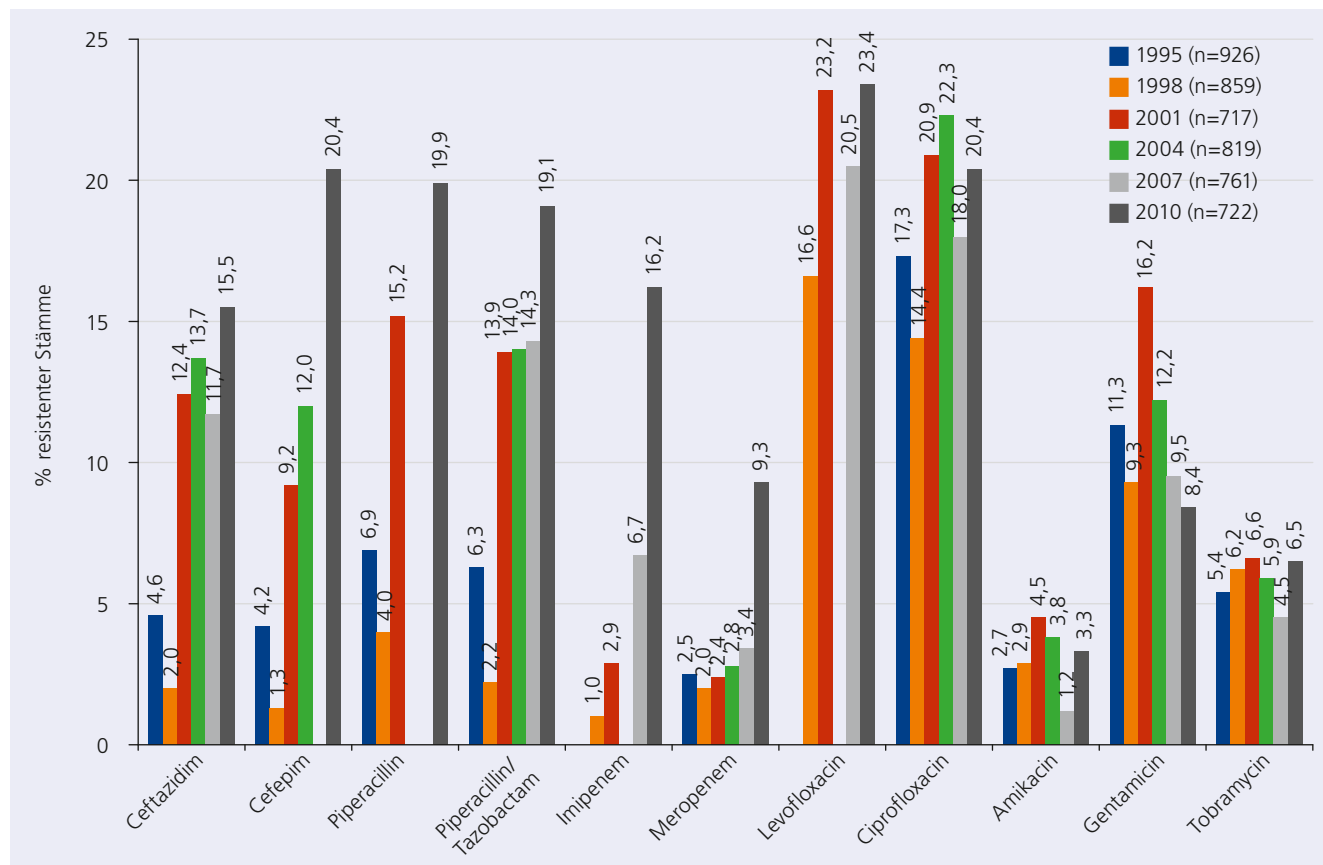


Abb. 4.1.6.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

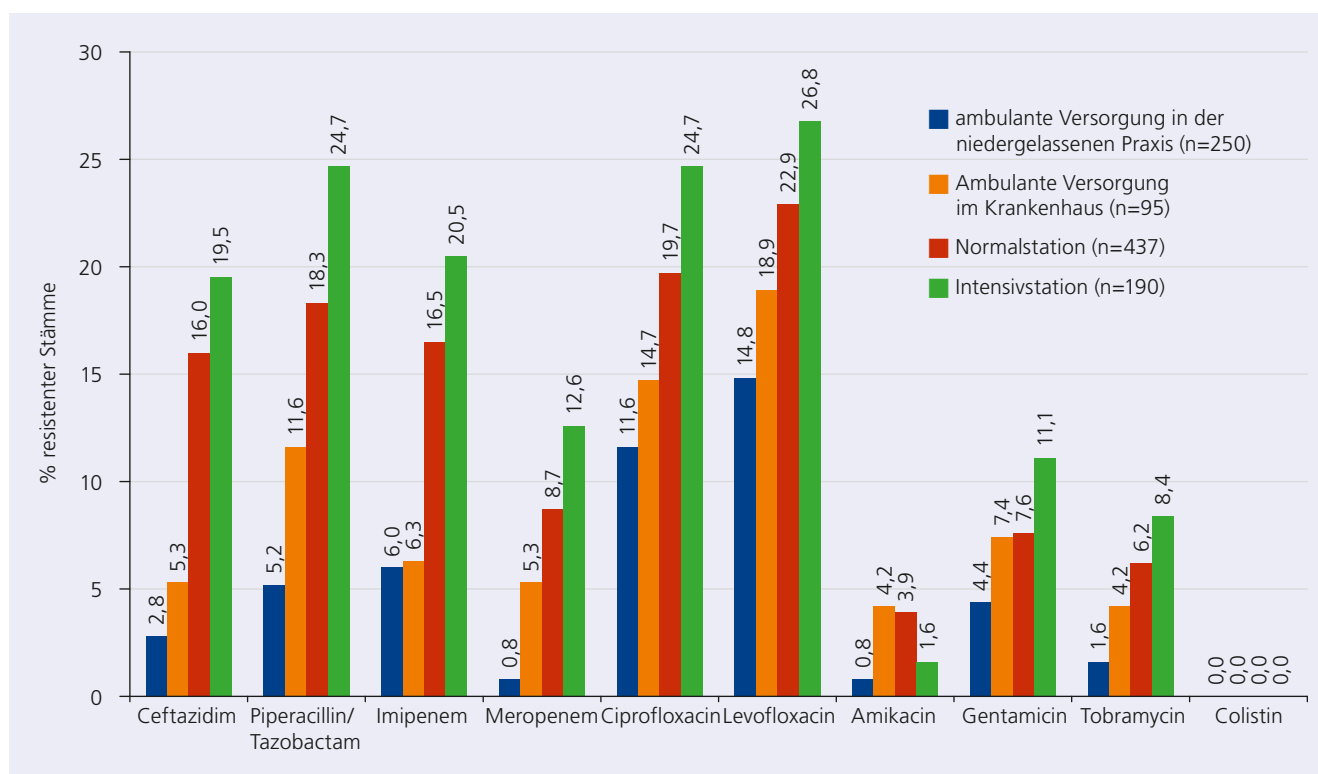


Abb. 4.1.6.1.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* in der ambulanten Versorgung, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010)

Für Isolate von Patienten auf Intensivstationen wurden durchweg höhere Resistenzraten ermittelt als für Isolate von Patienten auf Allgemeinstationen. Amikacin zeigte jedoch eine höhere Aktivität gegen Stämme von Patienten auf Intensivstationen als solche von Patienten auf Normalstationen und in Klinikambulanzen.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 wurden erstmals auch Daten zur Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies gegenüber Antibiotika aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich erhoben. Insgesamt wurden 250 Isolate von Non-CF-Patienten in die Untersuchung einbezogen. Hier erreichte das Resistenzniveau der getesteten Wirkstoffe maximal 14,8%.⁴ In allen Versorgungsbereichen wurden keine Colistin-resistenten Stämme entdeckt (Abb. 4.1.6.1.2).

PEG Blutkulturstudie 2006/2007 und GENARS/ARS

Die Daten der PEG Blutkulturstudie und die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden bereits in den Berichten von 2008 und 2010 vorgestellt.

Die aus den bislang an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten ermöglichen eine Auswertung der Resistenzdaten nach dem Versorgungsbereich (ambulante Versorgung, Normalstation, Intensivstation). Allerdings wird die Aussagekraft der Daten dadurch gemindert, dass die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei unterschiedlichen Kollektiven von Stämmen untersucht wurde.⁵

Vor diesem Hintergrund lag das Resistenzniveau der analysierten Antibiotika für die Isolate von Patienten auf Intensivstationen z.T. deutlich über dem für die Isolate von Patienten auf Normalstationen und im ambulanten Bereich (Abb. 4.1.6.1.3; Daten von 2011). Größere Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der

Grund-, Regel- und Schwerpunktversorgung waren nicht zu beobachten. Das höchste Resistenzniveau bei den Carba-penenemen fand sich erwartungsgemäß bei den Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Maximalversorgung.

SARI

Die Zahl der Bakterienstämme, die im Zeitraum 2001–2011 von Patienten auf 64 Intensivstationen isoliert wurden, betrug 171.055.⁶ Hierunter befanden sich 17.794 *P. aeruginosa*-Isolate. Eine wesentliche Änderung der Fluorchinolone-Resistenz war im Untersuchungszeitraum nicht zu beobachten. Im Jahr 2001 lag der Anteil der Stämme mit Ciprofloxacin-Resistenz bei 19,7%,⁷ im Jahr 2008 bei 16%⁷ und im Jahr 2012 bei 21,1%.⁸ Das Resistenzniveau beim Imipenem war bis 2008 mit ca. 25% stabil und erhöhte sich dann auf über 30%.^{7,8} Die Resistenzrate für Meropenem lag zu Beginn der Studie bei 8,9%, im Jahr 2008 bei 16,9% und zuletzt bei 23,1%.⁸ Die Resistenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Imipenem betrug zunächst < 2 pro 1.000 Patiententage (2001–2005) und stieg dann auf zumeist > 2,5 (2006–2011).⁶

EARS-Net (früher EARSS)

In dem Zeitraum 2005–2011 wurden in den 12–17 Laboren pro Jahr zwischen 117 und 389 Blutkulturisolate untersucht. Bis zum Jahr 2004 konnten weder die Anzahl der beteiligten Laboratorien noch die Anzahl der dort untersuchten Isolate die Resistenzsituation in Europa repräsentieren. In dem Zeitraum 2009–2011 lag die Resistenzrate für die Aminoglykoside bei 7–12%, Fluorchinolone bei 17–18%, Piperacillin ± Tazobactam bei 13–15%, Ceftazidim bei 8–11% und Carba-peneme bei 10–13%.⁹

Carbapenemase-bildende Stämme

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 konnte bei 20/41 (48,8%) Stämmen mit einer Resistenz gegen Imipenem,

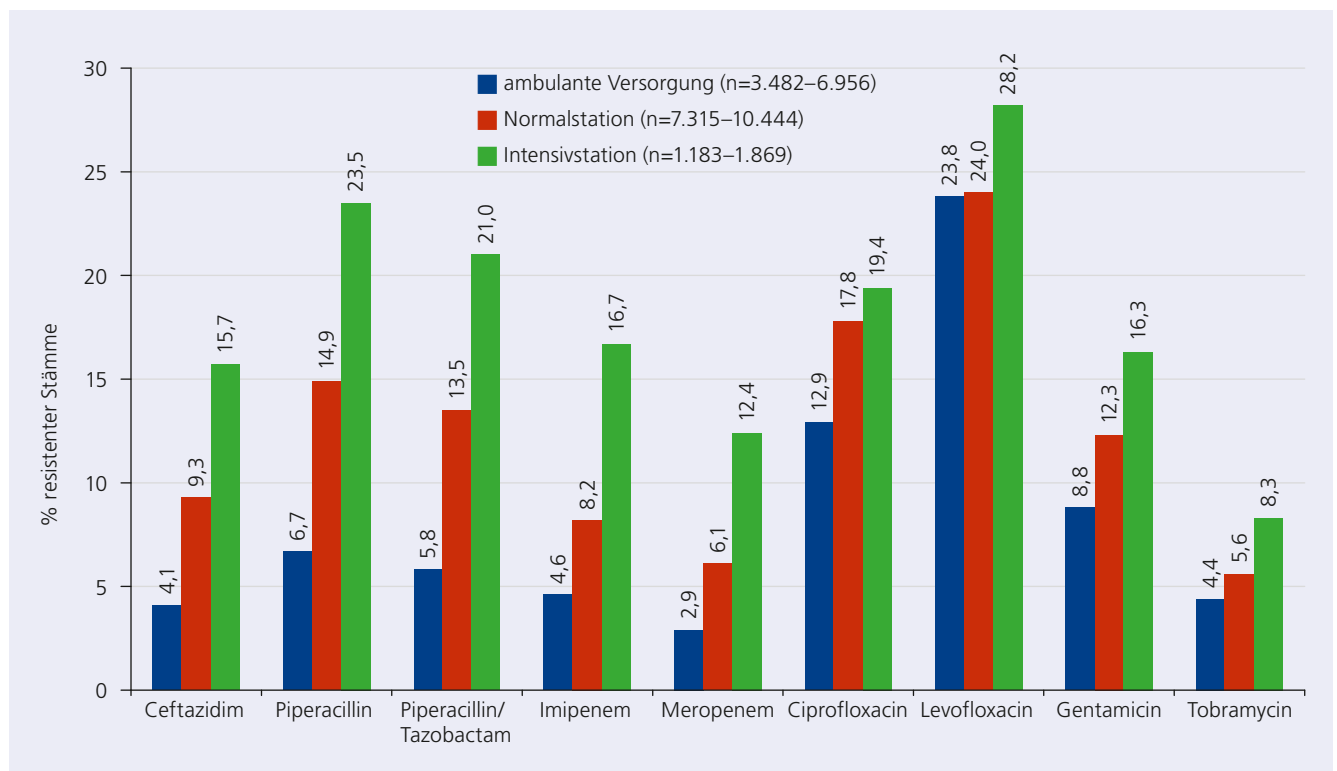


Abb. 4.1.6.1.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* in der ambulanten Versorgung, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2011*) *Datenstand: 6.11.2012

Meropenem und Ceftazidim eine Metallo- β -Lactamase (MBL) als Ursache der Carbapenem-Resistenz nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um VIM-2.¹

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhaus-erreger einsenden. Im Jahr 2012 wurden im NRZ die Carbapenemasen von 172 Stämmen molekularbiologisch charakterisiert. Zumeist handelte es sich um MBL vom Typ VIM-2 (n=100); es fanden sich aber auch andere MBL, hauptsächlich der Typen IMP und VIM.¹⁰

Fazit

Die Resistenzhäufigkeit gegen *Pseudomonas*-wirksame β -Lactame und Fluorchinolone hat in den letzten 15 Jahren zugenommen, während bei den Aminoglykosiden seit dem Jahr 2001 ein stabiler oder rückläufiger Trend zu beobachten ist. Die Aminoglykoside, vor allem Amikacin und Tobramycin, können somit in die kalkulierte Therapie von Infektionen mit Verdacht auf *P. aeruginosa* einbezogen werden. Das Resistenzniveau bei den Isolaten von Patienten auf Intensivstationen liegt durchweg deutlich über dem auf Normalstationen und im ambulanten Bereich. Dies betrifft vor allem die β -Lactame. Demgegenüber finden sich auf Allgemeinstationen, mit der Ausnahme für die Fluorchinolone, aber oft noch Resistenzraten von < 10%. Colistin stellt bei Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa*-Stämme meist die einzige therapeutische Alternative dar.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, M. Kaase, M. Trautmann
Reviewer: E. Straube

1. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
2. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>.
3. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.
4. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
5. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
6. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. Int J Med Microbiol 2013;303:388-95.
7. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. Crit Care 2010;14:R113.
8. SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012. Verfügbar unter <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
10. Kaase M. Carbapenemase bei gramnegativen Bakterien in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1401-4.

4.1.6.2 *Pseudomonas aeruginosa*

bei CF-Patienten

Resistenzsituation bei Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (zystische Fibrose, engl. cystic fibrosis; CF) gehört zu den häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankungen in Deutschland. Diese chronisch verlaufende Erkrankung ist charakterisiert durch eine Fehlfunktion im epithelialen Elektrolyttransport (Defekt des Chloridkanals „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“) und infolgedessen durch die Bildung zähflüssiger Sekrete aller exogenen Drüsen. Begünstigt durch den zähen Bronchialschleim spielen rezidivierende bakterielle Infektionen der Atemwege die entscheidende Rolle für den Erkrankungsverlauf. Die Besiedelung der CF-Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* ist die Hauptursache für Morbidität und Mortalität der Patienten. Die meisten CF-Patienten werden im Verlauf der Erkrankung dauerhaft mit nur einem oder wenigen *P.-aeruginosa*-Stämmen mit identischem Erbgut (Klone) besiedelt. Ist die Eradikation einer Erstbesiedelung der CF-Atemwege mit *P. aeruginosa* durch Antibiotika nicht mehr möglich, stützt sich die antibakterielle Therapie der chronischen Infektion vor allem auf regelmäßige, meist im Intervall durchgeführte Antibiotikagaben. Dieses Vorgehen verfolgt das Ziel, die Keimlast vorübergehend zu reduzieren, um damit die im Vordergrund der Erkrankung stehende chronisch-entzündliche Schädigung des Lungenparenchyms zu verzögern.

Im Rahmen der meist lebenslangen pulmonalen Persistenz von *P. aeruginosa* in der CF-Lunge und den zahlreichen Antibiotikatherapien werden zunehmend angepasste subklonale Varianten von *P. aeruginosa* selektioniert. Diese fallen in der meist vierteljährlich durchgeführten mikrobiologischen Routinediagnostik v.a. in Form verschiedener Morphotypen und durch die zum Teil sehr unterschiedlichen Antibiotikaemp-

findlichkeiten auf. So kommen multiresistente Varianten meist gleichzeitig im Rahmen einer „Mischinfektion“ mit empfindlicheren Varianten vor. Ein im chronischen Infektionsstadium typischer Morphotyp von *P. aeruginosa* sind mukoiden Isolate, die durch eine sehr starke Schleimproduktion (Alginate) gekennzeichnet sind und im Vergleich zu non-mukoiden Isolaten meist weniger Antibiotikaresistenzen aufweisen.

Im Rahmen des GERMAP Projektes 2010 wurde die Resistenzsituation von 2000–2008 sowohl für Erwachsene als auch für Kinder dargestellt. Hier soll nun die aktuelle Entwicklung der letzten drei Jahre (2009–2011) vorgestellt werden und zusätzlich auf die Besonderheiten im Rahmen einer Lungentransplantation bei CF Patienten eingegangen werden.

Trends der letzten Jahre (Patienten 18 Jahre und älter)

Den Daten der Konsiliarlabore für Mukoviszidose-Bakteriologie (für Norddeutschland: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Hochschule Hannover; MHH und für Süddeutschland: Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians Universität München; MvP) zufolge, ist die Resistenzsituation der am häufigsten bei CF eingesetzten *Pseudomonas*-Antibiotika in den Jahren 2009–2011 annähernd stabil. Die Resistenzraten sind im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven jedoch insgesamt höher, was auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden kann: Bei CF Patienten persistiert meist zeitlebens ein *Pseudomonas*-Klon. Die zahlreichen, bei chronischer *P.-aeruginosa*-Lungeninfektion durchgeführten Intervallbehandlungen führen schrittweise zur Selektion immer resistenterer *P.-aeruginosa*-Isolate. Darüber hinaus besteht trotz sorgfältiger hygienischer Maßnahmen die Möglichkeit, dass *P.-aeruginosa*-Isolate innerhalb eines Kollektivs übertragen werden. Dieses Risiko ist heute durch

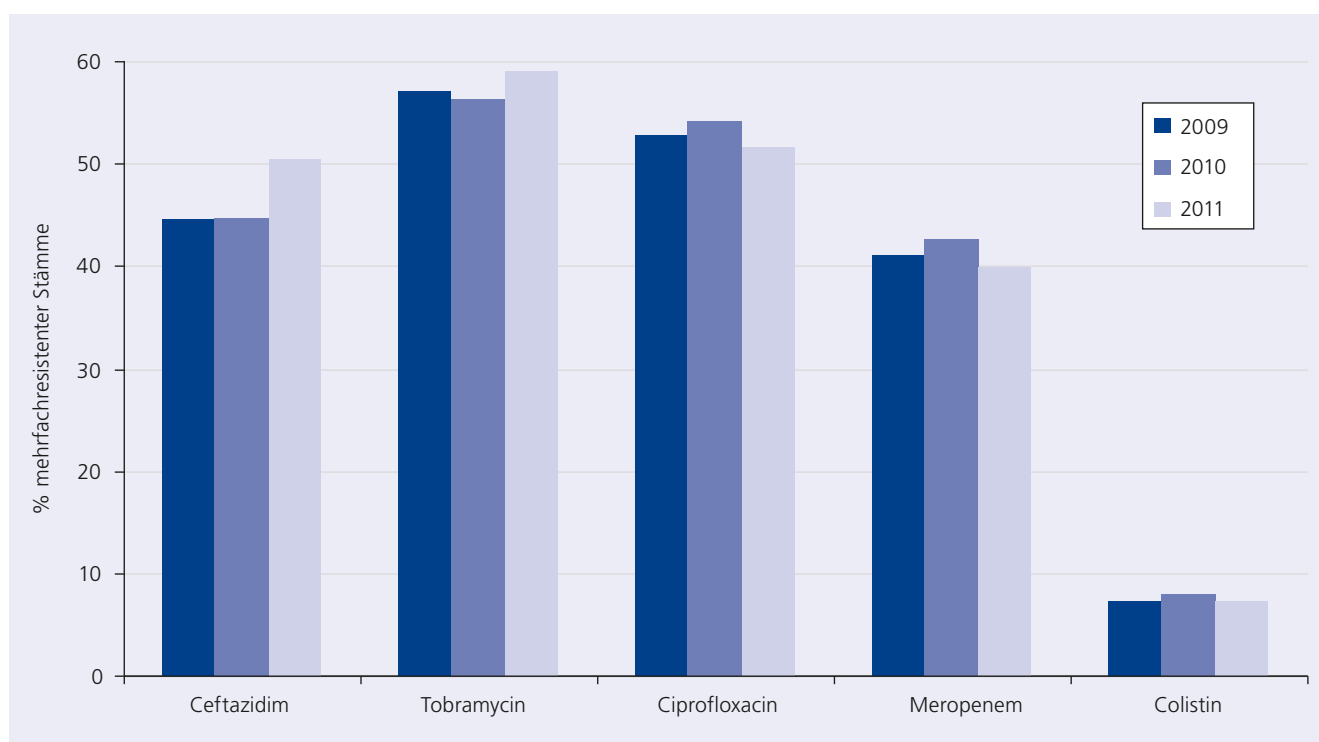


Abb. 4.1.6.2.1: Prozentuale Anteile resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate gegenüber Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Meropenem und Colistin bei CF-Patienten der Altersstufe 18 Jahre und älter (Quelle: Resistenzdaten MHH und MvP).

eine strikte Trennung *Pseudomonas*-besiedelter Patienten, nicht-besiedelter Patienten und Patienten mit multiresistenten Isolaten minimiert.

In den letzten Jahren hat sich weder an der Zahl der zur Verfügung stehenden *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika noch an den durchgeführten Therapiealgorithmen bei chronischer Infektion Wesentliches verändert. Im Vordergrund der Intervalltherapieschemata bei CF stehen die verschiedenen systemisch (v.a. Ceftazidim, Meropenem, Tobramycin und Ciprofloxacin, als Reservesubstanz Colistin) bzw. inhalativ (v.a. Tobramycin und Colistin, als neuere Substanz Aztreonam) anwendbaren Substanzen. Darüber hinaus werden bei akuten Exazerbationen meist Kombinationstherapien durchgeführt, um mehrere Resistenzvarianten eines *Pseudomonas*-Klons zu erfassen und die frühzeitige Resistenzentwicklung zu minimieren.

Eigene Daten aus den Jahren 2000–2008 zeigen bei erwachsenen CF-Patienten (18 Jahre und älter) leichte Zunahmen der Resistenzen bei den meisten *Pseudomonas*-aktiven Substanzen. Im Vergleich hierzu lagen die Resistenzraten im Zeitraum 2009–2011 geringfügig höher: für Ceftazidim bei 44,5–50,4% (2000–2008: 39,4–45,6%), für Tobramycin bei 56,4–59,1% (57,4–72,7%), für Ciprofloxacin bei 51,7–54,2% (43,6–47,9%), für Meropenem bei 39,9–42,7% (28,1–36,7%) und für Colistin bei 7,3–8,0% (4,3–6,3%). Eine Ausnahme bildet das Aminoglykosid Tobramycin, welches bei anhaltend hohen Resistenzraten (breite Anwendung von Tobramycin bei CF, sowohl zur systemischen als auch zur inhalativen Therapie) keine zunehmende Resistenzentwicklung in den letzten Jahren zeigt. Ciprofloxacin ist unter den *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika die einzige auch oral applizierbare Substanz und damit besonders für die ambulante Therapie geeignet. Dies erklärt die hohen Resistenzraten gegenüber diesem Antibiotikum. Ceftazidim und Meropenem (bevorzugt Ceftazidim) werden dagegen meist in Kombination mit einem Aminoglykosid (bevorzugt Tobramycin) für die intravenöse Therapie von Exazerbationen oder bei der Intervalltherapie eingesetzt. Vergleichsweise niedrige Resistenzraten sind für Meropenem zu verzeichnen, das infolge seines breiteren Wirkspektrums meist erst in der Zweittherapie verwendet wird. Die mit Abstand geringsten Resistenzraten finden sich für das hauptsächlich in-

halativ eingesetzte Colistin (s.u.). Die Colistin-Resistenz unter *P.-aeruginosa*-Isolaten von CF-Patienten ist jedoch ebenfalls höher als bei Isolaten anderer Herkunft.

Resistenzen bei CF-Patienten unter 18 Jahren

Im Vergleich zu erwachsenen CF-Patienten sind in den letzten Jahren (2009–2011) bei Patienten unter 18 Jahren keine großen Unterschiede zu den Jahren 2000–2008 festzustellen. Bereits in dieser Altersklasse sind relativ häufig resistente *P.-aeruginosa*-Stämme nachweisbar. Für die einzelnen Substanzklassen zeigen sich im Vergleich zu dem Erwachsenenkollektiv erwartungsgemäß etwas geringere Resistenzraten, was sich durch die altersbedingte kürzere Exposition gegenüber Antibiotika erklären lässt. Für die Behandlung der Mukoviszidose besteht für Ciprofloxacin bereits eine Zulassung für Patienten unter 18 Jahren, weswegen Resistenzen in dieser Altersklasse ebenfalls relativ häufig sind (18,2–30,1%). Durch den bei Kindern dennoch eingeschränkten Gebrauch von Ciprofloxacin ist der Unterschied in den jährlichen Resistenzraten im Vergleich zu Erwachsenen größer als in den anderen Antibiotikagruppen (im Durchschnitt 24% versus 53%).

Colistin

Eine Ausnahme in Bezug auf die Höhe der Resistenzraten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern stellt, wie bereits erwähnt, das Peptidantibiotikum Polymyxin E (Colistin) dar, für das über die Jahre gleichbleibend wesentlich geringere Resistenzraten zu verzeichnen sind (< 8%). Colistin wurde bei Mukoviszidose bisher ausschließlich inhalativ verabreicht und nur in Ausnahmefällen bei austerapiertener Lungenerkrankung auch systemisch eingesetzt. Neu ist in 2012 für Deutschland die Zulassung von Colistin für die systemische Anwendung. Inwieweit sich dies in den Resistenzstatistiken der folgenden Jahre zeigen wird, bleibt abzuwarten.

Multiresistenz (MDR)

Derzeit existiert keine international einheitliche Definition von MDR („Multi-Drug-Resistance“). Die Hannoversche Definition der Multiresistenz wurde, in vereinfachter Form, bei den zurückliegenden GERMAP-Auswertungen und so auch für die vorliegende verwandt. Seit 2012 gibt es für Deutschland eine

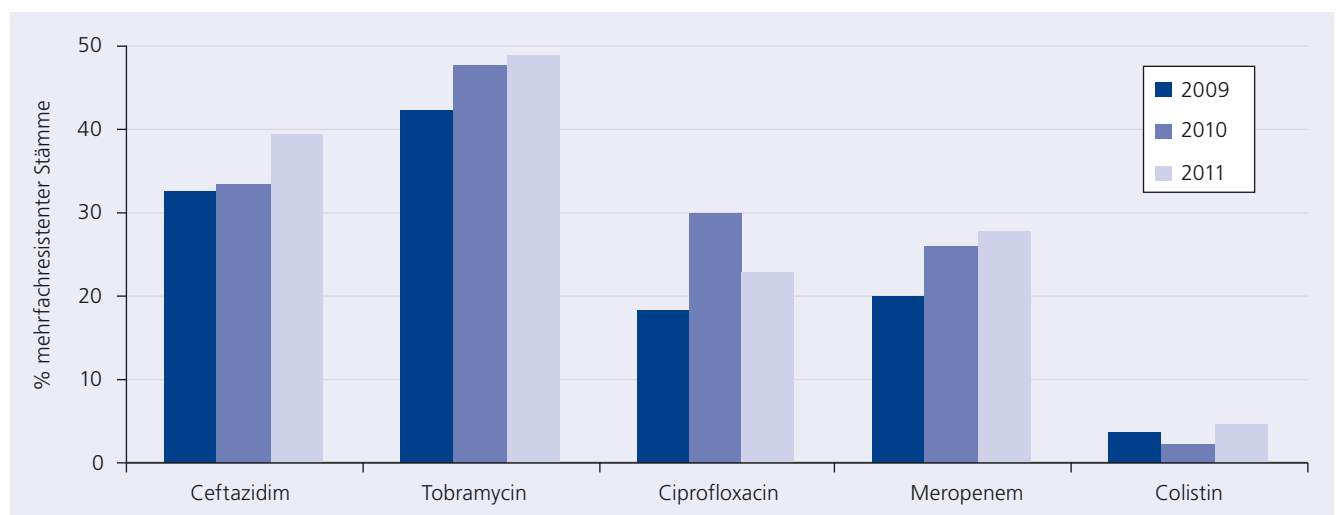


Abb. 4.1.6.2.2: Prozentuale Anteile resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate gegenüber Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Meropenem und Colistin bei CF-Patienten der Altersstufe unter 18 Jahren (Quelle: Resistenzdaten MHH).

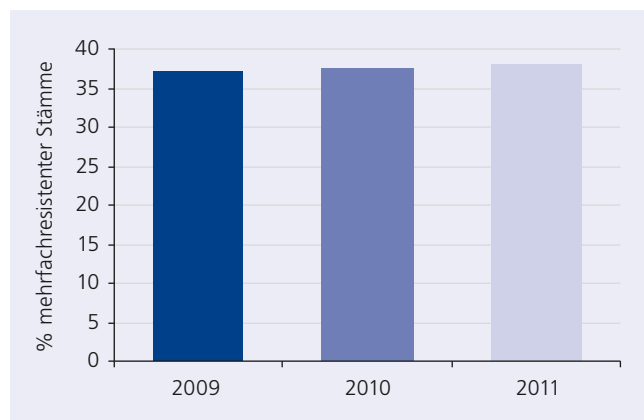


Abb. 4.1.6.2.3: Prozentualer Anteil mehrfachresistenter *P.-aeruginosa*-Isolate (empfindlich nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem). Dargestellt sind Isolate von CF-Patienten der Altersstufe > 18 Jahre. Jeder Phänotyp wurde pro Patient pro Jahr nur einmal gezählt (Quelle: Resistenzdaten MHH und MvP).

Definition der KRINKO (Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Stäbchen, BGB Oktober 2012).¹ Diese basiert auf den gleichen Grundsätzen wie die bisher in Hannover verwandte, wurde jedoch weiter entwickelt und unterscheidet in 3MRGN und 4MRGN (Multiresistente Gram-negative Erreger). Für den Bereich der CF-Diagnostik ist die Beschränkung der KRINKO-Definitionen auf *P. aeruginosa* als einzigem Nonfermenter unvorteilhaft. Zudem ist eine Bewertung historischer Daten entsprechend der KRINKO-Empfehlungen nicht vollständig möglich. Gleichwohl planen die Autoren bei künftigen GERMAP-Analysen die KRINKO-Empfehlungen zu berücksichtigen.

Wir wenden hier den Begriff der MDR auf *P.-aeruginosa*-Stämme an, die nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem emp-

findlich sind. Da Tobramycin nur mäßig lungengängig ist und deshalb bei intravenöser Therapie nur als Kombinationspartner eingesetzt wird, ist Tobramycin in dieser Definition nicht berücksichtigt/eingeschlossen. Bei dieser Auswertung wurden Isolate mit gleichem Resistenzmuster pro Patient und Jahr nur einmal gewertet. Hinsichtlich des Nachweises multiresistenter *P.-aeruginosa*-Isolate zeigt sich über die letzten drei Jahre hinweg eine nahezu konstante Rate von ca. 37%. Diese Rate von *P.-aeruginosa*-Isolaten mit MDR ist das Resultat der lebenslänglichen Persistenz einzelner Klone in den Atemwegen von CF Patienten.

Resistenzsituation im Rahmen einer Lungentransplantation

Ein neuer Aspekt der Resistenzstatistik ist die Beurteilung von *P.-aeruginosa*-Isolaten, welche nach einer Listung eines Patienten zur Lungentransplantation (präTX) bzw. während/nach erfolgter Transplantation (LuTX) aus dem Respirations-trakt isoliert werden. Da solche Isolate des Endstadiums der Lungeninfektion zahlreiche vorherige Kontakte mit *Pseudomonas*-aktiven Substanzen hatten, ist es nicht erstaunlich, dass die Resistenzraten höher sind als in dem gesamten Kollektiv. Patienten, welche sich vor einer Lungentransplantation befinden, weisen folgerichtig die höchsten Resistenzraten auf. Hier zeigen sich folgende Resistenzen im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv (Patienten >18 Jahre).

Die Resistenzraten im Zeitraum 2009–2011 lagen für die Substanz Ceftazidim bei präTX 52,9%/LuTX 50,1% (Gesamtkollektiv >18 Jahre: 46,6%), für Tobramycin bei präTX 66,4%/LuTX 58,7% (57,5%), für Ciprofloxacin bei präTX 71%/LuTX 61,2% (52,9%), für Meropenem bei präTX 57%/LuTX 47,3% (41,2%) und für Colistin bei präTX 3,2%/LuTX 3,5% (7,5%). Die ausgeprägte Resistenzlage ist insofern bedeut-

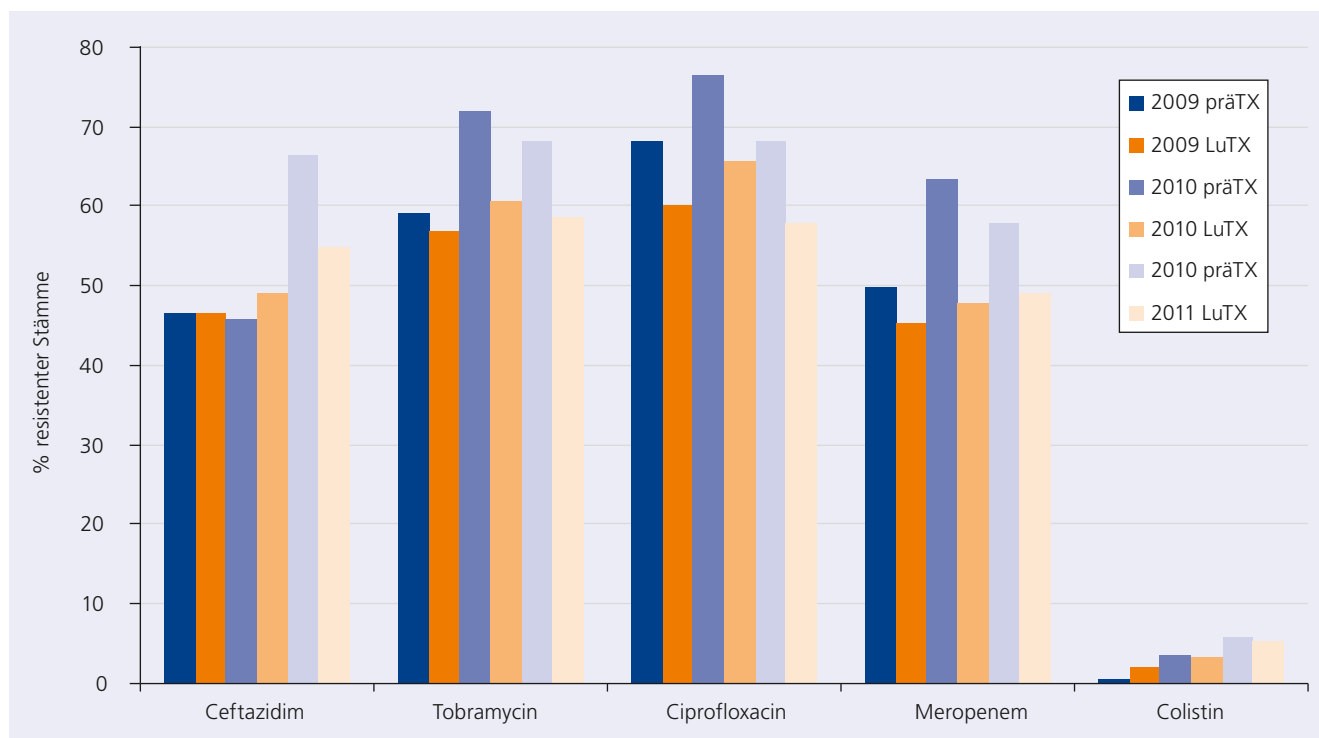


Abb. 4.1.6.2.4: Prozentuale Anteile resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate gegenüber Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Meropenem und Colistin, welche bei CF-Patienten vor einer Lungentransplantation (präTX) oder während/nach einer Lungentransplantation (LuTX) nachgewiesen wurden (Quelle: Resistenzdaten MHH).

sam, da vor Lungentransplantationen in der Regel versucht wird die *P. aeruginosa*-Keimzahl durch eine nach aktuellem Antibiotogramm angepasste Antibiotikatherapie zu reduzieren. Darüber hinaus werden, obwohl die transplantierte Lunge für die CF-typischen Erreger nicht empfänglich ist, nach Lungentransplantation häufig dieselben (klonal identischen) und multiresistenten Erreger isoliert wie zuvor: Allerdings lassen sich bei den meisten CF-Patienten weniger *Pseudomonas*-Varianten (Morphotypen/Resistotypen) nachweisen. Als Reservoir kommt v.a. die fortbestehende Besiedlung der oberen Atemwege (Rhinosinusitis) infrage.

Die klinische Relevanz einer fortbestehenden *Pseudomonas*-Besiedlung ist durch eine erhebliche Bandbreite der Befunde gekennzeichnet. Erleiden einige der besiedelten Patienten in unterschiedlicher Frequenz Infektexazerbationen, fehlen diese bei anderen Patienten praktisch vollständig.

Fazit

Die Resistenzraten von *P. aeruginosa* bei CF-Patienten befinden sich in Deutschland auf hohem Niveau. In den letzten

Jahren ist ein leichter Anstieg der Resistenzraten bei *Pseudomonas*-Isolaten von erwachsenen CF-Patienten zu beobachten. In wieweit sich diese Entwicklung fortsetzt, muss durch eine kontinuierliche Surveillance beobachtet werden, insbesondere um Veränderungen in der Häufigkeit und Ausbreitung dieser Resistenzen und die Resistenzentwicklung bei neuen Therapieoptionen frühzeitig zu erkennen.

Die insgesamt hohen Resistenzraten bei Patienten mit CF (besonders auch bei Patienten vor/während einer Lungentransplantation) machen eine regelmäßige mikrobiologische Untersuchung (Erregerisolierung, Antibiotogramm) von respiratorischen Proben unabdingbar. Daher wird bei CF eine Sputumbakteriologie mit Resistenzbestimmung vor jeder Antibiotikaverordnung und eine Substanzauswahl unter Berücksichtigung des aktuellen Antibiotogramms empfohlen. Die mikrobiologische Diagnostik bei CF sollte wegen dieser vielen Besonderheiten in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden.

► L. Sedlacek, B. Würstl, J. Heesemann, S. Suerbaum, M. Hogardt, S. Ziesing
Reviewer: N. Schnitzler

4.1.6.3 *Acinetobacter* spp.

Die wichtigsten humanpathogenen Erreger der Gattung *Acinetobacter* sind *Acinetobacter baumannii* sowie *Acinetobacter pittii* (vormals: *Acinetobacter* genomospecies 3) und *Acinetobacter nosocomialis* (vormals: *Acinetobacter* genomospecies 13TU), die zur sogenannten *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe zusammengefasst werden. Sie verursachen überwiegend nosokomiale und nur sehr selten ambulant erworbene Infektionen, hauptsächlich bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Krankheitsbilder sind u.a. Pneumonien, vor allem bei beatmeten Patienten, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und – oft Katheter-assoziierte – Sepsis. Aufgrund von Natur aus vorhandener Resistenzmechanismen sind die Stämme dieser Arten relativ resistent. So sind Penicilline und Cephalosporine durch Bildung chromosomal kodierter AmpC- β -Lactamasen in der Regel nicht wirksam. Zusätzlich können durch Punktmutationen Resistenzen gegen Fluorchinolone und andere Antibiotikaklassen erworben werden. Die Carbapenem-Resistenz wird maßgeblich durch Carbapenemasen verursacht, deren Gene horizontal übertragen werden können.

β -Lactamase-Inhibitoren, besonders Sulbactam, besitzen intrinsische Aktivität gegen die Erreger der *A. baumannii*-Gruppe. Die Monotherapie mit Sulbactam wird jedoch nicht für die Behandlung von schweren Infektionen empfohlen. Die Empfindlichkeitsprüfung von *Acinetobacter*-Isolaten gegen Penicilline und Cephalosporine in Verbindung mit einem β -Lactamase-Inhibitor ist, insbesondere bei Piperacillin/Tazobactam, unzuverlässig. Eine Bewertung der gemessenen Empfindlichkeit ist somit nicht sinnvoll und wegen fehlender EUCAST-Grenzwerte auch nicht möglich.

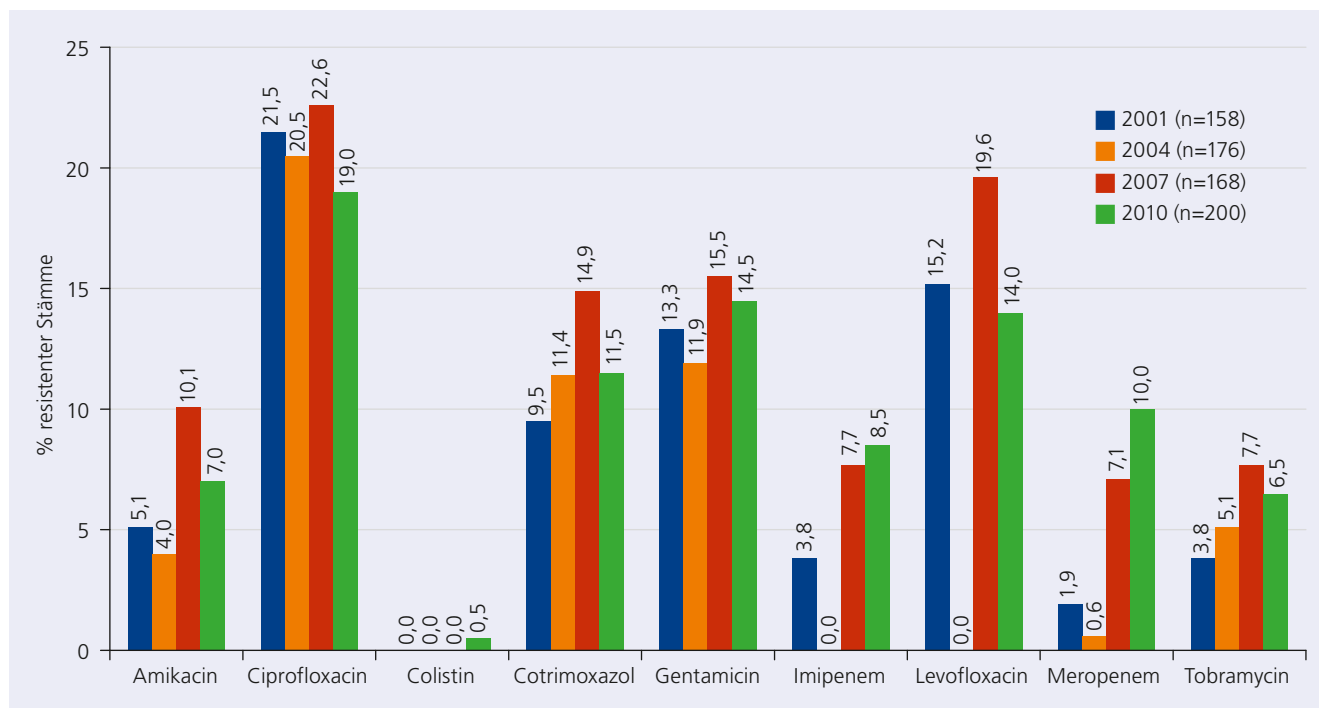
Stämme von *A. baumannii*, in geringerem Maße auch solche der beiden anderen Spezies der *A. baumannii*-Gruppe, können ausgedehnte Ausbrüche von Krankenhausinfektionen verursachen. Hierbei spielt nur eine begrenzte Zahl epidemischer Klone eine Rolle. Inzwischen ist erwiesen, dass die Mehrheit der Carbapenem-resistenten *A. baumannii*-Stämme von acht weltweit verbreiteten epidemischen Klonen (International Clones [IC] 1-8) verursacht wird, wobei IC 2 (auch als Europäischer Klon II und weltweit vorkommender Klon WW2 bezeichnet) bei fast 50% dieser Isolate nachgewiesen wurde.¹ Die für die Carbapenem-Resistenz am häufigsten verantwortlichen β -Lactamasen sind die Oxacillinasen OXA-23, OXA-40, OXA-58 und OXA-143.¹

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Informationen über die Empfindlichkeit von Isolaten der *A. baumannii*-Gruppe liegen aus den Jahren 2001 (n=158), 2004 (n=176), 2007 (n=168) und 2010 (n=200) vor. Im Beobachtungszeitraum war, unter Verwendung der EUCAST-Grenzwerte 3.0, eine deutliche Zunahme der Resistenzrate gegen Carbapeneme zu beobachten (Abb. 4.1.6.3.1). Resistenzraten von über 10% in 2010 wurden für die Fluorchinolone (Ciprofloxacin 19%, Levofloxacin 14%) sowie Gentamicin (14,5%) und Cotrimoxazol (11,5%) ermittelt. Die Resistenzraten für Amikacin, Tobramycin sowie Imipenem und Meropenem lagen bei 6,5–10%. Ein Stamm erwies sich als Colistin-resistent.²

Von den 200 Isolaten aus dem Jahr 2010 wurden 95 als *A. baumannii* und 105 als *A. pittii* identifiziert. Dabei zeigte sich,

Abb. 4.1.6.3.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme der *A.-baumannii*-Gruppe (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Hospitalbereich)

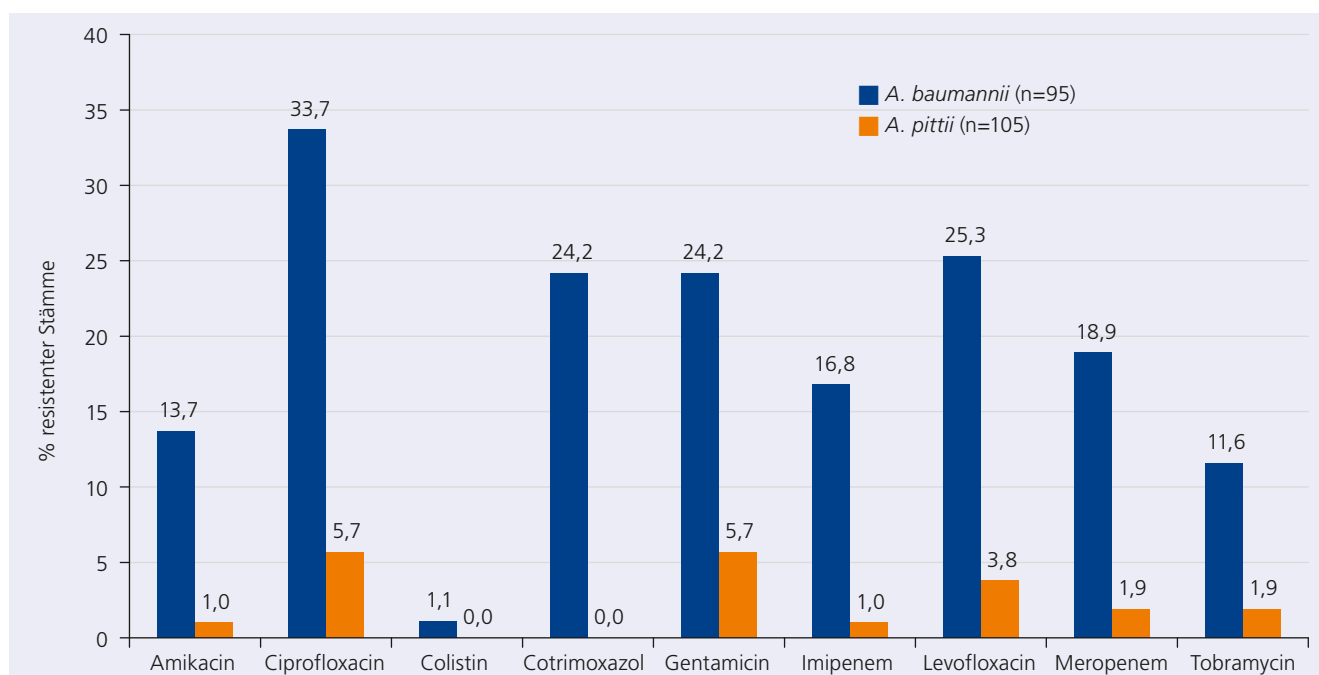
dass die Isolate von *A. baumannii* deutlich häufiger Antibiotika-resistent waren als die Isolate von *A. pittii* (Abb. 4.1.6.3.2). Von den 21 Stämmen mit intermediärer Sensibilität oder Resistenz gegen Imipenem und oder Meropenem gehörten 19 Stämme zur Spezies *A. baumannii* und zwei zur Spezies *A. pittii*.

Colistin stellt eine therapeutische Option in der Behandlung bei Infektionen durch multiresistente *A. baumannii* dar. Mit der Ausnahme eines Stammes erwiesen sich alle getesteten Isolate als Colistin-sensibel. Demgegenüber war Tigecyclin in Gegenwart einer Konzentration von 1 mg/l lediglich gegen 11 von 21 Stämmen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenem in vitro wirksam.

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 und GENARS/ARS

Die Daten der PEG-Blutkulturstudie und die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden bereits in den Berichten von 2008 und 2010 vorgestellt.

Aus dem ARS-Projekt liegen für die Jahre 2008 bis 2011 Daten vor.³ Die Resistenzhäufigkeit gegen Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) stieg im Beobachtungszeitraum von 12–13% auf 16–17% bei den Isolaten von Patienten auf Intensivstationen, von ca. 3% auf 9–10% bei den Isolaten von Patienten auf Normalstationen und von < 1% auf 2–3% bei den Isolaten von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich (Datenstand: 23.10.2012). Demgegenüber zeigte sich bei den Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) und

Abb. 4.1.6.3.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme bei *A.-baumannii* und *A. pittii* im Jahr 2010 (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Hospitalbereich)

Cotrimoxazol eine unveränderte oder tendenziell rückläufige Resistenzlage in allen Versorgungsbereichen.

Das wahre Gefahrenpotential, das von resistenten Stämmen ausgeht, wird deutlich, wenn man den Anteil von Stämmen mit Mehrfachresistenz betrachtet. Bei der Auswertung der Resistenzmuster von den drei Antibiotikaklassen Carbapeneme (Imipenem und Meropenem), Fluorchinolone (Ciprofloxacin) und Aminoglykoside (Gentamicin und Tobramycin) zeigte sich im Beobachtungszeitraum für die Stämme aus dem stationären Bereich eine Zunahme des Anteils der Stämme, die gegen keine der drei Substanzen resistent waren (von 69,7% auf 79,4%), ein Rückgang des Anteils der Stämme mit Einfachresistenz (von 23,6% auf 11,0%) und eine Zunahme der Stämme mit Dreifachresistenz (von 1,9% auf 5,9%) (Datenstand: 27.3.2013).

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Speziesidentifizierung von *Acinetobacter* spp. im Rahmen der routinemäßigen Verwendung von automatisierten Geräten zur Identifizierung von Mikroorganismen keine eindeutige Identifizierung auf Speziesebene erlaubt, sodass die angegebenen Resistenzraten von *A. baumannii* als zu niedrig anzusehen sind.

G-TEST

Im Rahmen von G-TEST wurden 391 Isolate der *A.-baumannii*-Gruppe aus den Jahren 2005, 2007 und 2009 gegen Tigecyclin und andere Antibiotika geprüft. Die In-vitro-Aktivität von Tigecyclin war in allen Untersuchungsjahren annähernd gleich. Der Anteil von Stämmen mit einer MHK von ≤ 1 mg/l betrug vor der Einführung von Tigecyclin 99,3%, im Jahr nach der Einführung 92,3% und drei Jahre nach der Einführung 97%.

Demgegenüber stieg der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Imipenem von $< 1\%$ im Jahr 2005 auf 11,1% im Jahr 2007 und betrug im Jahr 2009 8,2%. Allerdings zeigten Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegen Imipenem, gemessen an den $MHK_{50/90}$ -Werten, eine vierfach geringere Sensibilität gegen Tigecyclin als Imipenem-sensible Stämme (1/2 vs. 0,25/0,5 mg/l). Die Resistenzhäufigkeit gegen Gentamicin betrug 13,6% in 2005, 22,2% in 2007 und 15,7% in 2009, während bei Ciprofloxacin das Resistenzniveau von 30% auf 21,6% zurückging.⁴

Betrachtet man 140 *A.-baumannii*-Isolate separat, so betrug die Carbapenem-Resistenz 4,3% in 2005, 25% in 2007 und 23,8% in 2009.⁵

Charakterisierung der Carbapenem-resistenten Stämme

Die molekulare Charakterisierung der o.g. 21 Stämme mit intermediärer Sensibilität oder Resistenz gegen Imipenem und Meropenem aus der PEG-Resistenzstudie 2010 ergab, dass 16 *A.-baumannii*-Stämme eine OXA-23-like Carbapenemase exprimierten. Ein *A.-baumannii*-Stamm besaß eine OXA-58-like Carbapenemase und ein *A.-pittii*-Stamm eine OXA-40-like Carbapenemase.² Bei drei Carbapenem-resistenten Stämmen wurde keine Carbapenemase gefunden. Die Mehrzahl der Isolate konnte der in Europa vorherrschenden klonalen Linie IC 2 zugeordnet werden.¹

Die Dominanz von OXA-23 zeigte sich auch im Untersuchungsgut der im Jahr 2012 an das nationale Referenzzentrum für Gram-negative Krankenhausreger eingesandten *A.-baumannii*-Isolate mit Verdacht auf Carbapenemasen. Bei 355 von 410 Stämmen wurde eine OXA-23 Carbapenemase nachgewiesen. An zweiter und dritter Stelle fanden sich OXA-72 (n=39) und OXA-58 (n=10). Bei einigen Stämmen wurde auch das NDM-1-Gen nachgewiesen.⁶ Zudem scheinen in mehreren Regionen Deutschlands *A.-pittii*-Stämme mit der Metallo-Betalactamase GIM-1 verbreitet zu sein.

Fazit

Die Resistenzhäufigkeit bei Stämmen der *A.-baumannii*-Gruppe gegen Carbapeneme liegt im Mittel bei ca. 10%, mit einem deutlich höheren Anteil bei den *A.-baumannii*-Stämmen als bei den *A.-pittii*-Stämmen. Der Anteil auf Intensivstationen ist dabei besonders hoch. Im internationalen Vergleich stellt sich die Resistenzlage in Deutschland aber immer noch vergleichsweise günstig dar. Die gezielte Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erfolgt gemäß Antibiogramm. Bei schweren Infektionen werden nach wie vor die Carbapeneme der Gruppe 2 (Doripenem, Imipenem, Meropenem), gegebenenfalls in Kombination mit einem Fluorchinolon empfohlen. Für jede der beiden Substanzklassen gilt jedoch, dass Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber den einzelnen Wirkstoffen bestehen können. Daher darf bei nachgewiesener Empfindlichkeit gegenüber der Testsubstanz nicht automatisch auf eine allgemeine Empfindlichkeit der Wirkstoffe dieser Klasse geschlossen werden.

Bei Vorliegen einer Resistenz gegen die Standardantibiotika, insbesondere gegen die Carbapeneme, kommt der Einsatz von Colistin in Betracht. Gelegentlich wird auch Tigecyclin zur Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erwogen.

► M. Kresken, B. Körber-Irrgang, M. Kaase, H. Seifert
Reviewer: E. Straube

1. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2010;65:233-8.
2. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antifektives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
3. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
4. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multi-drug-resistant pathogens, in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1095-1103.
5. Schleicher X, Higgins PG, Wisplinghoff H, Körber-Irrgang B, et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* in Germany over a 5-year period (2005-2009). Clin Microbiol Infect. 2013;19:737-42.
6. Robert Koch-Institut. Zur aktuellen Resistenzsituation bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Bakterien. Epidemiol Bull 2013; Ausgabe 19 (13. Mai):167-71.

4.1.6.4 *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia ist neben *Acinetobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* ein weiterer wichtiger nosokomialer Infektionserreger aus der Gruppe der Non-Fermenter. Zwar gilt er nicht als hochvirulent, ist aber ein von Natur aus multiresistenter Erreger. Häufig ist er mit Biofilm- und Plastik-, 'device'-assoziierten Infektionen verbunden. Er verursacht in erster Linie Pneumonien, insbesondere Beatmungs-assoziierte Pneumonien. Hier kann er auf Atemwegsepithelzellen in Biofilmen wachsen.³ Häufig aber wird dieser fakultativ pathogene Umweltkeim aus Atemwegsmaterialien lediglich als kolonisierender Begleitkeim isoliert. An zweiter Stelle verursacht er Katheter-assoziierte Bakteriämien. Prädisponiert sind Patienten aus der Hämato-/Onkologie, Intensivpflege-Patienten, katheterisierte Patienten und solche nach Breitspektrum-Antibiose. Häufig wird er in fortgeschrittenen Stadien der Mukoviszidose isoliert, wobei seine Rolle in Mischinfektionen kontrovers beurteilt wird. Auf Intensivpflegestationen variiert die Häufigkeit des Nachweises im Vergleich zu anderen Erregern oder pro 1.000 Patiententagen stark und korreliert in einer multivariaten Analyse mit der Anwendungsdichte von Carbapenemen und der Größe der Station.⁴

Die Spezies-Population wurde verschiedentlich in Gruppen untergliedert anhand von Imipenem-MHK-Werten, 16S rRNA-Signaturen, Sequenzpolymorphismen des *smeDEF*-kodierten Effluxpumpen-Operons, Restriktionsfragment Polymorphismen und auf Basis eines MLST-Schemas. Auffälligerweise zeigt diese Spezies Ecotypen, die entweder ausschließlich oder vorwiegend vom Menschen isoliert werden oder nicht- anthropogenen Ursprungs sind, wie der Rhizosphäre.⁵ Jüngste Vergleichsuntersuchungen des Genoms eines Blutkulturisolats (K279a) mit einem Umweltisolat (R551) zeigten eine große Anzahl an Antibiotikaresistenz-Determinanten, wie Multi-drug-Effluxpumpen, β -Lactamasen und eine Gruppe von Chinolon-Resistenz (*qnr*)-Determinanten.^{6,7} Neben chromosomal kodierten Resistenzen haben auch durch lateralen Gentransfer erworbene Resistenzen klinische Bedeutung.

S. maltophilia besitzt zwei Plasmid-kodierte, induzierbare β -Lactamasen. Die L1 Metallo- β -Lactamase hydrolysiert nahezu alle β -Lactame außer Aztreonam. Die L2 Serin- β -Lactamase ist Clavulansäure-hemmbar. Beide zusammen exprimiert hydrolysieren die meisten β -Lactam-Antibiotika. Verschiedene Familien von Multi-drug-Resistance-Effluxpumpen spielen in der Resistenz gegenüber Tetracyclinen und Chinolonen eine wesentliche Rolle. Dabei scheinen die neueren Fluorchinolone wie Moxifloxacin stärker wirksam zu sein als die älteren, wie Ciprofloxacin. Die Mehrzahl klinischer Isolate zeigt eine Colistin-MHK > 4 mg/l (<http://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=22939>; Datenstand: 3.3.2013).

Therapieoptionen und Resistenzentwicklung

Die In-vitro-Resistenztestung von *S. maltophilia* zeigt Diskrepanzen, sowohl was den Vergleich verschiedener Methoden und Inkubationsbedingungen als auch die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit betrifft.^{8,9} In Biofilmen ist der Erreger gegenüber Antibiotika deutlich resistenter als in der planktonischen Form – wie er in der In-vitro-Resistenztestung

verwendet wird.¹⁰ Allerdings fehlt bislang der Beleg, dass eine Testung in Biofilmen die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von Antibiotika verbessert.

Die Standardtherapie von *S.-maltophilia*-Infektionen erfolgt mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Als Alternativen – zum Beispiel bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit – gelten die auf dem deutschen Markt vertriebenen Fluorchinolone und gegebenenfalls Tigecyclin. Kombinationstherapien mit Fluorchinolonen, Tigecyclin oder mit einer Colistin-Inhalationstherapie sind weitere Alternativen. Die als Alternativen auch genannten Antibiotika Ticarcillin/Clavulansäure und Aztreonam/Clavulansäure werden im Ausland vertrieben. Berichte von wenigen oder einzelnen Fällen legen nahe, dass auch Ceftazidim erfolgreich eingesetzt werden könnte [Übersicht bei^{11,12,13}].

Besondere Aufmerksamkeit erfuhren erste Berichte über Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Resistenzen und deren molekularer Basis.^{14,15} Aus dem SENTRY-Projekt stammten dabei mehrere dieser resistenten Isolate aus Europa, eines aus Deutschland. Diese Resistenzen werden von mobilen genetischen Elementen kodiert, wie Integrons und Insertions-elementen, die möglicherweise zu einer raschen Verbreitung dieser Resistenz führen könnten.

In-vitro-Resistenzlage

Verschiedene Resistenzstudien in Deutschland liefern ein vergleichsweise zeitnahe Bild der Resistenzlage (siehe Tab. 4.1.6.4.1): Die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit klinischen Infektionsisolaten von 2010, die Antibiotika Resistenz Surveillance des Robert Koch-Instituts (ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 8.1.2013) mit Angaben zu Isolaten aus dem stationären Versorgungsbereich sowie das Projekt „Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units“ (SARI). Dabei erfolgt ggf. eine kategoriale Bewertung auf Basis der unterschiedlichen von den Mikrobiologie-Laboratorien verwendeten Normen (DIN, CLSI oder EUCAST). Demnach liegen die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol übereinstimmend unter 5%. Im Vergleich der letzten Jahre zeigen die Daten aus ARS jedoch eine Resistenzentwicklung mit zunehmenden Resistenzraten bei Moxifloxacin, Ceftazidim und Tigecyclin.

Fazit

Die Frage nach geeigneten Methoden der Empfindlichkeitstestung zur Vorhersage einer klinischen Wirksamkeit ist noch nicht abschließend geklärt. Es stehen klinische Studien aus, um die In-vitro oder tierexperimentellen Daten zu unterschiedlichen Antibiotikaklassen und deren Kombinationen mit dem klinischen Ausgang zu korrelieren.

Auf Basis verschiedener Resistenzstudien scheint Cotrimoxazol gegenwärtig in Deutschland als Mittel der Wahl für die (empirische) Therapie von Infektionen geeignet zu sein. Eine mögliche Ausbreitung der verschiedenen Plasmid-kodierten Resistenzen muss kontrolliert werden. Therapiealternativen mit in Deutschland vertriebenen Antibiotika sind Tigecyclin

Tab. 4.1.6.4.1: Ergebnisse verschiedener Resistenzstudien aus Deutschland zu Anzahl getesteter und Anteil resistenter *S.-maltophilia*-Isolate. Die verschiedenen zugrunde gelegten Normen zum klinischen Kategorisieren der In-vitro Daten sind angegeben.

Studie, Zeitraum (verwendete Norm)	Antibiotikum	Anzahl getesteter Isolate	Resistenzrate (%)
PEG IV/2010 (EUCAST)	Cotrimoxazol	234	1,3
SARI 01/2007 - 12/2011 (DIN, CLSI, EUCAST)	Cotrimoxazol	2.280	3,7
	Ceftazidim	2.373	50,0
	Ciprofloxacin	2.247	31,8
	Levofloxacin	776	23,7
ARS 2012 (DIN, CLSI, EUCAST)	Cotrimoxazol	1.693	2,7
	Ceftazidim	1.371	61,3
	Moxifloxacin	311	14,8
	Tigecyclin	532	33,5
ARS 2008 (DIN, CLSI)	Cotrimoxazol	789	5,4
	Ceftazidim	754	40,1
	Moxifloxacin	559	9,5
	Tigecyclin	100	14,0

und Moxifloxacin, deren Wirksamkeit jedoch abzunehmen scheint, ohne dass der Resistenzmechanismus geklärt ist. Kombinationen, wie z.B. mit einer Colistin-Inhalationstherapie, sind eine klinisch wirksame Alternative. Weitere im Ausland verwendete Alternativen sind die Kombination Ticarcillin/Clavulansäure oder Aztreonam/Clavulansäure.

► D. Jonas

Reviewer: W.V. Kern

- Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012;25:2-41.
- Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis 2009;9:312-23.
- Pompilio A, Crocetta V, Confalone P, Nicoletti M, et al. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. BMC Microbiol 2010;10:102.
- Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). J Hosp Infect 2006;64:238-43.
- Kaiser S, Biehler K, Jonas DA. *Stenotrophomonas maltophilia* multilocus sequence typing scheme for inferring population structure. J Bacteriol 2009;191:2934-43.
- Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol 2008;9:R74.
- Ryan RP, Monchy S, Cardinale M, Taghavi S, et al. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. Nat Rev Microbiol 2009;7:514-25.
- Carroll KC, Cohen S, Nelson R, Campbell DM, et al. Comparison of various in vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;32:229-35.
- Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Aydoslu B, et al. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness. BMC Microbiol 2005;5:24.
- Wu K, Yau YC, Matukas L, Waters V. Biofilm compared to conventional antimicrobial susceptibility for *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother published ahead of print 7 January 2013, doi:10.1128/AAC.02215-12.
- Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. PLoS One 2012;7:e37375.
- Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2008;62:889-94.
- Nicodemo AC, Paez JL. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:229-37.
- Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, Jones RN, et al. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. Emerg Infect Dis 2007;13:559-65.
- Barbolla R, Catalano M, Orman BE, Famiglietti A, et al. Class 1 integrins increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:666-9.

4.1.7 *Neisseria meningitidis*

Der Erreger *Neisseria meningitidis* verursacht Sepsis und Meningitis, vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Die meldepflichtige Meningokokkeninfektion ist aufgrund einer Sterblichkeit von ca. 8% (Epidemiologisches Bulletin, Nr. 39/2012) und einem ebenso hohen Risiko von dauerhaften Folgeschäden gefürchtet. Zudem werden bei der Meningokokkenkrankung Sekundärfälle und Ausbrüche beobachtet.

Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Deutschland derzeit bei ca. 0,5/100.000/a und ist somit als niedrig einzustufen, auch wenn von einer leichten Untererfassung ausgegangen werden muss. Weltweit gesehen ist die Epidemiologie der Meningokokkenkrankung besonders im afrikanischen Meningitisgürtel besorgniserregend. Hier werden Ausbrüche beobachtet, die teilweise mehrere 10.000 Menschen betreffen können.

Wichtigste präventive Maßnahme gegen Meningokokkeninfektionen der Serogruppen A, C, W135 und Y ist die Bereitstellung von Impfstoffen auf der Basis nativer oder konjugierter Kapselpolysaccharide. Ein konjugierter Meningokokken-A-Polysaccharid-Impfstoff (MenAfriVac™) wurde vom *Meningitis Vaccine Project* im afrikanischen Meningitisgürtel erfolgreich eingeführt.¹ Außenmembranprotein-spezifische Impfstoffe gegen Serogruppe-B-Meningokokken stehen für Epidemien zur Verfügung.² Universelle Serogruppe-B-Impfstoffe befinden sich in der klinischen Erprobung (Phase 2 bzw. 3) oder sind ab dem 2. Lebensmonat zur Anwendung zugelassen und wurden im Dezember 2013 auf dem deutschen Markt bereitgestellt.³ Diese proteinbasierten Impfstoffe können allerdings nicht alle Serogruppe-B-Stämme abdecken.⁴ In Deutschland besteht seit 2006 eine STIKO-Empfehlung für die Verwendung konjugierter Meningokokken-C-Impfstoffe. Für Reisende, gesundheitlich Gefährdete, enge Kontaktpersonen zu Erkrankten und Mitarbeiter von Laboratorien stehen bei Indikation auch tetravalente Konjugatimpfstoffe (ACWY) zur Verfügung.

In industrialisierten Ländern stellen β -Lactamantibiotika die wichtigste Säule der antibiotischen Therapie invasiver Meningokokkeninfektionen dar. Für die prophylaktische Behandlung von engen Kontaktpersonen (z.B. im häuslichen Umfeld des Erkrankten) werden die Antibiotika Rifampicin oder Ciprofloxacin, bei Schwangeren ggf. Ceftriaxon herangezogen (vgl. aktuelle Empfehlungen der STIKO). Der Einsatz von Azithromycin wird als Alternative diskutiert (siehe auch ECDC Guidance – „Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts“ http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1010_guid_meningococcal_guidance.pdf).

Im Gegensatz zur Situation bei der verwandten Art *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken) ist die Resistenzsituation bei Meningokokken nicht beunruhigend. Ein Versagen der antibiotischen Therapie ist nur in wenigen Fällen für letale Infektionsverläufe verantwortlich; zumeist kann im letzteren Fall die antibiotische Therapie trotz effektiven Abtötens der Bakterien einen rasch progredienten toxischen Verlauf nicht aufhalten. Es gibt experimentelle Hinweise, dass sowohl Penicillin-Resistenz⁵ als auch Rifampicin-Resistenz die Fitness der Bakterien negativ beeinflusst.⁶

Die molekularen Mechanismen der Antibiotikaresistenz bei Meningokokken sind teilweise verstanden. Mutationen in der Transpeptidaseregion des Penicillin-Bindeprotein 2 (PBP2) sind für eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin verantwortlich. Eine Vielzahl an allelen Varianten des *penA*-Gens, das das Penicillin-Bindeprotein 2 kodiert, zirkulieren bei Meningokokken. Eine internationale *penA*-Sequenz-Datenbank wurde etabliert und wird auf Referenzlaborebene verwendet (<http://pubmlst>).⁷ Plasmid-kodierte β -Lactamasen spielen bei Meningokokken, im Gegensatz zu Gonokokken, keine Rolle.

Die seltene Rifampicin-Resistenz wird durch Punktmutationen im *rpoB*-Gen verursacht, das die β -Untereinheit der RNA-Polymerase kodiert. In der Literatur wurden Erkrankungen durch Rifampicin-resistente Stämme bei Rifampicin-behandelten Kontaktpersonen beschrieben. Resistenzen gegenüber Gyrasehemmern werden Alterationen in den *gyrA*- und *parC*-Genen zugeschrieben. Solche Resistenzen sind in Deutschland überaus selten. Am NRZ Meningokokken wurden 2011 und 2012 keine invasiven Stämme beobachtet, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin oder Ciprofloxacin aufwiesen. Von 2002–2012 waren über 99% der getesteten Stämme sensibel gegenüber Rifampicin und Ciprofloxacin.

Das NRZ Meningokokken erfasst für alle eingesendeten Isolate die Empfindlichkeit gegenüber den Antibiotika Penicillin G, Rifampicin, Ciprofloxacin und Cefotaxim. Zur Anwendung kommen Agardiffusionstests unter Verwendung von Etest-Streifen und die EUCAST Grenzwerte.

Trends der Resistenzentwicklung gegenüber Penicillin

Von einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Penicillin wird bei einer MHK über 0,06 mg/l gesprochen. Zeitliche Schwankungen des Anteils Penicillin-sensibler Stämme sind zu beobachten (Abb. 4.1.7.1). Es fällt auf, dass sich der Anteil von Stämmen mit mutiertem *penA*-Gen in den vergangenen Jahren verdreifacht hat. Durchschnittlich waren zwischen 2002 und 2011 14% der getesteten Isolate intermediär gegenüber Penicillin sensibel, 0,7% waren resistent. 2012 gab es einen auffälligen Anstieg auf 25% bzw. 2,2%. Auch dieser Trend wird am NRZ für Meningokokken sorgfältig überwacht. Die Schwankungen über die Zeit können mit einer wechselnden Verteilung der einzelnen klonalen Komplexe der Meningokokken zusammenhängen.

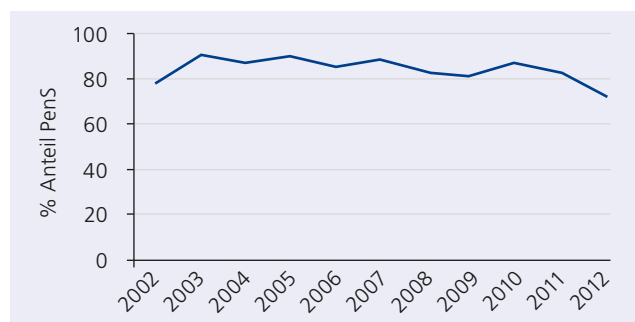


Abb. 4.1.7.1: Entwicklung des Anteils von Meningokokken-Stämmen mit Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (2002–2012). MHK bis 0,06 mg/l werden als sensibel gewertet.

So sind 23% der Meningokokken, die zum sogenannten ST-11-Komplex gehören, der einen Großteil der Serogruppe-C-Erkrankungen in Deutschland verursacht, nicht mehr sensibel gegenüber Penicillin. Im Gegensatz dazu ist dies nur bei 5% der Meningokokken der Fall, die zum ST-41/44-Komplex gehören. Dieser klonale Komplex ist für einen großen Teil der Serogruppe-B-Erkrankungen in Deutschland verantwortlich. Resistenzen gegenüber Cefotaxim wurden bisher am NRZ Meningokokken nicht beobachtet (n=754).

Fazit

Die Resistenzsituation bleibt bei Meningokokken relativ entspannt, sodass Therapie und Postexpositionsprophylaxe mit bewährten Regimen betrieben werden können. Der Anstieg der gegen Penicillin intermediär-sensiblen Stämme muss jedoch weiter beobachtet werden. International ist eine weitere Standardisierung und eine Korrelation von Genotypen und Phänotypen in Arbeit und wird z.B. von der *European Monitoring Group on Meningococci* und dem IBD-labnet des ECDC vorangetrieben. Insbesondere die Rifampicin-Grenzwerte bedürfen weiterer Feinabstimmung.⁸ Das ECDC hat eine Richtlinie mit dem Titel „Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their

contacts“ herausgebracht, die über die Antibiotikaphylaxe informiert.

► U. Vogel, H. Claus

Reviewer: R. Berner, W. Hellenbrand

1. LaForce FM, Konde K, Viviani S, Preziosi MP. The Meningitis Vaccine Project. *Vaccine* 2007;25:97-100.
2. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, et al. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine* 2005;23:2191-6.
3. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010;362:1511-20.
4. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-25.
5. Zarantonelli ML, Skoczynska A, Antignac A, El GM, et al. Penicillin Resistance Compromises nod1-dependent proinflammatory activity and virulence fitness of *Neisseria meningitidis*. *Cell Host Microbe* 2013;13:735-45.
6. Taha MK, Zarantonelli ML, Ruckly C, Giorgini D, et al. Rifampin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis* 2006;12:859-60.
7. Taha MK, Vazquez JA, Hong E, Bennett DE, et al. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2784-92.
8. Taha MK, Hedberg ST, Szatanik M, Hong E, et al. Multicenter study for defining the breakpoint for rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* by *rpoB* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3651-8.

4.1.8 *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken) sind die Erreger der Gonorrhoe, einer umgangssprachlich auch als Tripper bezeichneten, nur beim Menschen vorkommenden, sexuell übertragbaren Infektionskrankheit. Nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen imponiert die Gonorrhoe insbesondere als Urethritis und/oder Zervizitis. Durch Oral- oder Analverkehr mit Infizierten kann es auch zur Ausbildung einer Pharyngitis bzw. Proktitis kommen. Als Komplikationen durch aufsteigende Infektion sind beim Mann die Prostatitis und Epididymitis sowie bei der Frau die Salpingitis und Peritonitis (PID, pelvic inflammatory disease) zu nennen. Eine durch hämatogene Streuung disseminierte Gonokokkeninfektion kann assoziiert sein mit einer Arthritis und hämorrhagisch pustulösen Hautläsionen. Der insbesondere bei Frauen nicht selten asymptomatische Verlauf der Infektion begünstigt die Weiterverbreitung der Erkrankung. Die Übertragung von Gonokokken erfolgt in der Regel als Schmierinfektion beim Geschlechtsverkehr. Die Keratokonjunktivitis (Gonoblennorrhoe) des Neugeborenen hingegen ist auf die vaginale Schmierinfektion bei der Geburt zurückzuführen. Verlässliche Daten zur Häufigkeit der Gonorrhoe in Deutschland existieren nicht, da mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 die Meldepflicht entfiel. Sentinel-Untersuchungen des RKI weisen jedoch auf eine weite Verbreitung der Gonorrhoe und allgemein auf die „stille Epidemie“ sexuell übertragbarer Erkrankungen in Deutschland hin. Schätzungen zufolge ist mit einer Inzidenz von 25 bis 40 Fällen/100.000 Einwohner zu rechnen; das entspricht circa 21.000 bis 33.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. In 2010 werden im europäischen Ausland Inzidenzraten von 0,6 bis 30/100.000¹, in den USA von 100,8/100.000 angegeben.²

Trends der Resistenzentwicklung

Für Deutschland existieren nur wenige publizierte Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*. Durchgeführte Studien vor 2010 sind darüber hinaus lokal und zeitlich begrenzt und erlauben somit keine deutschlandweite Bewertung der Resistenzsituation bzw. Resistenzentwicklung. Für den Vergleich der Studiendaten kommt erschwerend hinzu, dass die Beurteilungskriterien für die Antibiotikaempfindlichkeit verschiedenen Normen (DIN, CLSI, etc.) entnommen sind. Unter Betrachtung der Rohdaten^{3, 4, 5} und Anwendung der in Tabelle 4.1.8.1 dargelegten Interpretationskriterien lässt sich die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* jedoch zeitlich und regional vergleichend einschätzen (Abbildung 4.1.8.1)

Gegenüber Penicillin, früher das Mittel der Wahl zur Behandlung der Gonorrhoe, zeigten sich bereits in den frühen Studien deutliche Resistenzraten von über 20% im Raum Frankfurt am Main und im Südwesten Deutschlands. Aber auch im Raum Berlin ließen sich neben 3,5% Penicillin-resistenten Isolaten 22,3% der Gonokokken als lediglich intermediär empfindlich beurteilen, sodass Penicillin nicht für die kalkulierte Therapie geeignet ist. Auch Tetracyclin mit Resistenzraten zwischen 29,2% und 60,6% und einem zusätzlich beträchtlichen Anteil intermediär empfindlicher Isolate ist kein Antibiotikum der Wahl. Bezüglich des Chinolons Ciprofloxacin zeigte sich weniger räumlich als vielmehr im zeitlichen Verlauf beurteilt eine bedrohliche Zunahme der Resistenzsituation (innerhalb von 10 Jahren ein Anstieg von 1,2% auf 47,7% Resistenz). Bestätigt werden konnte diese hohe Chinolon-Resistenz durch Erhebungen in Norddeutschland, 34% Ciprofloxacin-Resistenz im Jahr 1999⁶ und im Rhein-Main-Gebiet,

Tab. 4.1.8.1: Grenzwerte für die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*
(Quelle: CLSI, 2009)

Antibiotikum	Grenzwerte (MHK in mg/l)		
	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin	≤0,06	0,12–1	≥2
Cefixim	≤0,25	–	–
Ceftriaxon	≤0,25	–	–
Tetracyclin	≤0,25	0,5–1	≥2
Ciprofloxacin	≤0,06	0,12–0,5	≥1
Spectinomycin	≤32	64	≥128
Azithromycin*			≥1

*vorläufiger Grenzwert nach CDC

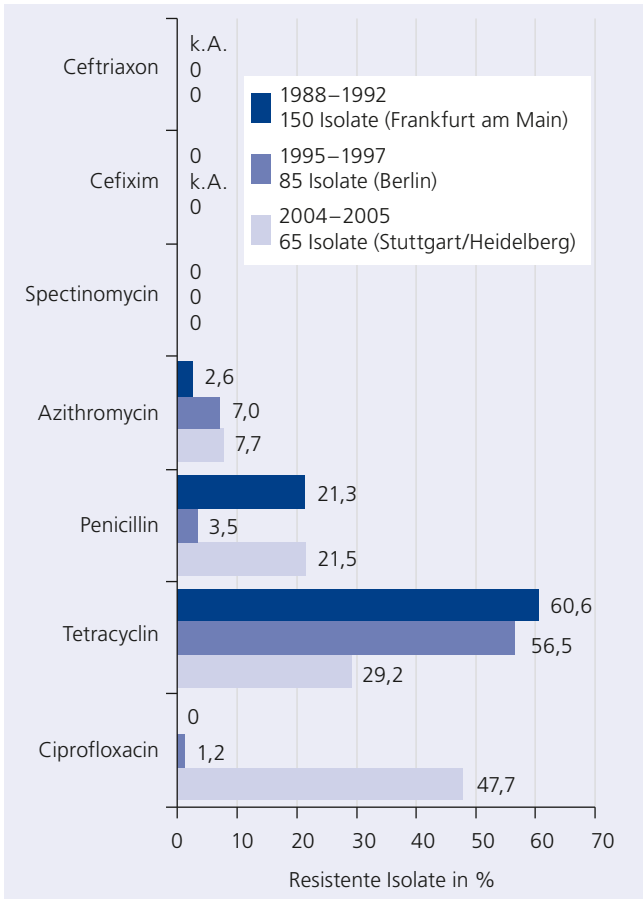


Abb. 4.1.8.1: Zeitliche und räumliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei *N. gonorrhoeae* (Quellen: Referenzen³⁻⁵; k.A., keine Angaben)

64% Ciprofloxacin-Resistenz im Jahr 2008⁷. Azithromycin gilt als Reservesubstanz in der Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe. Aber auch gegenüber dem Azalid zeigte sich bereits in der Studie aus den 90er Jahren eine Resistenzrate von über 5%. Lediglich die Cephalosporine der Gruppe 3 (Ceftriaxon und Cefixim) sowie das Aminoglykosid Spectinomycin zeigten 100% Wirksamkeit in vitro.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2010 konnte erstmalig ein Antibiotikaresistenz-Surveillance-System für Gonokokken deutschlandweit etabliert werden. 213 Gonokokken-Isolate aus 23 Zentren wurden im Zeitraum vom 1.10.2010 bis 31.12.2011 an das Referenzlabor, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main, zur Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit und Erregertypisierung gesandt. Präliminäre Daten, basierend auf den Kriterien zur Empfindlichkeitsbewertung nach EUCAST (Tabelle 4.1.8.2), zeigen

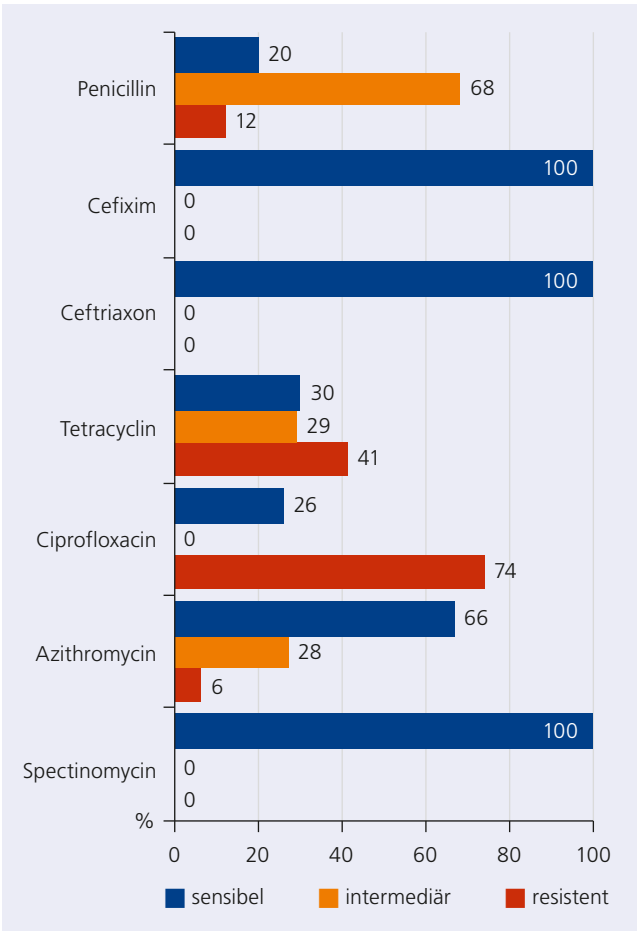


Abb. 4.1.8.2: Antibiotikaresistenz bei *N. gonorrhoeae* (n=213) in Deutschland. PEG-Resistenzstudie, 1.10.2010–31.12.2011.

eine Nicht-Empfindlichkeit gegenüber Penicillin von 80%, gegenüber Cefixim von 0%, gegenüber Ceftriaxon von 0%, gegenüber Tetracyclin von 70%, gegenüber Ciprofloxacin von 74%, gegenüber Azithromacin von 34% und gegenüber Spectinomycin von 0% (Abbildung 4.1.8.2).

Mit der Etablierung des Konsiliarlabors für Gonokokken zum 1.1.2010 wird auch für Deutschland auf Basis freiwilliger Isolate-Einsendungen die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* überwacht. Berichte des Konsiliarlabors zufolge lassen sich in Deutschland Gonokokken-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 nachweisen.^{8,9,10}

Antibiotikaresistenz kennt keine geographischen Grenzen. Berichte aus den Niederlanden über eine zunehmende Rate von *N.-gonorrhoeae*-Isolaten mit reduzierter Empfindlichkeit

Tab. 4.1.8.2: Grenzwerte für die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* (Quelle: EUCAST Version 3.0, 2013)

Antibiotikum	MHK-Grenzwerte (mg/l)		
	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin	≤ 0,06	0,12–1	> 1
Cefixim	≤ 0,12		> 0,12
Ceftriaxon	≤ 0,12		> 0,12
Tetracyclin	≤ 0,5	1	> 1
Ciprofloxacin	≤ 0,03	0,06	> 0,06
Spectinomycin	≤ 64		> 64
Azithromycin	≤ 0,25	0,5	> 0,5

gegenüber Cefotaxim (0,125–0,5 mg/l) von 4,8% in 2006 auf 12,1% in 2008 sowie Berichte aus Frankreich über das Auftreten von High-Level Cefixim- und Ceftriaxon-resistenten *N. gonorrhoeae* sind besorgniserregend und deuten auf mögliche Therapielimitierungen in der Zukunft hin.^{11,12}

Fazit

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* ist in Deutschland erstmalig im Rahmen eines Antibiotikaresistenz-Surveillance-Systems 2010/2011 erfasst worden. Zur Beurteilung der Resistenzentwicklung und Formulierung effektiver Therapieempfehlungen bedarf es der Aufrechterhaltung und Förderung dieses Surveillance-Systems. Die WHO fordert von einer kalkulierten suffizienten Therapie der Gonorrhoe einen Heilungserfolg von ≥ 95%. Angesichts der vorliegenden Resistenzdaten bei *N. gonorrhoeae* scheint dieses Ziel nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin erreichbar.

► T.A. Wichelhaus

Reviewer: V. Bremer, S. Buder, S. Dudareva-Vizule, P. Kohl

1. ECDC: Annual epidemiological report Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data 2012, ISBN 978-92-9193-443-0.
2. <http://www.cdc.gov/std/stats10/gonorrhea.htm>.
3. Schäfer V, Enzensberger R, Schneider C, Rickmann J, et al. Epidemiology of Penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Frankfurt, Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:914-8.
4. Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, Chahin M, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin. Hautarzt 2000;51:666-9.
5. Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:318-22.
6. Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I. Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. Chemother J 2001;10:35-6.
7. Rosenthal EJK, Lemberg U, Riegel H. Zum Auftreten von Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* im Rhein-Main-Gebiet. Epidemiologisches Bulletin/RKI 2009;13:122-3.
8. <http://www.vivantes.de/knk/derma/konsiliarlabor-gonokokken/fachinformationen/>.
9. ECDC: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2010, ISBN 978-92-9193-343-3.
10. ECDC: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2011, ISBN 978-92-9193-450-8.
11. de Vries HJ, van der Helm JJ, Schim van der Loeff MF, van Dam AP. Multi-drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, The Netherlands. Eurosurveillance 2009;14:19330.
12. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1273-80.

4.1.9 *Legionella pneumophila*

Legionellen sind ubiquitär verbreitete, intrazellulär wachsende Bakterien, die zum einen eine meist selbst limitierende fieberhafte Systemerkrankung (Pontiac-Fieber), zum anderen Pneumonien verursachen. Diese sind zu etwa je einem Drittel ambulant oder nosokomial erworben bzw. Reise-assoziiert. *Legionella pneumophila* Serogruppe 1 verursacht mehr als 90% aller Legionellenpneumonien. Dieser wichtigste Vertreter der Legionellen ist phänotypisch und genotypisch außerordentlich heterogen. Es gilt als gesichert, dass wenige virulente „Klone“ für einen Großteil der Erkrankungen im ambulanten Bereich verantwortlich sind. Die stammspezifische Virulenz dieser Klone kann noch nicht an definierten genetischen Markern festgemacht werden. Es ist jedoch bekannt, dass 90% aller ambulant erworbenen und Reise-assoziierten Legionellen durch Stämme von *L. pneumophila* Serogruppe 1, die mit dem monoklonalen Antikörper 3/1 reagieren, verursacht werden. Diese sog. Pontiac-Gruppe, die für fast alle beschrie-

benen Ausbrüche verantwortlich ist, macht nur 10–20% aller in Wassersystemen nachgewiesenen Legionellen aus. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass ein größerer Teil der Legionellen in der Umwelt wenig virulent ist.¹

Bestimmte Personengruppen sind prädisponiert, eine Legionelleninfektion zu erleiden. Dies sind besonders Patienten mit Immunsuppression nach Organtransplantationen, bei Tumorerleiden, längerer Kortikosteroidtherapie oder unter Gabe von TNF-alpha Antagonisten.² Auch starke Raucher sind gefährdet. Etwa 20% der Legionelleninfektionen treten jedoch bei Patienten ohne typische Risikofaktoren auf.

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Legionellenpneumonie klinisch nicht von Pneumonien anderer Ätiologie abgegrenzt werden kann. Studien zur Seroprävalenz belegen, dass die nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten, labordiagnostisch gesicherten ca. 600 Fälle pro Jahr nur einen Bruchteil der tatsächlich aufgetretenen Erkrankungen darstellen. Nach

den Ergebnissen der CAPNETZ Pneumoniestudie werden in Deutschland etwa 4% aller ambulant erworbenen Pneumonien durch Legionellen verursacht. Diese Studie zeigte auch, dass die Schwere der klinischen Erkrankung sehr variabel sein kann. Bei einem Teil der Patienten mit Legionellose zeigt sich ein komplexer und schwerwiegender klinischer Verlauf mit nicht unerheblicher Mortalität.³

Therapieoptionen und Resistenzentwicklung

Zur Behandlung der Legionellose stehen die intrazellulär aktiven Substanzen Tetracycline, Makrolide, Fluorchinolone sowie Rifampicin zur Verfügung. Da Legionellen intrazelluläre Erreger sind, wurden zur Bestimmung der Wirksamkeit von Antibiotika Zellkulturen oder Tierversuche eingesetzt. Hierbei wiesen Fluorchinolone und neuere Makrolide wie Clarithromycin oder Azithromycin die beste Aktivität auf. In einer aktuellen Arbeit von Bruin et al.⁴ wurden die epidemiological cut-off values (ECOFF) für 183 klinische *L. pneumophila* SG 1-Isolate bestimmt. In-vitro erwiesen sich in dieser Untersuchung Fluorchinolone (Levofloxacin am aktivsten), Makrolide (Clarithromycin am aktivsten) und Rifampicin als aktivste Substanzen.

In-vitro-Resistenzlage

Die In-vitro Resistenztestung ist wegen der komplexen Zusammensetzung der erforderlichen Nährmedien für Legionellen problematisch. Es liegen nur wenige Untersuchungen zur Resistenzprüfung vor. Mit Ausnahme der Arbeit von Bruin et al., der ein klinisches Wildtyp-Isolat mit erhöhten MHKs sowohl gegen Ciprofloxacin als auch gegen Azithromycin beschreibt, wurden Resistenzen gegen die therapeutisch eingesetzten Substanzen aus der Gruppe der Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline oder Rifampicin bei klinischen Isolaten bisher nicht gefunden.⁴ Dieser eine Stamm sollte mit molekularen Methoden nochmals nachuntersucht werden. Untersuchungen aus dem Konsiliarlabor für Legionellen an 98 *L. pneumophila*-Stämmen, die zwischen 2002 und 2012 in Deutschland isoliert worden waren, zeigten ebenfalls keine erhöhten MHK-Werte gegen diese Substanzen (Lück et al. unpubliziert).

Unter Laborbedingungen ist es jedoch möglich, Mutanten zu züchten, die gegen Erythromycin, Rifampicin oder Fluorchinolone resistent sind. Diese Mutanten weisen auch die typischen Mutationen in den entsprechenden Genen (*gyrA*, *rpoB*) auf. Es muss also weiter beobachtet werden, ob eine Resistenzentwicklung bei klinischen- und Umweltisolaten auftritt. Die routinemäßige Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit scheint zum momentanen Zeitpunkt nicht notwendig.

Klinische Anwendung

Prospektive, klinische Studien liegen nicht vor, da die Diagnostik in der Regel zu langsam und die Fallzahlen niedrig sind. In den wenigen publizierten, klinischen Beobachtungsstudien war Levofloxacin den neueren Makroliden (nicht signifikant) überlegen.⁵

In einigen wenigen Studien wurde die Kombination mit Rifampicin bzw. die Kombination von Chinolon und Azithromycin untersucht. Insgesamt hatte eine Kombinationstherapie keinen positiven Einfluss auf den Verlauf, war aber häufiger mit Nebenwirkungen assoziiert und kann daher nicht uneingeschränkt empfohlen werden.⁵ Ob Patienten mit schwerer CAP und Schock von einer Kombinationstherapie profitieren, wird noch kontrovers diskutiert.

In den wenigen klinischen Beschreibungen von „Therapieversagern“ waren diese bisher nie mit einer wirklichen Resistenz assoziiert, die durch In-vitro-Testung bestätigt wurde. In diesen Einzelfällen müssen Diffusionsbarrieren z.B. bei Abszessen oder individuelle Besonderheiten der Patienten diskutiert werden.

Fazit

Therapie der Wahl bei der Legionellenpneumonie ist heute Levofloxacin oder ein anderes Fluorchinolon in maximaler Dosierung. Neuere Makrolide, besonders Azithromycin, sind ebenfalls wirksam.⁶ Eine Kombination mit Rifampicin bringt keinen Vorteil. Die Therapie kann bei leichten Verläufen und guter klinischer Antwort auf 7–10 Tage beschränkt werden. Bei immunsupprimierten Patienten oder kompliziertem klinischen Verlauf werden längere Therapiedauern bis zu 21 Tagen empfohlen.⁷

► H. von Baum, C. Lück
Reviewer: D. Jonas

1. Lück PC, Steinert M. Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Legionella Infektionen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2006;49:439-49.
2. Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, Rico P. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: Case series and literature review. Canadian Journal of Gastroenterology 2009;23:829-33.
3. von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttrop N, et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2008;46:1356-64.
4. Bruin JP, Ijzerman EPF, Den Boer JW, Mouton JW, et al. Wild-type MIC distribution and epidemiological cut-off values in clinical Legionella pneumophila serogroup 1 isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2012;72:103-8.
5. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1109-21.
6. Carratal J, Garcia-Vidal C. An update on Legionella. Curr Opin Infect Dis 2010;23:152-7.
7. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. Pneumologie 2010;64:149-54.

4.1.10. *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkulose ist weltweit eine der wichtigsten Ursachen von Krankheit und Tod. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Zahl der Menschen, bei denen 2011 erstmals eine Tuberkulose diagnostiziert wurde, auf 8,7 Millionen. Die Zahl der Todesfälle im gleichen Jahr liegt bei ca. 1,4 Millionen. Die meisten Erkrankungen betreffen die Lunge und Atemwege, und in mehr als einem Drittel aller Erkrankungen liegt die hochansteckende Form einer mikroskopisch positiven Lungentuberkulose vor. Über eine hämatogene Streuung der Erreger von der pulmonalen Eintrittspforte aus können aber alle Organe betroffen sein.

Die Medikamente und Strategien zur Behandlung der Tuberkulose wurden in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entwickelt. Es gibt folgende fünf Standardmedikamente, die zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt werden: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S), wobei letzteres laut WHO nicht mehr zu den Medikamenten der ersten Wahl zählt und aufgrund der Notwendigkeit einer parenteralen Gabe auch nur noch selten eingesetzt wird. Die antituberkulotische Standardtherapie (so genannte Kurzzeittherapie) beginnt mit einer Kombination von vier Medikamenten (HRZE) und wird nach 2(-3) Monaten mit zwei Medikamenten (HR) über weitere vier Monate (d.h. sechs Monate Gesamtbehandlungsdauer) fortgeführt. Bei Verdacht auf das Vorliegen von Resistenzen wird das initiale Therapieregime unter Berücksichtigung der patientenbezogenen Faktoren (z.B. Vorbehandlung) erweitert und gemäß dem Ergebnis der Resistenztestung des kulturellen Isolates angepasst.

Die Hauptursachen für die Resistenzentstehung liegen in einer inadäquaten Therapie, wie beispielsweise bei der Verordnung nicht effektiver Therapieregime oder bei einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme, was zu unzureichenden Wirkstoffspiegeln führt. Bei Monotherapie, d.h. der (bewussten oder unbewussten) Gabe nur eines wirksamen Medikaments, kommt es obligat zur Selektion von resistenten Erregern. Dies beruht darauf, dass ein kleiner Teil der Bakterienpopulation jeweils gegen ein Antituberkulotikum von Natur aus resistent ist (beispielsweise ist 1 von 10^6 Tuberkulosebakterien gegenüber Isoniazid und 1 von 10^8 gegenüber Rifampicin resistent). Unter einer Monotherapie können sich die von Natur aus resistenten Erreger ungehemmt vermehren, sodass nach kurzer Zeit die sensiblen Erreger, die durch das Antituberkulotikum abgetötet wurden, durch resistente Bakterien ersetzt werden. Eine unbewusste Monotherapie beruht vor allem auf der vermeidbaren Unkenntnis von bereits vorliegenden Resistenzen. Aus diesem Grunde sollte immer eine Resistenzbestimmung des Erregers angestrebt werden. Nur so kann eine adäquate Therapie sichergestellt und der Entstehung weiterer Resistenzen wirksam vorgebeugt werden.

Liegen Resistenzen gegen die Medikamente der ersten Wahl vor, so muss auf Ersatzantibiotika (so genannte Zweitangmedikamente) zurückgegriffen werden. Diese Medikamente sind in der Regel jedoch schlechter verträglich, und die Therapie muss zudem deutlich länger – teilweise über mehr als zwei Jahre – durchgeführt werden, da einige dieser Medikamente nur bakteriostatisch wirken. Auch ist eine Therapie mit Zweitangmedikamenten um ein Vielfaches teurer.

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 wird bei Tuberkulose-Fällen bundesweit das Vorliegen einer Resistenz gegenüber den oben genannten Erstrangmedikamenten erfasst und an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Neben den Erstrangmedikamenten wird derzeit auch die Erfassung von Resistenzen gegenüber Zweitangmedikamenten eingeführt, sodass in Zukunft auch hierzu Daten vorliegen werden.

Die in diesem Kapitel dargestellte Resistenzsituation basiert auf den Tuberkulose-Meldedaten, die dem RKI bis zum Stichtag am 1.8.2012 übermittelt wurden.

Tuberkulose und Resistenzsituation in Deutschland im Jahr 2011

Für das Jahr 2011 wurden in Deutschland insgesamt 4.317 neu diagnostizierte Erkrankungen an Tuberkulose registriert, welche die Referenzdefinition des RKI erfüllten. Dies entspricht einer Inzidenz von 5,3 Erkrankungen bezogen auf 100.000 Einwohner (2010: 4.388 Erkrankungen, Inzidenz 5,4). Der seit vielen Jahren kontinuierlich rückläufige Trend bei den Erkrankungszahlen hat sich seit 2009 deutlich abgeschwächt und nähert sich mittlerweile einem Plateau mit weitgehend gleichbleibender Inzidenz.

Für 2.871 der 4.317 Erkrankungsfälle (66,5%) lagen Informationen über das Ergebnis der Resistenztestung – zumindest für die beiden wichtigsten Erstrangmedikamente Isoniazid und Rifampicin – vor. Zur Bestimmung der Resistenzlage wurden diese Erkrankungsfälle gemäß der WHO-Definition jeweils als Nenner definiert. Eine Resistenz gegenüber mindestens einem der fünf Standardmedikamente („jegliche Resistenz“ [HRZES]) wurde 2011 in 341 Fällen (11,9%) angegeben. Eine multiresistente Tuberkulose (MDR-TB, „multi-drug-resistant TB“), definiert als Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin, lag in 56 Fällen (2,0%) vor.

Multiresistente Erreger, die zusätzlich gegenüber einem Fluorchinolon und einem der drei parenteralen Medikamente der zweiten Wahl (Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin) resistent sind, werden als „extensiv resistente Tuberkulose“ oder XDR-TB („extensively drug-resistant TB“) bezeichnet. Wie bereits oben erwähnt, befindet sich die Erfassung von Angaben zur Resistenz gegenüber Zweitangmedikamenten im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht derzeit noch in der Umsetzung, sodass auf Basis der Meldedaten noch keine Aussage zum Vorkommen der XDR-Tuberkulose in Deutschland gemacht werden kann. Nach Schätzungen der WHO (Globaler Tuberkulosebericht 2012) liegt der Anteil der XDR-Tuberkulose an der MDR-TB weltweit bei etwa 9,0%, wobei es – bei insgesamt sehr eingeschränkter Datenlage – je nach Land deutliche Unterschiede gibt. In einer von Dalton et al. durchgeführten multizentrischen prospektiven Kohortenstudie mit acht teilnehmenden Ländern betrug der Anteil der XDR-TB an der MDR-TB durchschnittlich 6,7%.¹

Problematisch erscheint die Situation insbesondere in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Auch in Deutschland werden nach Angaben des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Mykobakterien seit einigen Jahren vereinzelt Patien-

ten mit XDR-TB diagnostiziert. Dabei wird die XDR-Tuberkulose nicht nur „importiert“, sondern entwickelt sich zum Teil auch als Folge von Behandlungsfehlern.

Resistenztestergebnisse und molekularepidemiologische Untersuchungen aus dem NRZ Forschungszentrum Borstel

Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel führte bei 214 MDR-TB Stämmen, die von in Deutschland lebenden Patienten in den Jahren 2006 bis 2010 isoliert wurden, Resistenztestungen sowie eine molekulare Feintypisierung durch (24-Loci MIRU-VNTR-Typisierung und Spoligotyping). Eine relevante Anzahl der MDR-TB Stämme war gegenüber weiteren Antituberkulotika resistent, z.B. gegen Pyrazinamid (51%), Amikacin (15%) oder Ofloxacin (9%). Mittels Genotypisierung ließ sich ein Großteil der Stämme dem Beijing-Genotyp zuordnen (55%), gefolgt von den Genotypen LAM- (13%), Ural- (10%), und Delhi/CAS (5%). Die Gesamtrate an geclusterten Isolaten betrug 58%, wobei die Clusterrate bei Beijing-Stämmen (76%) deutlich höher war als bei Stämmen, die nicht der Beijing-Familie angehörten (33%). Darüber hinaus zeigte sich, dass sich ca. 30% aller Isolate den zwei größten Clustern zuordnen ließen (Beijing 94-193, 100-32).

Der Beijing-Genotyp, der in verschiedenen Tuberkulose-Hochinzidenz-Regionen ein wichtiger Verursacher der resistenten Tuberkulose ist, repräsentiert auch in Deutschland einen großen Anteil der MDR-Stämme. Die gefundene hohe Clusterrate und die insgesamt reduzierte Populations-Diversität mit zwei dominanten Stämmen deuten auf eine starke klonale Ausbreitung bestimmter MDR-TB Stämme in Ländern der ehemaligen Sowjetunion hin, aus denen auch der Großteil der MDR-TB-Patienten in Deutschland stammt.

Risikofaktoren für eine Resistenzentwicklung

Ein Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung ist eine Vorerkrankung an Tuberkulose, da diese möglicherweise nicht adäquat oder unvollständig behandelt wurde. Für 3.849 (89,2%) der insgesamt 4.317 übermittelten Erkrankungsfälle lagen Informationen zu einer Tuberkulosevorerkrankung vor. Bei etwa jedem 5. dieser Erkrankten (742 von 3.849; 19,3%) war zuvor schon einmal eine Tuberkulose diagnostiziert worden.

In Tabelle 4.1.10.1 sind die nachgewiesenen Resistenzen für Erkrankungsfälle mit einer behandelten Vorerkrankung den Fällen ohne Vorerkrankung gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass der Anteil resistenter Tuberkulosen unter vorerkrankten und vorbehandelten Patienten signifikant höher ist im Vergleich zu Patienten ohne eine Vorerkrankung und Vorbehandlung.

Eine latente Infektion mit *M. tuberculosis* kann auch nach vielen Jahren noch zu einer Erkrankung führen. Bei Menschen mit Migrationshintergrund spielt daher die epidemiologische Tuberkulose-Situation im Herkunftsland eine entscheidende Rolle für das jeweilige Erkrankungsrisiko. Und auch im Falle

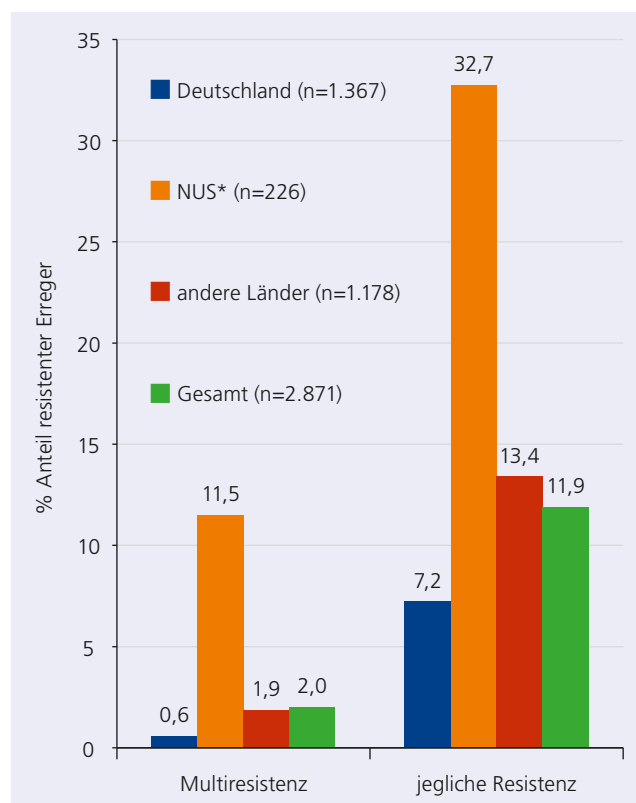


Abb. 4.1.10.1: Prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland: Deutschland, NUS, andere Länder und für alle Fälle mit Information zur Resistenz, Deutschland 2011

* NUS-Länder: Armenien, Aserbaidschan, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Lettland, Litauen, Moldawien, Russische Föderation, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan, Weißrussland

Tab. 4.1.10.1: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Status der Vorerkrankung und Vorbehandlung (Quelle: Robert Koch-Institut, Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011)

Resistenzphänotyp	Vorerkrankung (mit Vorbehandlung) (n=159)		keine Vorerkrankung (n=2.176)		Faktor Vorerkr./keine Vorerkr.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Isoniazid (H)**	29	18,2	131	6,0	3,0
Rifampicin (R)**	21	13,2	27	1,2	10,6
Pyrazinamid (P)**	12	7,5	57	2,6	2,9
Ethambutol (E)**	11	6,9	23	1,1	6,5
Streptomycin (S)**	23	14,5	133	6,1	2,4
Multiresistenz**	18	11,3	23	1,1	10,7
Jegliche Resistenz ohne PZA (HRES)**	33	20,8	194	8,9	2,3
Jegliche Resistenz mit PZA (HRESZ)**	35	22,0	232	10,7	2,1
Polyresistenz ohne PZA (HRES)	6	3,8	56	2,6	1,5

** Signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei Erkrankten mit Vorerkrankung und Vorbehandlung gegenüber Erkrankten ohne Vorerkrankung ($p < 0,001$)

Tab. 4.1.10.2: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland Deutschland vs. Ausland, Fälle mit Angaben zur Resistenz, 2011 (Quelle: Robert Koch-Institut, Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2011)

Resistenzphänotyp	Deutschland (n=1.367)		Ausland (n=1.404)		gesamt (n=2.871)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Isoniazid (H)*	43	3,1	158	11,3	206	7,2
Rifampicin (R)*	12	0,9	51	3,6	63	2,2
Pyrazinamid (P)	33	2,4	48	3,4	83	2,9
Ethambutol (E)*	8	0,6	36	2,6	45	1,6
Streptomycin (S)*	49	3,6	150	10,7	205	7,1
Multiresistenz*	8	0,6	48	3,4	56	2,0
Jegliche Resistenz (HRES)*	73	5,3	210	15,0	292	10,2
Jegliche Resistenz (HRESZ)*	99	7,2	232	16,5	341	11,9
Polyresistenz (HRES)*	16	1,2	62	4,4	81	2,8

* signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei im Ausland geborenen Erkrankten ($p < 0,001$)

Anmerkung: Für 100 der 2.871 auf Resistenz getesteten Erkrankungsfälle lagen keine Angaben zum Geburtsland vor. Sie konnten daher bei der Analyse nach Geburtsland nicht berücksichtigt werden.

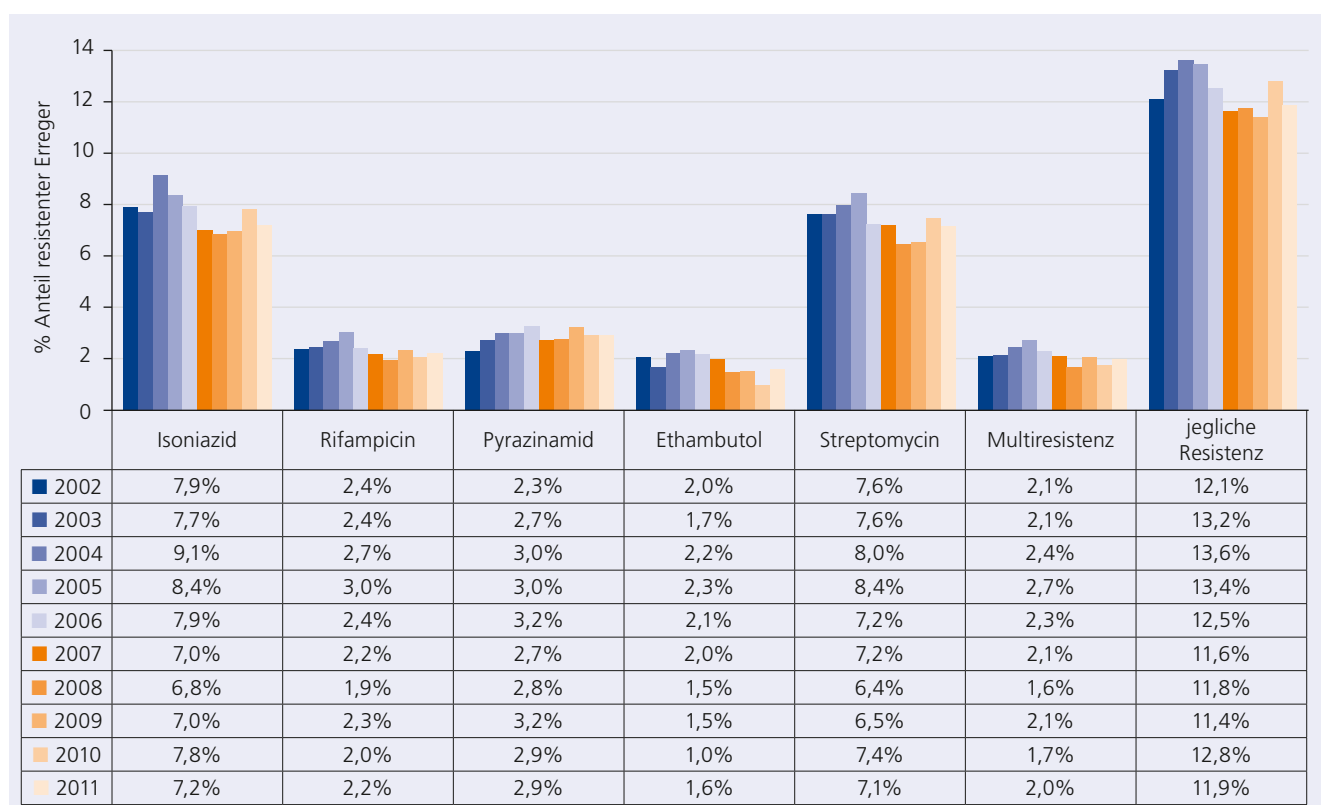


Abb. 4.1.10.2: Prozentuale Anteile resistenter Tuberkulose gegenüber Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin sowie Multiresistenz und jegliche Resistenz, Deutschland 2011 (n=2.871) im Vergleich zu den Vorjahren 2010 (n=2.981), 2009 (n=3.061), 2008 (n=3.046), 2007 (n=3.328), 2006 (n=3.632), 2005 (n=3.900), 2004 (n=4.073), 2003 (n=4.475) und 2002 (n=4.696)

einer Erkrankung spiegeln die Resistenzeigenschaften des Erregers meist die Situation im Herkunftsland wider. Dies wird durch die Auswertung der übermittelten Daten für 2011 bestätigt. Die Analyse der Resistenzsituation nach Geburtsland zeigt für Patienten, die aus dem Ausland stammen, einen signifikant höheren Anteil von Erkrankungsfällen durch resistente Erreger (Tab. 4.1.10.2). So ist beispielsweise der Anteil multiresistenter Tuberkulosen unter im Ausland geborenen Patienten rund sechsmal höher als unter in Deutschland Geborenen (Tab. 4.1.10.2).

Eine besondere Rolle spielen hierbei Erkrankte, die in einem der Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS; Neue Unabhängige Staaten) geboren sind. Bei Erkrankten,

die aus diesen Ländern stammen, finden sich besonders hohe Anteile von Medikamentenresistenzen, wenngleich die Absolutzahlen unter denen der in Deutschland geborenen Patienten liegen. So war bei Erkrankten aus den NUS rund ein Drittel der Erreger (32,7%, 74 Fälle) gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente (jegliche Resistenz [HRESZ]) resistent. Damit war der Anteil resistenter Erreger etwa viereinhalbmal höher als unter in Deutschland geborenen Patienten (7,2%, 99 Fälle) und mehr als doppelt so hoch wie bei Erkrankten aller anderen Geburtsländer (13,4%, 158 Fälle; Abb. 4.1.10.2).

Noch deutlicher ist der Unterschied bei der multiresistenten Tuberkulose: Hier lag der Anteil bei Erkrankten aus den NUS-

Ländern mit 11,5% (26 Fälle) fast 20-mal so hoch wie bei Patienten aus Deutschland (0,6%, 8 Fälle) und 6-mal so hoch wie bei Erkrankten mit anderen Geburtsländern (1,9%, 22 Fälle; Abb. 4.1.10.1).

Weitere Faktoren, wie z.B. Obdachlosigkeit, ein Gefängnisarrest oder eine Suchterkrankung (Alkoholkrankheit, Drogenabhängigkeit), können sowohl das Risiko einer klinischen Erkrankung nach einer Tuberkuloseinfektion erhöhen als auch die Entstehung von Resistenzen begünstigen. Ein Risikofaktor für eine Resistenzentwicklung ist hierbei die unsichere Therapieadhärenz. Die im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht zu erfassenden und an das RKI zu übermittelnden Daten lassen diesbezüglich jedoch keine Rückschlüsse zu.

Trends der Resistenzentwicklung 2002 bis 2011

Die bundesweite Erfassung der Resistenzen im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht erlaubt es, die Resistenzentwicklung bezüglich der fünf Standardmedikamente über mehrere Jahre zu analysieren.

Die Auswertung der vergangenen Jahre zeigte zunächst einen geringen Anstieg der Resistenzen, was insbesondere bei der jeglichen Resistenz (mit einem Maximum von 13,6% im Jahr 2004) und bei der Multiresistenz (Maximum 2,7% im Jahr 2005) deutlich wird. Danach waren die Resistenzraten tendenziell rückläufig bzw. stabil (Abb. 4.1.10.2).

Aktuell liegt der Anteil multiresistenter Stämme im Jahr 2011 bei 2,0% (56 Fälle) und ist damit gegenüber dem Vorjahr (1,7%; 52 Fälle) geringfügig angestiegen. Insgesamt gesehen hat sich aber der Anteil der MDR-TB in den vergangenen fünf Jahren auf relativ niedrigem Niveau bei Werten um die 2% bzw. leicht darunter eingependelt (Abb. 4.1.10.2).

Eine ähnliche Stabilisierung findet man auch bei der jeglichen Resistenz, die in den vergangenen fünf Jahren bei knapp unter 12% liegt – mit Ausnahme von 2010, wo eine etwas höhere Resistenzrate von 12,8% registriert wurde, die aber aktuell im Jahr 2011 wieder auf 11,9% gesunken ist.

Fazit

Auch in Deutschland gehört die Tuberkulose wegen ihrer potentiell langen Erkrankungs- und Behandlungsdauer sowie den jährlich mehr als 4.000 neu diagnostizierten Erkrankungen weiterhin zu den bedeutenden Infektionskrankheiten.

Auch zeigt der nachlassende Erfolg in der Reduktion neuer Erkrankungszahlen, der seit 2009 zu beobachten ist, dass die Tuberkulose weiterhin ein relevantes Gesundheitsproblem darstellt.

Nach einem leichten Anstieg der Resistenzraten haben sich diese in den vergangenen Jahren zwar weitgehend stabilisiert, dennoch sind die Zahlen vergleichsweise hoch. Die Daten zur Resistenz belegen, dass eine Betrachtung der Fälle nach Migrationshintergrund und die Kenntnis der Resistenzlage in den jeweiligen Herkunftsländern von hoher Relevanz für die Beurteilung der epidemiologischen Situation in Deutschland sind.

Es bedarf daher einer nicht nachlassenden Aufmerksamkeit und sorgfältigen Beobachtung, um die zu erwartenden Auswirkungen der globalen Situation zeitnah zu erfassen und die Kontrollstrategien ggfs. anzupassen. So haben die deutlich erhöhten Resistenzraten bei Erkrankten, die nicht in Deutschland geboren sind, sowie das signifikant erhöhte Resistenzrisiko bei Vorbehandelten direkte Konsequenzen für die Planung einer effektiven Therapie. Die frühe Diagnose und die Einleitung einer adäquaten Therapie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren für das Vorliegen einer Resistenz sind daher wesentliche Voraussetzungen für die erfolgreiche Kontrolle der Tuberkulose.

Trotz stabiler bzw. leicht rückläufiger Zahlen in den vergangenen Jahren ist der Anteil multiresistenter Tuberkulosen im westeuropäischen Vergleich nach wie vor relativ hoch. Und selbst wenige XDR-TB-Fälle stellen unser Gesundheitswesen, insbesondere hinsichtlich des Schutzes der Allgemeinbevölkerung vor Weiterverbreitung und des (kostenintensiven) Managements, vor besondere Herausforderungen. Die derzeitige Einführung der Erfassung von Resistenzen auch gegenüber Zweitrangmedikamenten wird hier helfen, die Situation und Entwicklung in Zukunft noch besser einschätzen zu können.

► B. Brodhun, D. Altmann, B. Hauer, S. Niemann, S. Rüscher-Gerdes, W. Haas
Reviewer: T. Ulrichs

1. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multi-drug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 2012;380:1406-17.

4.1.11 *Candida* spp.

Für Hochrisikokollektive, wie z.B. immunsupprimierte, onkologische oder chirurgische Patienten, stellen *Candida* spp. eine wichtige Ursache für invasive Infektionen dar. Trotz der Einführung der Echinocandine und neuer Azole mit breiterer Wirksamkeit ist die Mortalität invasiver Candidosen mit 15–50% weltweit nach wie vor sehr hoch.^{1,2} Auch für Blutstrominfektionen stellt *C. albicans* weiterhin die am häufigsten isolierte *Candida*-Art dar, allerdings wurde eine Zunahme von non-*albicans* *Candida*-Arten beobachtet.² Die Speziesverteilung variiert geographisch, ist aber auch von der Art des Behandlungszentrums und der jeweiligen Patientengruppe abhängig. Vom *Deutschen Nationalen Referenzzentrum für Systemische Mykosen* wurden im Jahr 2007 erstmals systematisch erhobene, epidemiologische Resistenzdaten für *Candida*-Isolate aus primär sterilen Materialien in Deutschland publiziert.³ Im Rahmen der MykoLabNet-D Studie wurden 561 Stämme, die im Zeitraum 2004/2005 aus deutschen Zentren gesammelt wurden, mittels Mikrodilution nach dem M27-A2 Protokoll des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) getestet. Dabei war *C. albicans* mit 58,8% der Isolate die häufigste Spezies, gefolgt von *C. glabrata* (19,1%), *C. parapsilosis* (8,0%), *C. tropicalis* (7,5%), *C. kefyr* (2,0%) und *C. krusei* (1,4%). Von den getesteten Isolaten waren 3,7% resistent gegenüber Fluconazol und 0,4% gegenüber Voriconazol. Zudem wurde eine günstige Resistenzlage gegenüber Amphotericin B und Caspofungin ermittelt.

In den letzten Jahren sind zwei weitere größere Studien zur Epidemiologie der *Candida*-Infektion im deutschsprachigen Raum durchgeführt worden.^{4,5} Neben dem Zeitraum der Probengewinnung unterscheiden sich diese Studien im untersuchten Probenmaterial und in der methodischen Durchführung der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) und den verwendeten klinischen Grenzwerten.

Studie der Antifungal Susceptibility Testing (AFST) Study Group

In einer deutsch-österreichischen Studie wurde die Spezies- und Empfindlichkeitsverteilung von 1.062 klinischen Hefeisolate gegen Azole (Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol), Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin), Flucytosin und Amphotericin B bestimmt. Die Stämme wurden im Zeitraum von Oktober 2008 bis März 2009 in 17 Studienzentren aus der laufenden Routinediagnostik gesammelt und schlossen 184 (17,3%) Isolate aus primär sterilen Materialien

ein.⁵ Die Bestimmung der MHK erfolgte nach 48 Stunden und wurde im Mikrodilutionsverfahren gemäß DIN-Norm 58940-84 durchgeführt.^{6,7} Allerdings wurde ein 10-fach höheres Inokulum gewählt. Dies ist insofern von Bedeutung, da aus methodischen Gründen die resultierenden MHK-Werte bei der an DIN angelehnten Testdurchführung tendenziell höher ausfallen als bei den entsprechenden CLSI- und EUCAST-Protokollen. Die klinische Interpretation der im Rahmen der AFST-Studie gemessenen MHK-Werte erfolgte für Amphotericin B nach den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), für Fluconazol nach den Kriterien des DIN^{8,9}, für Posaconazol, Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin nach den von Pfaller et al.^{10,11} publizierten Kriterien und für Flucytosin und Voriconazol nach den Kriterien des CLSI.^{6,7}

Unter den Isolaten war *C. albicans* mit 54% die am häufigsten isolierte Spezies, gefolgt von *C. glabrata* (22%), *C. parapsilosis* (6%), *C. tropicalis* (5,7%) und *C. krusei* (4,3%). Kein Isolat zeigte eine Resistenz gegen alle getesteten Antimykotika und 519 Isolate (48,9%) waren empfindlich gegen alle Antimykotika. Wenn die nichtspeziespezifischen, klinischen Grenzwerte des EUCAST zu Grunde gelegt wurden, wurden bei *C. albicans* folgende Anteile empfindlicher Isolate ermittelt: 93,2% (Amphotericin B), 95,6% (Flucytosin), 84,3% (Fluconazol), 83,8% (Posaconazol), 91,8% (Voriconazol), 96,5% (Anidulafungin), 96,2% (Caspofungin) und 97,6% (Micafungin). Signifikante Resistenzraten wurden für die Gruppe der Azole ermittelt, vor allem bei *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*. Demgegenüber traten Resistenzen gegenüber den Echinocandinen und Flucytosin vergleichsweise selten auf. Bei Anwendung der speziespezifischen, klinischen Grenzwerte ergab sich eine signifikante Reduzierung der Anzahl sensibler Isolate, vor allem bei den Azolen. Bei den Echinocandinen wurde dieser Effekt für *C. glabrata*, nicht aber für *C. albicans* beobachtet. Die ermittelten Resistenzraten sind in Tab. 4.1.11.1 zusammengefasst.

Resistenzstudie 2010 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie

Eine multizentrische Studie zur Epidemiologie und Resistenzsituation bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen Körperregionen wurde von der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) für Chemotherapie durchgeführt. In 24 Laboratorien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz wurden zwischen Oktober 2010 und September 2011 542 Hefeisolate

Tab. 4.1.11.1: Empfindlichkeitsraten (%) von *Candida*-Isolaten (n=1.062) gegenüber Antimykotika (Quelle: Antifungal Susceptibility Testing (AFST) Study Group⁵)

	AMB	FCY	FLC	POS	VOR	ANF	CAS	MCA
<i>C. albicans</i>	93,2 ¹	95,6 ¹	74,5 ²	30,2 ²	81,9 ²	94,3 ²	94,8 ²	96,0 ²
<i>C. glabrata</i>	86,4 ¹	99,2 ¹	40,6 ¹	37,2 ¹	80,3 ¹	97,0 ²	76,3 ²	96,6 ²
<i>C. parapsilosis</i>	81,2 ¹	90,6 ¹	28,1 ²	26,6 ²	71,9 ²	96,9 ²	96,9 ²	96,9 ²
<i>C. tropicalis</i>	83,6 ¹	39,3 ¹	32,8 ²	0,0 ²	16,4 ²	86,9 ²	85,3 ²	96,7 ²
<i>C. krusei</i>	67,4 ¹	6,5 ¹	4,4 ¹	28,3 ¹	50,0 ¹	97,8 ²	84,8 ²	97,8 ²

AMB, Amphotericin B; FCY, Flucytosin; FLC, Fluconazol; POS, Posaconazol; VOR, Voriconazol; ANF, Anidulafungin; CAS, Caspofungin; MCA, Micafungin.

Wenn speziesabhängige, klinische Breakpoints zur Verfügung standen, wurden diese in die Tabelle aufgenommen.

¹ Nicht speziespezifische, klinische Grenzwerte: AMB ($S \leq 1$ mg/l; $R > 1$ mg/l); FCY ($S \leq 4$ mg/l; $R > 16$ mg/l); FLC ($S \leq 4$ mg/l; $R > 16$ mg/l); POS ($S \leq 1$ mg/l; $R > 2$ mg/l); VOR ($S \leq 1$ mg/l; $R > 2$ mg/l); ANF, CAS, MCA ($S \leq 2$ mg/l; $R > 2$ mg/l)

² speziespezifische, klinische Grenzwerte: FLC ($S \leq 2$ mg/l; $R > 4$ mg/l); POS ($S \leq 0,06$ mg/l; $R > 0,06$ mg/l); VOR ($S \leq 0,125$ mg/l; $R > 0,125$ mg/l); ANF, CAS, MCA ($S \leq 0,25$ mg/l; $R \geq 1,0$ mg/l) für *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*; ANF, CAS, MCA ($S \leq 2$ mg/l; $R \geq 8$ mg/l) für *C. parapsilosis*; ANF, CAS ($S \leq 0,12$ mg/l; $R \geq 0,5$ mg/l); MCA ($S \leq 0,06$ mg/l; $R \geq 0,25$ mg/l) für *C. glabrata*

Tab. 4.1.11.2: Empfindlichkeitsraten (%) von 542 *Candida*-Isolaten aus primär sterilen Materialien gegenüber Antimykotika (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2010⁴)

	AMB		FLC		POS		VOR		ANF	
	405 nm	450 nm	405 nm	450 nm	405 nm	450 nm	405 nm	450 nm	405 nm	450 nm
<i>C. albicans</i>	99,7	99,4	99,7	99,7	100	100	100	100	100	100
<i>C. glabrata</i>	100	99,1	IE	IE	IE	IE	IE	IE	99,1	99,1
<i>C. parapsilosis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	–	–
<i>C. tropicalis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>C. krusei</i>	92,3	69,2	–	–	IE	IE	IE	IE	100	100

Abkürzungen, siehe Tab. 4.1.11.1; Bewertung entsprechend EUCAST (Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 4.1, vom 14.03.2012).

IE, Insufficient Evidence: Das Antimykotikum besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber der getesteten Spezies. Ermittelte MHK-Werte können berichtet werden, sollen aber keine Bewertung nach S, I oder R bekommen.

–: Eine Resistenztestung gegenüber dem Antimykotikum soll nicht durchgeführt werden, da die Spezies keine Empfindlichkeit gegen den Wirkstoff zeigt.

gesammelt, von denen 70,3% aus Blutkulturen stammten. Die Resistenzbestimmung gegen Amphotericin B, Flucytosin, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin wurde im Mikrodilutionsverfahren nach den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt (Definitive Document EDef 7.1 [www.eucast.org]). Die Bestimmung der MHK erfolgte photometrisch, sowohl bei 405 nm als auch bei 450 nm. Die Interpretation der ermittelten MHK Werte wurde anhand der verfügbaren speziesspezifischen, klinischen Grenzwerte vorgenommen (EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 4.1, vom 14.3.2012).

In der Untersuchung wurde *C. albicans* (62,5%) am häufigsten isoliert. *C. glabrata* (21,4%) war die zweithäufigste Spezies, gefolgt von *C. parapsilosis* (5%), *C. tropicalis* (5%) und *C. krusei* (2,4%). Bei einer Wellenlänge von 450 nm wurden tendenziell höhere MHK-Werte gemessen als bei 405 nm. Z.B. stellten sich bei 405 nm 0,38% der 522 auswertbaren Isolate als Amphotericin-B-resistent dar, im Vergleich zu 1,34% bei 450 nm. Jeweils ein Stamm zeigte eine Resistenz gegen Anidulafungin bzw. Fluconazol. Gegenüber Voriconazol und Posaconazol waren alle Stämme von *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* sensibel. Die Resistenzrate von *C. albicans* gegen Fluconazol lag bei 0,3%. Die höchste Resistenzrate gegen Anidulafungin wurde für *C. glabrata* (0,9%) ermittelt. Bei 450 nm stellten sich 30,8% der *C. krusei*-Stämme resistent gegen Amphotericin B dar, und die Mehrzahl der *C. tropicalis*-Stämme zeigte eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Flucytosin (70,4%). Eine Zusammenfassung der Resistenzdaten findet sich in Tab.4.1.11.2.

Fazit

Die durchgeführten Studien bestätigen die weiter bestehende Vorherrschaft der Spezies *C. albicans*, sowohl bei systemischen, als auch bei oberflächlichen Hefen-Infektionen in Deutschland. Übereinstimmend mit den Daten der MykoLab-Net-D Studie bleibt *C. glabrata* die am zweithäufigsten isolierte Art. Insgesamt stellt sich die Resistenzsituation weiterhin günstig dar. Dies gilt insbesondere für die in Deutschland verwendeten First-Line Antimykotika zur Therapie systemischer *Candida*-Infektionen.

Allerdings zeigen diese Daten auch, dass Studien zur Beurteilung der Resistenzsituation bei Hefen nach wie vor mit methodischen Problemen belastet sind. Zum einen sind spe-

ziesspezifische und/oder klinische Breakpoints nicht für alle wichtigen Antimykotika etabliert, zum anderen ist die MHK-Bestimmung von Pilzen wesentlich von den Bedingungen der Testmethode abhängig (wie z.B. Testmedium, Inokulum, Bebrütungsdauer, Wellenlänge der photometrischen MHK-Bestimmung). Zur Erhebung belastbarer und vergleichbarer epidemiologischer Daten sollte daher eine standardisierte Testmethode in einem Referenzlabor durchgeführt werden.

► M. Weig, O. Bader, U. Groß
Reviewer: M. Kresken

1. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003;37:1172-7.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20:133-63.
3. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007;60:424-8.
4. Kresken M, Groll AH, Lass-Flörl C, Körper-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei *Candida*-Isolaten aus Blut und anderen primär sterilen Körperregionen gegenüber Antimykotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antifungales Intelligence, Rheinbach, 2013.
5. Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, et al. Antifungal Susceptibility Testing-AFST Study Group. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. Mycoses 2012;55:124-37.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard; Third Informational Supplement, M27-S3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts—Second Edition: Approved Standard M27-A2. NCCLS, Villanova, PA, USA, 2002.
8. DIN-Fachbericht 157:2007-12. Rationale for Assessment Criteria for Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Inhibition Zone Diameter (IZD) of Fluconazole according to DIN 58940 for Clinically Relevant Yeasts, and Specification of Fluconazole Control Limits for Control Strains. Berlin: Beuth Verlag, 2007.
9. Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 58940-84:2002-10. Medical Microbiology – Susceptibility Testing of Microbial Pathogens to Antimicrobial Agents – Part 84: Microdilution; Special Requirements for Testing of Fungi against Antifungal Agents. Berlin: Beuth Verlag, 2002.
10. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, et al. Selection of a surrogate agent (fluconazole or voriconazole) for initial susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp.: results from a global antifungal surveillance program. J Clin Microbiol 2008;46:551-9.
11. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. J Clin Microbiol 2010;48:52-6.

4.2 Gastrointestinale Infektionen

4.2.1 *Helicobacter pylori*

Infektionen mit *Helicobacter pylori* werden in der Regel in den ersten 5 Lebensjahren erworben, persistieren lebenslang und gehen mit einer chronischen Magenschleimhautentzündung einher. In Deutschland liegt die Prävalenz der *H.-pylori*-Infektion zwischen 5% (Kinder) und 24% (Erwachsene). Bei Immigranten ist sie mit 36–86% deutlich höher.¹ Ca. 17% der mit *H. pylori* Infizierten entwickeln eine gastroduodenale Ulkuserkrankung.² Des Weiteren haben *H.-pylori*-positive Patienten ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko an einem Magenkarzinom zu erkranken und ein erhöhtes Risiko für das sehr seltene mucosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT)-Lymphom.³ Da sowohl *H.-pylori*-assoziierte, peptische Ulzera als auch niedrig maligne MALT-Lymphome bei einem Großteil der Patienten durch die Eradikation des Bakteriums geheilt werden können, empfiehlt die nationale S3 Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ u.a. für diese Erkrankungen eine Eradikationstherapie.¹ Als Erstlinientherapie wird eine Kombination aus einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol für mindestens 7 Tage empfohlen¹; 79% bis 96% der Patienten können mit dieser Therapie erfolgreich behandelt werden.⁴ Einer der wichtigsten Gründe für ein Therapieversagen ist neben der Compliance des Patienten eine bestehende Resistenz gegen die verwendeten Antibiotika. Diese können durch vorherige Eradikationstherapien, aber auch durch Antibiotikaeinnahmen aufgrund anderer bakterieller Infektionen entstehen. Molekulare Grundlage der Resistenz bei *H. pylori* ist in der Regel das Erwerben von Punktmutationen.⁵ Kann mit den oben genannten Erstlinienmedikamenten keine Eradikation erzielt werden, kommen Amoxicillin-, Levofloxacin- und Rifabutin-haltige Therapien zum Einsatz¹; auch der früher häufig eingesetzten Quadrupel-Therapie bestehend aus einem PPI, Wismutsubcitrat, Metronidazol und Tetracyclin kann in Zukunft möglicherweise wieder eine größere Rolle zukommen.⁶

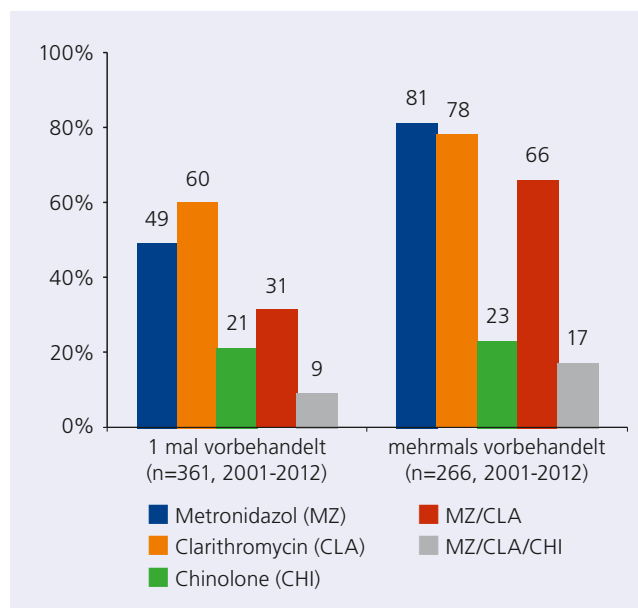


Abb. 4.2.1.1: Resistenzraten von *H. pylori* in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie *ResiNet*)

Resistenzsituation

Die kulturelle Anzucht und Empfindlichkeitstestung von *H. pylori* erfolgt aus Magenbiopsien aus dem Corpus und Antrum, die überwiegend im Bereich der ambulanten Patientenversorgung entnommen werden. Die Empfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber den üblicherweise in der Eradikation eingesetzten Antibiotika Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin, Levofloxacin, Tetracyclin und Rifabutin wird mittels Etest® bestimmt. Seit Januar 2012 stehen auf europäischer Ebene erstmals epidemiologische cut-offs zur Bewertung der Empfindlichkeit zur Verfügung (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Die Primärresistenzraten von *H. pylori* liegen in Deutschland für Metronidazol (MZ) bei 32%, für Clarithromycin (CLA) bei 7% und für Levofloxacin bei 15%. In immerhin 4% der nicht vorbehandelten Patienten finden sich doppelresistente Stämme (resistent gegen MZ & CLA) und in 1% dreifachresistente Isolate (resistent gegen MZ, CLA & Levofloxacin).⁷ Diese Daten stammen aus der „Third European Multi-centre Study on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* 2008–2009“ und stimmen mit den Ergebnissen unserer nationalen multizentrischen Surveillance Studie *ResiNet* überein, die bereits seit 2001 kontinuierlich Daten liefert. Aufgrund dieser Daten ist nach den Vorgaben des Maastricht IV Konsensus Reports weiterhin eine Erstlinientherapie bestehend aus einem PPI, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol zu empfehlen.⁶

Bereits nach einer einzigen erfolglosen Therapie steigen die Resistenzraten auf 49% für MZ, 60% für CLA und 21% für die Chinolone. Nach mehr als einer erfolglosen Eradikationstherapie erreichen die Resistenzraten bereits 81% für MZ, 78% für CLA und 23% für Chinolone (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance Studie *ResiNet*, Abb. 4.2.1.1). Parallel dazu steigen auch die Doppelresistenzen (MZ/CLA) von 31% auf 66% und die Dreifachresistenzen (MZ/CLA/CHI) von 9% auf 17% an. Resistenzen gegenüber Amoxicillin wurden in Deutschland bisher nicht beobachtet. Auch die Resistenzlage gegenüber Rifampicin/Rifabutin ist mit 1,4% noch sehr günstig.⁸ Eine Tetracyclin-Resistenz bzw. eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen wurde bisher nur in Einzelfällen beschrieben^{9,10,11}, wobei Rifabutin- und Tetracyclin-Resistenzen überwiegend bei mehrfach vortherapierten Patienten beobachtet werden. Neben der Vorbehandlung ist das Geschlecht der Patienten ein weiterer Risikofaktor für eine Resistenzentwicklung. So sind Frauen häufiger mit resistenten *H. pylori* besiedelt als Männer (Abb. 4.2.1.2). Dies könnte durch den höheren Prozentsatz an vortherapierten Frauen (44%) im Vergleich zu vortherapierten Männern (30%) erklärt werden. Weitere Risikofaktoren wie z.B. das Alter der Patienten oder auch die klinische Diagnose haben keinen signifikanten Einfluss auf die Resistenzraten.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Resistenzentwicklung der *ResiNet*-Isolate von nicht vorbehandelten Patienten, so fällt auf, dass die MZ-Resistenz von 24% (2001/2002) auf 37% (2011/2012) angestiegen ist. Auch die CLA-Resistenz nimmt im selben Zeitraum von 6% auf 12% zu (Abb. 4.2.1.3). Bezüglich der Chinolon-Resistenz ist ein leichter Anstieg von 14% (2001/2002) auf 17% (2007/2008) zu verzeichnen. Ob der nach 2007/2008 zu beobachtende, eher rückläufige Trend anhält, bleibt abzuwarten (Abb. 4.2.1.3). Gründe für die zum

Teil hohen und ansteigenden Primärresistenzraten können Antibiotikatherapien aufgrund von anderen bakteriellen Infektionen sein, wie z.B. eine Clarithromycin-Therapie aufgrund eines Atemwegsinfektes.

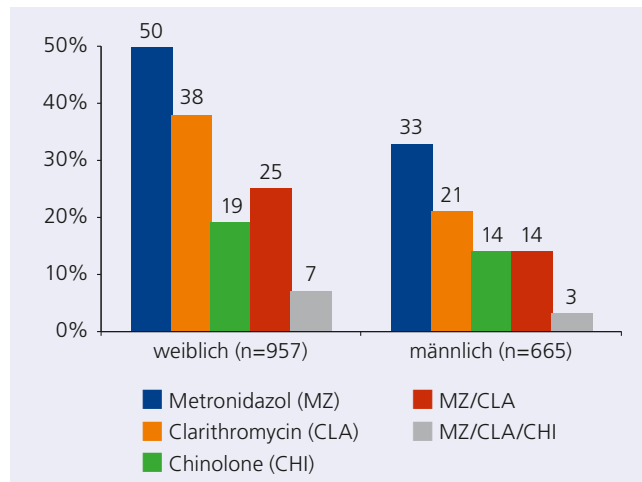


Abb. 4.2.1.2: Resistenzraten von *H. pylori* in Abhängigkeit vom Geschlecht (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie ResiNet, nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten)

Neben der phänotypischen Empfindlichkeitstestung können auch Resistenz-assoziierte Mutationen in bestimmten Genen von *H. pylori* nachgewiesen werden, wobei der Nachweis dieser Mutationen gut mit den Ergebnissen der phänotypischen Testung korreliert.⁵ In der Routinediagnostik sind zurzeit Methoden zum Nachweis einer CLA-Resistenz (23S rRNA Gene, Real-Time PCR) und Chinolon-Resistenz (*gyrA* Gen,

DNA•STRIP® Technologie) etabliert.^{12,13} Diese finden überwiegend bei erfolgloser Anzucht des Erregers Anwendung. Bisher wurden in Freiburg mehr als 5.500 Magenbiopsien auf das Vorliegen einer CLA-Resistenz und mehr als 500 Biopsien auf das Vorliegen einer Chinolon-Resistenz untersucht. Diese stammen überwiegend von bereits vorbehandelten Patienten. Bezüglich CLA konnte in 45% der Fälle eine resistenzvermittelnde Mutation nachgewiesen werden, wobei die A2147G Mutation mit 68% am häufigsten war. Für die Chinolone konnten in 36% der Fälle eine resistenzvermittelnde Mutation nachgewiesen werden, wobei Mutationen im Codon 91 mit 67% am häufigsten waren.

Fazit

Mit der Einführung der EUCAST Grenzwerte stehen erstmals einheitliche Grenzwerte für alle zur Eradikation von *H. pylori* verwendeten Antibiotika zur Verfügung, dennoch ist eine weitere Standardisierung der phänotypischen Empfindlichkeitstestung dringend erforderlich. Im europäischen Vergleich stellt sich für Deutschland die Resistenzlage für die zur Erstlinientherapie verwendeten Medikamente noch relativ günstig dar, sodass nicht vorbehandelte Patienten nach den Vorgaben der nationalen S3 Leitlinie und des Maastricht IV Konsensus Reports ohne vorhergehende Empfindlichkeitstestung des Erregers therapiert werden können. Spätestens aber nach dem zweiten Therapieversagen ist ein kultureller Nachweis mit Empfindlichkeitstestung indiziert, da vorangegangene Eradikationstherapien der Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung bei *H. pylori* sind. Die im Laufe der

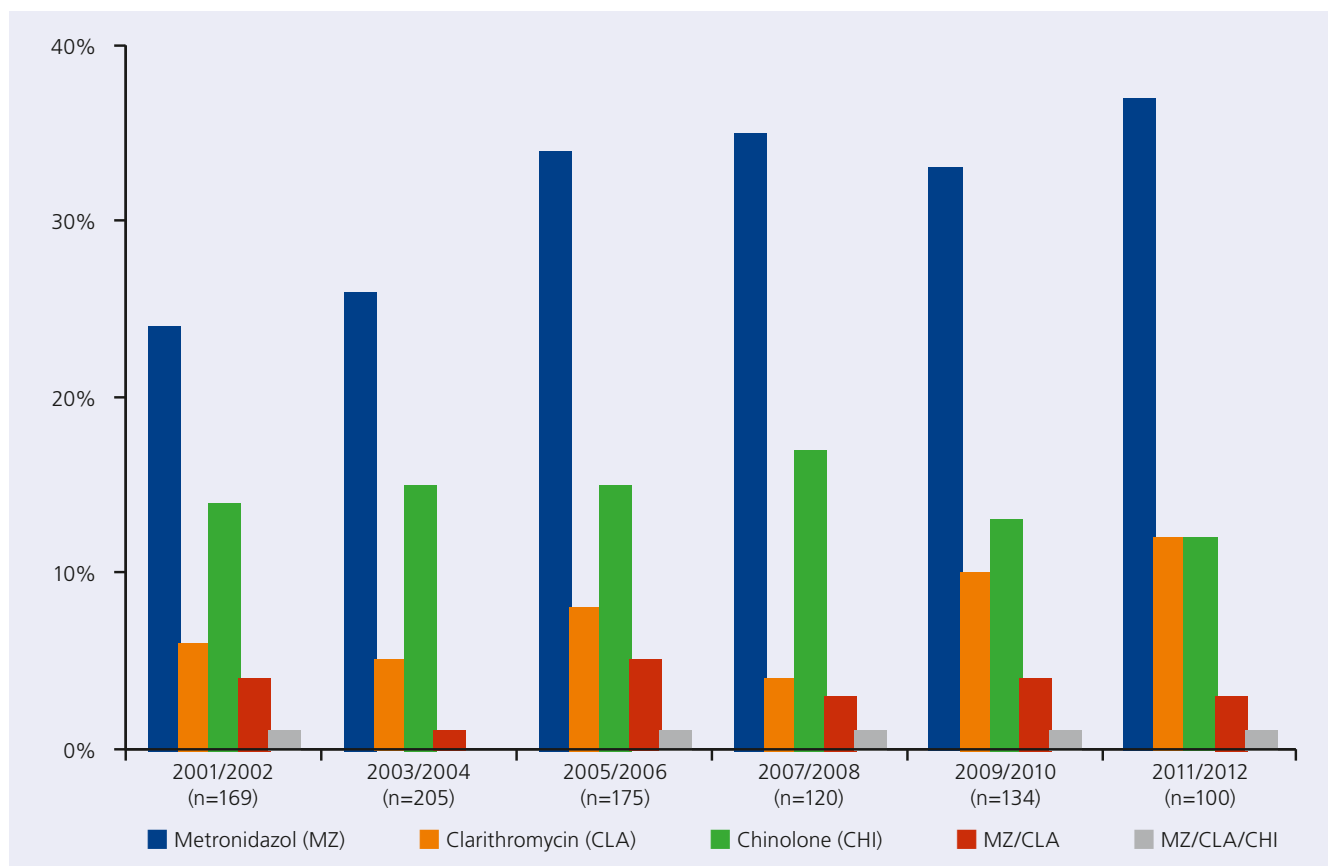


Abb. 4.2.1.3: Zeitliche Trends der Resistenzentwicklung von *H. pylori* (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie ResiNet, nicht vorbehandelte Patienten)

Jahre zu beobachtende Zunahme der Primärresistenzen macht flächendeckende Surveillance-Studien zur Überwachung der Resistenzentwicklung in Deutschland und zur Identifikation von Risikofaktoren unabdingbar.

► N. Wüppenhorst, E.-O. Glocker
Reviewer: G. Werner

1. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, et al. S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“. Z Gastroenterol 2009;47:68-102.
2. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:205-14.
3. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. Helicobacter 2005;10:34-9.
4. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. Helicobacter 1996;3:138-44.
5. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007;20:280-322.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
7. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, et al on behalf of the Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut 2013;62:34-42.
8. Glocker E, Bogdan C, Kist M. Characterisation of rifampicin-resistant clinical *Helicobacter pylori* isolates from Germany. J Antimicrob Chemother 2007;59:874-9.
9. Glocker E, Kist M. Emergence of a *Helicobacter pylori* isolate with reduced susceptibility to tetracycline in Germany. J Antimicrob Chemother 2006;58:1103-4.
10. Wüppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterisation of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. J Antimicrob Chemother 2009;63:648-53.
11. Wüppenhorst N, Lenze F, Ross M, Kist M. Isolation and eradication of a clinical isolate of *Helicobacter pylori* resistant to five antimicrobials in Germany. J Antimicrob Chemother 2011;66:222-3.
12. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 2003;41:397-402.
13. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 2009;47:3600-7.

4.2.2 *Shigella* spp.

Die Anzahl gemeldeter Shigellosen in Deutschland ist seit Jahren rückläufig (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Parallel dazu ging auch die Zahl der an das Nationale Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, eingesandten *Shigella*-Isolate von 258 in 1998 auf 49 in 2011 kontinuierlich zurück. Über die Hälfte dieser Isolate aus humanen Durchfallerkrankungen stammte gesichert von Reise-assoziierten Infektionen im Ausland. Bei 77% der untersuchten *Shigella*-Stämme handelte es sich um *Shigella sonnei*, 19% waren *Shigella flexneri*, 4% *Shigella dysenteriae* bzw. *Shigella boydii*. Von 1998 bis 2011 wurde für insgesamt 1.714 *Shigella*-Stämme die Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika ermittelt. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter *Shigella*-Isolate ging kontinuierlich von 20% in 1998 auf 2% in 2011 zurück. Für einige Antibiotika lagen die Resistenzquoten bei allen *Shigella* spp. sehr hoch, für Streptomycin und Cotrimoxazol mit weiterhin ansteigender Tendenz (Tab. 4.2.2.1). Die Resistenzquoten für Ampicillin (nicht aber für Mezlocillin) sowie für Chloramphenicol waren bei *S. flexneri* deutlich höher als bei *S. sonnei*. Neben der verbreiteten Resistenz gegenüber Streptomycin traten sehr selten bei allen *Shigella* spp. auch Resistenzen gegen andere Aminoglykoside, insbesondere gegen Gentamicin, auf. Bei Stämmen aller *Shigella* spp. (überwiegend von Infektionen im Ausland) waren seit 2001 auch Resistenzen gegen Cephalosporine festzustellen. Seit 2003 wurden zunehmend häufig Ciprofloxacin-resistente Stämme aller *Shigella* spp. isoliert. Die meisten dieser Isolate von überwiegend im Ausland erworbenen Infektionen waren

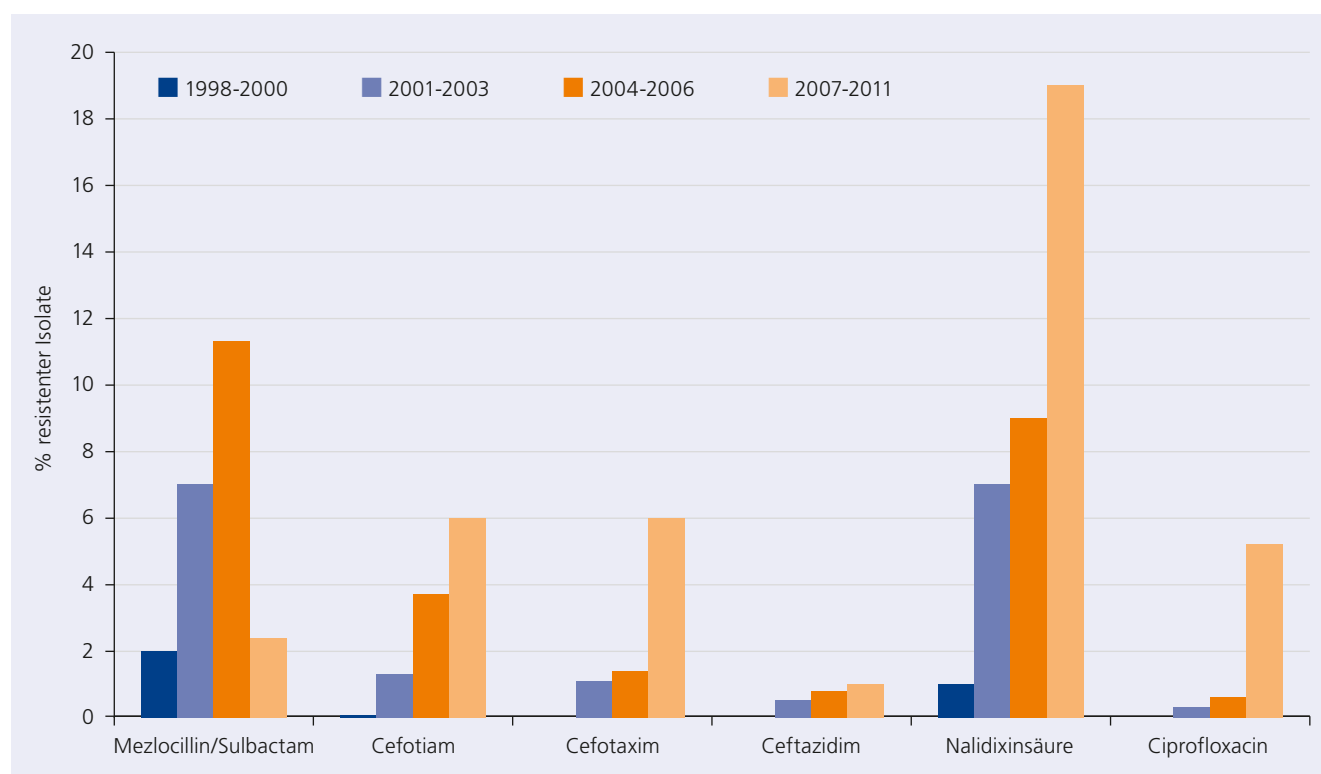
zusätzlich resistent gegenüber acht bis zwölf weiteren Antibiotika. Seit 2005 traten vereinzelt auch mehrfachresistente *S.-dysenteriae*- und *S.-sonnei*-Isolate mit Resistenzen sowohl gegenüber Fluorchinolonen als auch gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 auf.

Trends der Resistenzentwicklung

Während der Anteil voll sensibler Stämme über die Jahre kontinuierlich auf 2% in 2011 abnahm und der Anteil von Stämmen mit ein bis zwei Resistenzen von 1989 bis 2011 um 15% schwankte, stieg der Anteil mehrfachresistenter (gegen mehr als zwei der getesteten Antibiotika) Stämme von 70% auf über 80% in 2011. Die Resistenzquoten für Ampicillin und Mezlocillin stagnieren auf relativ hohem Niveau (Tab. 4.2.2.1). Die rapide Zunahme der Resistenz gegen die Kombination Mezlocillin/Sulbactam bis 2005 hat sich in den letzten Jahren nicht fortgesetzt (Abb. 4.2.2.1). Vor 2000 waren noch etwa 90% der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor. Diese Zahl sank bis 2005 auf nur noch etwa 30%, was durch die Verbreitung von Inhibitor-resistenten β -Lactamasen verursacht worden sein könnte. In den folgenden Jahren wurden Shigellen mit einer Resistenz gegenüber Mezlocillin/Sulbactam jedoch deutlich seltener gefunden und 2011 waren wieder etwa 80% der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor. In 2001 wurde erstmals eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen beobachtet. Seither steigt die Resistenzquote auch für Cephalosporine der Gruppe 3 kontinuierlich an, was durch die zunehmende Verbreitung von Extended-spectrum β -Lactamasen (ESBL) verursacht worden sein könnte. Eine deutliche Resistenzzunahme von 0,6% in 1998 auf 22% in 2011 ist gegenüber Nalidixinsäure festzustellen. Die Resistenzquote für Ciprofloxacin folgt diesem Trend auf niedrigerem Niveau (Abb. 4.2.2.1).

Tab. 4.2.2.1: Resistenzquoten von *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritis*erreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 1998–2011)

Antibiotikum	Grenzwert (mg/l) Resistent (>)	1998–2000 n=691	2001–2003 n=380	2004–2006 n=354	2007–2011 n=289
		% resistenter Stämme			
Streptomycin	16	76	82	83	88
Cotrimoxazol	16	69	81	87	93
Tetracyclin	4	52	65	80	69
Ampicillin	8	41 <i>sonnei</i> 28 <i>flexneri</i> 68	33 <i>sonnei</i> 24 <i>flexneri</i> 63	33 <i>sonnei</i> 25 <i>flexneri</i> 75	29 <i>sonnei</i> 21 <i>flexneri</i> 69
Mezlocillin	16	25	27	23	18
Mezlocillin/Sulbactam	16	2	7	16	2
Chloramphenicol	8	18 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 48	17 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 56	20 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 75	11 <i>sonnei</i> 2 <i>flexneri</i> 64
Nalidixinsäure	16	1	7	10	19
Ciprofloxacin	2	0	0,3	0,6	5
Gentamicin	4	0,6	0,8	0,9	0,3
Kanamycin	16	0	1,0	0	0
Amikacin	16	0	0,5	0	0
Cefotiam	4	0	1,3	3,4	6
Cefoxitin	16	0	0	1,7	0
Cefotaxim	8	0	1,1	1,6	6
Ceftazidim	16	0	0,5	1,1	1

Abb. 4.2.2.1: Zeitliche Entwicklung der Resistenz gegenüber einigen Antibiotika bei *Shigella* spp., 1998–2011 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritis*erreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Fazit

Die Einschätzung der Resistenzsituation bei Shigellen, basierend auf den im Nationalen Referenzzentrum untersuchten Erregerisolaten, erfasst gleichbleibend etwa 10% der jährlich auftretenden *Shigella*-Infektionen, wenn man die seit 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldeten Shigellosezahlen in Deutschland zugrunde legt. Demnach ist bei in Deutschland isolierten Shigellen in der Regel mit Mehrfachre-

sistenz zu rechnen. Die Mehrfachresistenz betrifft fast immer Tetracycline, Streptomycin und Cotrimoxazol sowie etwas seltener auch Ampicillin. Insbesondere bei im Ausland erworbenen *Shigella*-Infektionen muss zunehmend auch mit einer Ciprofloxacin- und/oder Cephalosporin-Resistenz gerechnet werden.

► E. Tietze
Reviewer: N. Wüppenhorst

4.2.3. *Salmonella enterica* subspezies *enterica*

Trotz rückläufiger Tendenz gehören Salmonellosen mit immer noch jährlich 25.000 bis 30.000 gemeldeten Erkrankungen zu den häufigsten bakteriellen Gastroenteritiden in Deutschland. Neben Einzelerkrankungen werden jedes Jahr zahlreiche Lebensmittel-assoziierte Ausbrüche durch *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* verursacht, wobei die Serovare Typhimurium (26% in 2008, 34% in 2011) und Enteritidis (53% in 2008, 36% in 2011) dominieren (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 1999 bis 2011 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 54.664 *Salmonella*-Isolate aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Etwa gleichbleibend über die Jahre machten die beiden häufigsten Serovare Enteritidis (30–60%) und Typhimurium (30–40%) zusammen 60–80% des Untersuchungsmaterials aus. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Unverändert über die Jahre seit 1999 wurden etwa 95% der Serovar-Enteritidis-Isolate vollständig sensibel getestet. Hingegen war für den Serovar Typhimurium eine kontinuierlich abnehmende Tendenz von 32% sensiblen Isolaten in 1999 auf 13% in 2011 zu beobachten. Der Anteil sensibler Stämme bei den übrigen Serovaren blieb mit 65–75% (79% in 2011)

annähernd gleich. Die Resistenzsituation bei Salmonellen war somit wesentlich durch die Resistenzentwicklung bei Serovar Typhimurium bestimmt (Abb. 4.2.3.1, Tab. 4.2.3.1). Seit 1999 sind hohe und bis in die Gegenwart weiter ansteigende Resistenzquoten bei Streptomycin, Tetracyclin und den Amino- bzw. Ureidopenicillinen zu beobachten. Während bei Serovar Typhimurium etwa 85% (87% in 2011) der Mezlocillin-resistenten Stämme noch empfindlich gegen die Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor waren, lag der entsprechende Anteil bei den anderen Serovaren (ohne Enteritidis) bei nur 40–55% (60% in 2011). Das lässt auf eine ungleiche Verbreitung unterschiedlicher β -Lactam-Resistenzdeterminanten bei den verschiedenen Serovaren schließen, da fast 70% der β -Lactam-resistenten Serovar-Typhimurium-Isolate auf wenige dominierende Klone (Lysotypen DT104, DT193) mit einer Inhibitor-empfindlichen TEM-1 β -Lactamase zurückgehen. Eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol war auf hohem, jedoch stetig sinkendem Niveau bei etwa einem Drittel aller Serovar-Typhimurium-Isolate (20% in 2011), jedoch nur bei unter 10% der Stämme anderer Serovare vorhanden. Auf niedrigerem Niveau stiegen die Resistenzquoten für Co-trimoxazol bei allen Serovaren (außer Enteritidis) auf etwa 10% in 2011 leicht an. Nalidixinsäure-Resistenz trat über alle Zeiträume mit gleichbleibender Häufigkeit bei den jeweiligen Serovaren auf. Eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen dagegen war bis 2009 bei den Serovaren Typhimurium und Enteritidis nicht nachzuweisen. Insgesamt waren Fluorchinolone-resistente Salmonellen zu 95% dem Serovar Kentucky zuzuordnen, seit 2010 tauchten jedoch auch sechs unabhängige Serovar-Typhimurium-Isolate mit einer Ciprofloxacin-Resistenz auf. Abgesehen von der verbreiteten Streptomycin-Resistenz traten Resistenzen gegen andere Aminoglykoside (Kanamycin, Gentamicin, Amikacin) nur selten auf. Resistenzen gegen Cephalosporine kamen bei Salmonellen noch immer nur

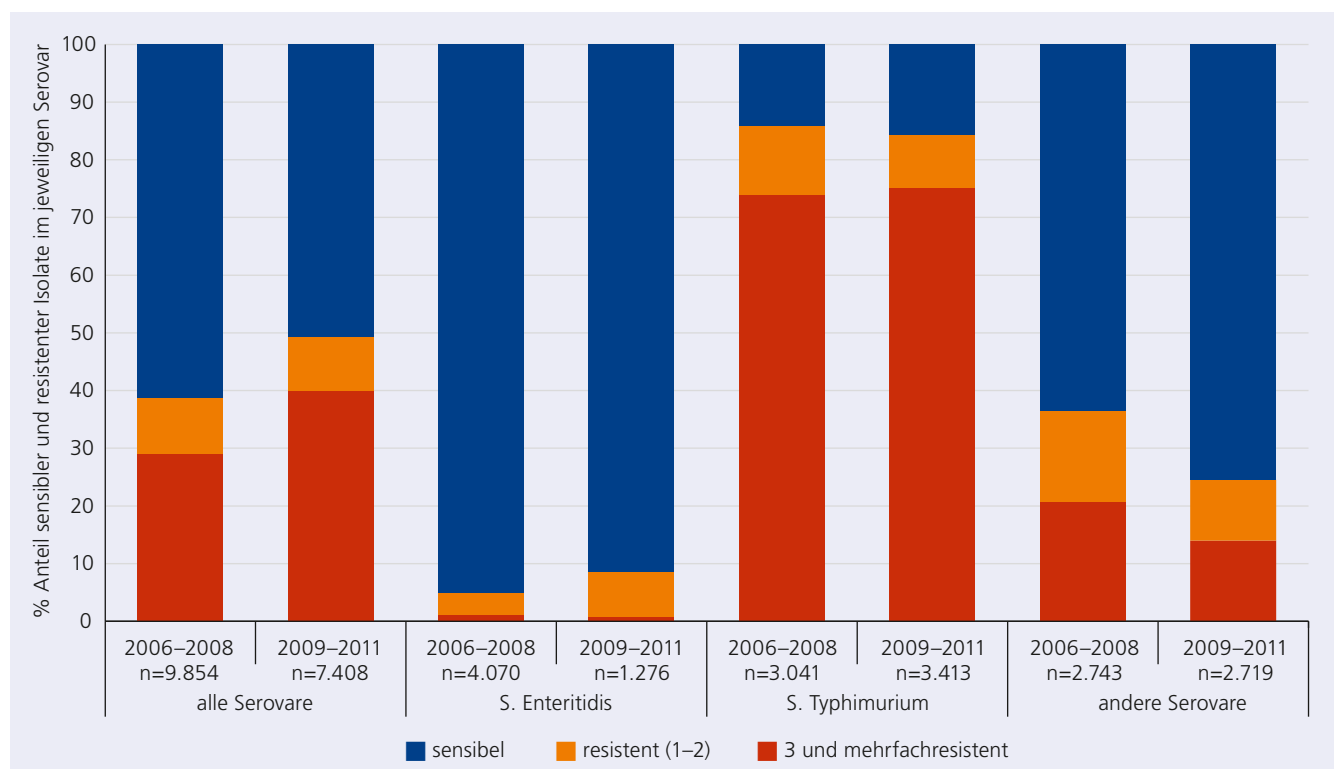


Abb. 4.2.3.1: Anteil sensibler und (mehrfach)resistenter Stämme unter allen *S.-enterica*-Isolaten und aufgeschlüsselt nach den häufigsten Serovaren Typhimurium und Enteritidis: Vergleich der Zeiträume 2006–2008 und 2009–2011 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Tab. 4.2.3.1: Resistenzquoten von *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritis*erreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 1999–2011)

		1999–2001 n=20.168			2002–2004 n=13.658			2005–2007 n=10.348			2008–2011 n=10.490		
Serovar		Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere
% Anteil im Zeitraum		38	48	14	31	52	17	31	42	28	43	22	35
Antibiotikum	Grenzwerte (mg/l) Resistent (>)	% resistenter Stämme der jeweiligen Serovare											
Streptomycin	16	61	2	22	69	1	24	74	1	24	77	0,3	22
Tetracyclin	4	63	1	16	65	1	13	73	2	22	75	1	15
Ampicillin	8	54	2	8	61	1	8	71	2	16	77	4	13
Mezlocillin	16	54	1	8	61	1	7	71	1	16	77	4	13
Mezlocillin/Sulbactam	16	11	0,6	4	14	0,3	4	11	0,2	5	10	0,4	5
Chloramphenicol	8	40	1	6	35	1	16	30	1	6	20	0,3	5
Cotrimoxazol	16	7	1	6	11	1	5	17	1	7	10	0,5	9
Nalidixinsäure	16	4	3	10	4	4	10	4	3	10	6	3	11
Ciprofloxacin	2	0	0	0,1	0	0	0,2	0	0	0,7	0,1	0	2
Kanamycin	16	2	0,5	3	4	0,2	3	6	0,3	2	3	0,1	2
Gentamicin	4	1	0,5	1	2	0,2	2	1	1	2	1	0,1	2

ausnahmsweise vor. In 2011 zeigten 0,6% der untersuchten *Salmonella*-Stämme eine Resistenz gegenüber Cefotaxim, 0,3% auch eine Resistenz gegenüber Ceftazidim (zwei multiresistente Serovar-Typhimurium-Isolate, ein Newport, ein Goldcoast, ein Derby, ein Infantis, ein Virchow).

Trends der Resistenzentwicklung

Die Mehrfachresistenz (gegenüber drei und mehr Antibiotika) bei Stämmen des Serovars Typhimurium nahm kontinuierlich von 44% in 1999 auf 78% in 2011 zu (Abb. 4.2.3.1). Bis etwa 2002 folgte die Zunahme der Mehrfachresistenz der Ausbreitung eines dominierenden, mehrfachresistenten Stammes (Lysotyp DT104) mit einem chromosomal fixierten Cluster von Genen für Resistenzen gegenüber Tetracyclin, Streptomycin, Chloramphenicol und Ampicillin. Seit 2002 ging die Verbreitung der DT104-Stämme zurück, der Anteil von mehrfachresistenten Stämmen unter den Serovar-Typhimurium-Isolaten nahm aber weiter zu. Dies ging parallel mit dem Aufkommen eines neuen dominierenden Serovar-Typhimurium-Stammes (Lysotyp DT193) mit chromosomal lokalisierten Genen für Resistenzen gegenüber Tetracyclin, Streptomycin, und Ampicillin, nicht aber gegen Chloramphenicol. Entsprechend fiel die Resistenzquote für Chloramphenicol bei Serovar-Typhimurium-Isolaten von 45% in 2001 auf 14% in 2011 (Tab. 4.2.3.1). Die Zunahme der Mehrfachresistenz ist somit zwar erneut durch die steigende Prävalenz eines einzelnen dominierenden Klons zu erklären, zeigt sich insgesamt innerhalb des Serovars Typhimurium aber als ein polyklonales Geschehen. Mehrfachresistente Stämme waren dagegen gleichbleibend über die Jahre hinweg selten bei Serovar Enteritidis (1% in 2011). Bei den anderen Serovaren betrug der Anteil mehrfachresistenter Isolate je nach epidemischer Situation 10–20% (14% in 2011). Der stetige Anstieg der Resistenzquoten für Cotrimoxazol von 5% in 1999 auf 14% in 2008 bei Serovar Typhimurium und von 3% in 1999 auf 11% in 2008 für die anderen Serovare

(nicht jedoch bei Enteritidis) hat sich in den letzten Jahren nicht weiter fortgesetzt (Tab. 4.2.3.1). Während über die Jahre bei allen Serovaren eine etwa gleichbleibende Resistenzquote für Nalidixinsäure festzustellen war, zeigt das noch sehr seltene aber seit 2001 regelmäßig wiederholte Auftreten von Ciprofloxacin-resistenten *Salmonella*-Isolaten eine zunehmende Resistenzentwicklung auch gegenüber Fluorchinolonen an. Vereinzelt wurden multiresistente Serovar-Kentucky- und Paratyph-B/Java-Stämme mit Resistenz sowohl gegen Fluorchinolone als auch Cephalosporine der Gruppe 3 (z.B. Cefotaxim, Ceftazidim) beobachtet.

Fazit

Die Einschätzung der Resistenzsituation bei Salmonellen, basierend auf den im Nationalen Referenzzentrum untersuchten Erregerisolaten, erfasst gleichbleibend etwa 10% der jährlich auftretenden *Salmonella*-Infektionen, wenn man die seit 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldeten Salmonellosezahlen in Deutschland zugrunde legt. Die Lage bei den beiden häufigsten *Salmonella*-Serovaren in Deutschland stellt sich dabei sehr unterschiedlich dar. Serovar-Enteritidis-Isolate sind zu etwa 95 % sensibel gegen alle getesteten Antibiotika. Dagegen sind heute die meisten Serovar-Typhimurium-Stämme mehrfachresistent. Resistenzquoten für *S. enterica* können daher sinnvoll nur auf die Serovare bezogen erfasst und beschrieben werden. Unterschiedliche Resistenzquoten könnten den unterschiedlichen Selektionsdruck in den Reservoiren der jeweiligen Serovare widerspiegeln. Zur Bekämpfung der Resistenzentwicklung ist die Erforschung dieser Reservoire von großer Bedeutung. Zu beachten ist, dass bei unkomplizierten enteralen Verlaufsformen von Salmonellose eine Behandlung mit Antibiotika grundsätzlich nicht empfohlen wird.

► E. Tietze
Reviewer: N. Wüppenhorst

4.2.4 *Yersinia enterocolitica*

Nach den Meldezahlen sind in Deutschland jährlich etwa 3.000–5.000 Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* zu verzeichnen (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 2005 bis 2011 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 1.521 *Y.-enterocolitica*-Isolate verifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Etwa zwei Drittel der Stämme wurden in einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 1 Million Einwohnern (Sentinel-Region) aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial von Patienten mit Gastroenteritiden isoliert. Die restlichen Isolate stammten von Untersuchungsämtern aus 10 Bundesländern. Über die Jahre gleichbleibend waren etwa drei Viertel der untersuchten Stämme dem Serovar O:3, 5–10% dem Serovar O:9 und 10–20% dem als nicht enteropathogen geltenden Biotyp 1A zuzuordnen. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Entsprechend der bekannten Unempfindlichkeit von *Y. enterocolitica* gegenüber Aminopenicillinen waren praktisch alle Isolate resistent gegenüber Ampicillin (Tab. 4.2.4.1). Mit Ausnahme dieser konstitutiven Resistenz wurden konstant über die Jahre etwa 60% der untersuchten Stämme vollständig sensibel getestet, etwa 30% waren resistent gegen ein oder zwei Antibiotika und etwa 10% mehrfachresistent (gegenüber mindestens drei Antibiotika). Bei 10% der Stämme war eine Resistenz gegen Mezlocillin vorhanden (Tab. 4.2.4.1). Gegen die Kombination von Mezlocillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Sulbactam waren jedoch fast alle diese Stämme sensibel. 20% der Isolate zeigten eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol. Gegen Streptomycin waren 19%

der *Y.-enterocolitica*-Stämme resistent, während die Resistenzquoten für andere Aminoglykoside unter 1% lagen. Ebenfalls niedrig (< 5%) waren die Resistenzquoten für Tetracyclin und Cotrimoxazol. Eine Resistenz gegenüber Cefotiam, einem Cephalosporin der Gruppe 2, oder gegenüber dem Cephamycin Cefoxitin trat bei 8% bzw. 7% der Isolate auf, während eine Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 nur vereinzelt bei mehrfachresistenten Stämmen zu beobachten war. Die meisten dieser Stämme waren nicht nur gegenüber den Cephalosporinen, sondern auch gegenüber Chloramphenicol, Tetracyclin, Nalidixinsäure und mehreren Aminoglykosiden wie Kanamycin, Gentamicin und/oder Amikacin resistent, jedoch sensibel gegenüber Cotrimoxazol, Mezlocillin und Fluorchinolonen. Seit 2005 traten selten aber regelmäßig Nalidixinsäure-resistente Isolate auf, die jedoch alle gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin sensibel waren. 2011 tauchte erstmals ein Ciprofloxacin-resistenter *Y.-enterocolitica*-Stamm auf, der auch gegen alle anderen getesteten Substanzen mit Ausnahme von Mezlocillin unempfindlich war.

Trends der Resistenzentwicklung

Die Resistenzsituation bei *Y. enterocolitica* erscheint stabil. Für keines der getesteten Antibiotika lässt sich ein deutlicher Trend in Richtung Zunahme oder Abnahme der Resistenzquoten erkennen (Tab. 4.2.4.1). Zwar lagen im Zeitraum 2009 bis 2011 die Resistenzquoten für Mezlocillin und Cefotiam im Vergleich zu den Jahren 2005/2006 deutlich niedriger, ob es sich hierbei aber um einen Trend handelt, muss die Überwachung in den kommenden Jahren zeigen. Gleiches trifft auf die leicht ansteigenden Resistenzquoten für Chloramphenicol und Nalidixinsäure zu.

Inwieweit sich die hier beschriebene Resistenzlage bei *Yersinia*-Isolaten, die überwiegend aus einer einzigen Großregion stammten, auf die Situation in Deutschland übertragen lässt, bleibt offen. Allerdings ist bei dem sporadisch eingesandten Drittel der Isolate aus 10 Bundesländern im Vergleich mit den

Tab. 4.2.4.1: Resistenzquoten von *Y. enterocolitica*. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 2005–2011)

Antibiotikum	Grenzwerte (mg/l) Resistent (>)	2005–2006 n=365	2007–2008 n=350	2009–2011 n=806
		% resistente Stämme		
Ampicillin	8	98	99	100
Mezlocillin	16	15	8	3
Mezlocillin/Sulbactam	16	0	0	0,2
Chloramphenicol	8	14	20	26
Streptomycin	16	14	20	18
Kanamycin	16	1,1	0,9	0,6
Amikacin	16	0,5	0,9	0,7
Gentamicin	4	0,5	0,6	0,6
Tetracyclin	4	3	5	4
Cotrimoxazol	16	2	1,4	1,2
Cefotiam	4	12	9	3
Cefoxitin	16	10	5	7
Cefotaxim	8	0	0,3	0,4
Ceftazidim	16	0,3	0,6	0,2
Nalidixinsäure	16	1,4	2	3
Ciprofloxacin	2	0	0	0,1

Isolaten aus der Sentinel-Region kein signifikanter Unterschied in der Resistenzsituation festzustellen.

Fazit

Auf der Basis der verfügbaren Daten liegt der Anteil von *Y. enterocolitica*-Isolaten mit einer Resistenz gegen die gegebenenfalls therapierelevanten Substanzen Cotrimoxazol und Tetracyclin sowie einige Aminoglykoside bei jeweils weniger als 5%. Gegenüber Mezlocillin in Kombination mit Sulbactam,

Ciprofloxacin, aber auch Cephalosporinen der Gruppe 3 ist *Y. enterocolitica* noch immer generell als sensibel einzuschätzen. Jedoch tauchten in den vergangenen zwei Jahren vereinzelt Isolate mit Resistenzen auch gegen diese Substanzen auf. Zu beachten ist, dass bei unkomplizierten enteralen Verlaufsformen von Yersiniosen eine Behandlung mit Antibiotika grundsätzlich nicht empfohlen wird.

► E. Tietze
Reviewer: N. Wüppenhorst

4.2.5 *Campylobacter jejuni/*

Campylobacter coli

Die Zahl der gemeldeten *Campylobacter*-Infektionen in Deutschland nimmt zu und hat seit 2007 die Zahl gemeldeter Salmonellen überstiegen (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 2005 bis 2011 wurden im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) *Salmonellen* und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 1.102 *Campylobacter jejuni*- und 592 *Campylobacter coli*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber elf Antibiotika untersucht. Die Erregerisolate aus Stuhlproben von Durchfallerkrankten stammten nahezu ausschließlich von einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 1 Million Einwohnern. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Da keine allgemein verbindlichen Grenzwerte für *Campylobacter* spp. vorliegen, erfolgte die Einstufung als „resistent“ hier operativ nach den DIN-Werten für *Enterobacteriaceae* bzw. für einige Antibiotika orientiert an den provisorischen MHK₉₀-Werten für die Gesamtheit der am NRZ bisher untersuchten *Campylobacter*-spp.-Isolate (Tab. 4.2.5.1). [Anmerkung der Redaktion: Seit 2013 liegen EUCAST-Grenzwerte für *Campylobacter jejuni* und *coli* vor]

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter Stämme unter allen *C. jejuni*-Isolaten lag bei 10%, für die *C. coli*-Stämme lag dieser Anteil unter 5% (Abb. 4.2.5.1). Bei beiden Spezies waren durchgehend hohe Resistenzquoten für Ampicillin, Nalidixinsäure und Ciprofloxacin sowie Tetracyclin zu beobachten, die Resistenzquoten für Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol und die Aminoglykoside Kanamycin, Gentamicin und Amikacin lagen dagegen deutlich niedriger (Tab. 4.2.5.1). Während die Resistenzquoten für Ampicillin, Nalidixinsäure, Ciprofloxacin und Chloramphenicol bei *C. coli* und *C. jejuni* vergleichbar waren, lagen die Werte für Tetracyclin, Erythromycin, Clindamycin und die Aminoglykoside bei *C. coli* um das Zwei- bis Zehnfache höher als bei *C. jejuni*. Diese Unterschiede sowie einzelne bei *C. coli* höhere NRZ-interne MHK₉₀-Werte machten eine getrennte Darstellung der Resistenzsituation bei den beiden *Campylobacter*-Spezies erforderlich (Tab. 4.2.5.1). Die speziesspezifischen Unterschiede in den Resistenzquoten für Streptomycin und Tetracyclin bleiben auch bestehen, wenn man die MHK-Grenzwerte bei *C. coli* um zwei log-Stufen höher bzw. bei *C. jejuni* um eine log-Stufe tiefer ansetzen würde, sodass hier tatsächliche Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen beider Spezies anzunehmen sind. Dagegen würde eine Korrektur der MHK-Grenzwerte für die anderen Aminoglykoside und für Erythromycin und Clindamycin bei *C. coli* nach oben und/oder bei *C. jejuni* nach unten eine weitgehende Angleichung der Resistenzquoten für diese Substanzen ergeben.

Tab. 4.2.5.1: Resistenzquoten von *Campylobacter* spp.: Vergleich der Zeiträume 2005–2008 und 2009–2011 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

		2005–2008		2009–2011	
		<i>C. jejuni</i> n=570	<i>C. coli</i> n=342	<i>C. jejuni</i> n=532	<i>C. coli</i> n=250
Antibiotikum	Grenzwerte (mg/l) Resistent (>)	% resistenter Stämme der jeweiligen Spezies			
Ampicillin	8	75	67	90	96
Nalidixinsäure	16	43	47	55	60
Ciprofloxacin	2	39	43	51	54
Tetracyclin	4	19	49	11	44
Erythromycin	4	9	22	5	16
Clindamycin	4	3	9	3	8
Streptomycin	16	5	47	5	50
Kanamycin	16	4	9	4	28
Gentamicin	4	3	5	2	3
Amikacin	16	3	6	2	4
Chloramphenicol	8	4	4	2	4

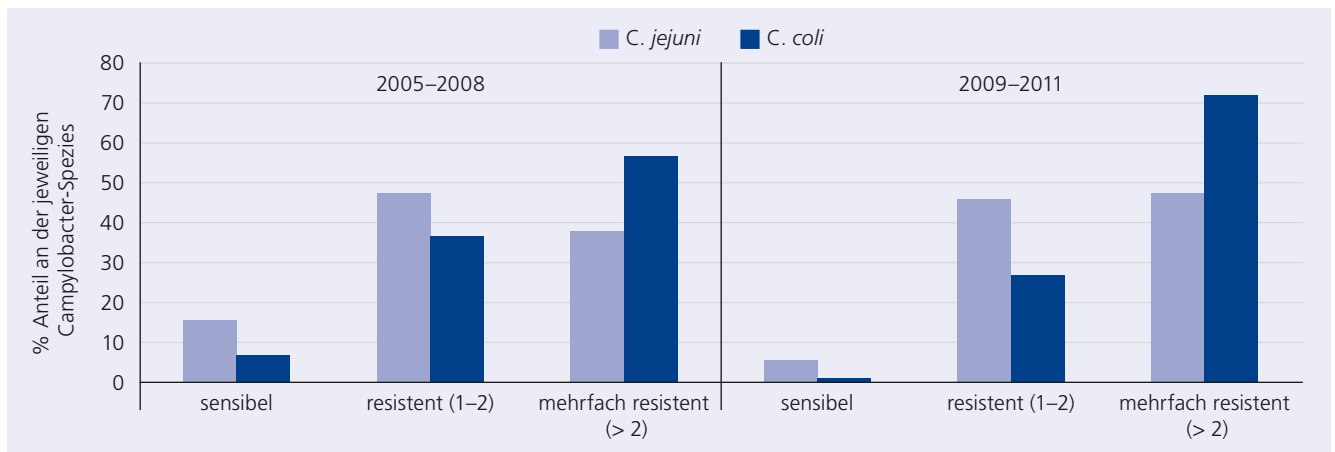


Abb. 4.2.5.1: Veränderung der Häufigkeit von vollständig sensiblen und resistenten (gegen ein bis zwei bzw. drei und mehr der getesteten Antibiotika) unter allen von 2005–2011 untersuchten *C.-jejuni*- (n=1.102) bzw. *C.-coli*- (n=592) Stämmen (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten *Campylobacter*-Stämme war mehrfachresistent (Abb. 4.2.5.1). 43% der untersuchten *C.-jejuni*- und 63% der *C.-coli*-Isolate waren resistent gegenüber mindestens drei Antibiotika, einzelne *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Stämme waren resistent gegenüber allen getesteten Substanzen. Die Kombination von Ciprofloxacin- und Erythromycin-Resistenz kam bei 5% der *C.-jejuni*- und bei 11% der *C.-coli*-Stämme vor. Auch die Kombinationen von Ciprofloxacin- und Gentamicin-Resistenz bzw. von Erythromycin- und Gentamicin-Resistenz sowie Resistenz gegenüber allen drei dieser gegebenenfalls therapierelevanten Antibiotika war bei beiden Spezies zu beobachten (Abb. 4.2.5.2).

Inwieweit die hier beschriebene Resistenzlage bei *Campylobacter*-Isolaten, die nahezu ausschließlich aus einer einzigen Großregion stammten, die Situation in Deutschland widerspiegelt, bleibt offen. Regionale Unterschiede, zum Beispiel zwischen ländlichen Regionen mit Massentierhaltung und Großstädten, sind nicht auszuschließen.

Trends der Resistenzentwicklung

Aussagen über Trends der Resistenzentwicklung bei *Campylobacter* spp. können wegen des kurzen Zeitraumes der Überwachung und angesichts der relativ geringen Anzahl von untersuchten Stämmen nur sehr zurückhaltend sein. Auffallend war aber doch eine tendenzielle Zunahme Ciprofloxacin-resistenter Isolate beider Spezies von etwa 25% in 2005 auf über 50% in 2011 (Tab. 4.2.5.1). Auch die Resistenzquote für Ampicillin hat sich von etwa 30% in 2011 auf über 90% in 2011 erhöht.

Fazit

Die verfügbaren Daten zeigen, dass heute bei nahezu allen *Campylobacter*-spp.-Stämmen mit einer Resistenz gegenüber Ampicillin zu rechnen ist und dass jeweils über 50% der *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Isolate Ciprofloxacin-resistent sind. Bei beiden Spezies ist zunehmend Mehrfachresistenz zu beobachten (Abb. 4.2.5.1), insbesondere auch die Kombination von Resistenzen gegen die therapeutisch relevanten Fluorchinolone, Makrolide und Aminoglykoside (Abb. 4.2.5.2).

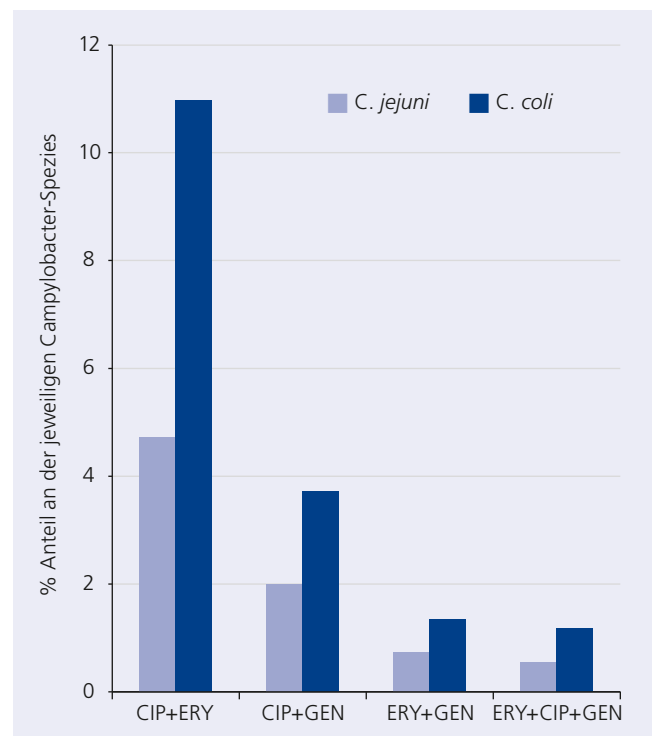


Abb. 4.2.5.2: Häufigkeit der Kombinationen von Ciprofloxacin (CIP)-, Erythromycin (ERY)- bzw. Gentamicin (GEN)-Resistenz unter allen von 2005–2011 untersuchten *C.-jejuni*- (n=1.102) bzw. *C.-coli*- (n=592) Stämmen (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Die Definition bzw. Vereinheitlichung von Grenzwerten für die Resistenzbestimmung bei *Campylobacter* spp. ist generell und nicht nur für therapierelevante Antibiotika erforderlich. Für die epidemiologische Überwachung der Resistenzlage, insbesondere die Vergleichbarkeit der Daten für klinische *Campylobacter*-Isolate mit der Situation bei Stämmen nicht-klinischer Herkunft (Tier, Lebensmittel, Reservoir), bleibt die Ausarbeitung einheitlicher Grenzwerte – getrennt für beide *Campylobacter*-Spezies – auf der Grundlage von populationsbasierten Analysen der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK₉₀) eine wichtige Aufgabe.

► E. Tietze
Reviewer: E. Glocker

4.2.6 *Escherichia coli*

Die Spezies *Escherichia coli* ist ein normaler Bestandteil der physiologischen Darmflora. Neben kommensalen *E. coli* gibt es aber auch pathogene Varianten, die sich durch bestimmte unterschiedliche pathogenetische Ausstattungen mit spezifischen Virulenzdeterminanten auszeichnen. Unter den *E.-coli*-Pathovaren, die gastrointestinale Infektionen verursachen, sind Shigatoxin-bildende, enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) wegen möglicher lebensgefährlicher Komplikationen der Infektion von besonderer Bedeutung. Im Zeitraum von 1999 bis 2011 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, insgesamt 9.993 darmpathogene *E.-coli*-Isolate

aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Dabei handelte es sich überwiegend um EHEC (seit 1999 abnehmend von etwa 90% auf 74% in 2011), die über 70 verschiedenen Serovaren zuzuordnen waren. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Seit 1999 wurden jährlich konstant etwa 70% der *E.-coli*-Isolate aus klinischen Stühlen vollständig sensibel getestet, etwa

Tab. 4.2.6.1: Resistenzquoten von darmpathogenen *E. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 1999–2011)

Antibiotikum	Grenzwerte (mg/l) Resistent (>)	1999–2001 n=2.203	2002–2004 n=2.982	2005–2007 n=2.161	2008–2011 n=2.647 ^{*)}
		% resistenter Stämme			
Streptomycin	16	21	21	19	17
Tetracyclin	4	17	17	16	15
Ampicillin	8	10	12	12	17
Mezlocillin	16	9	10	11	11
Mezlocillin/Sulbactam	16	2	2	2	3
Chloramphenicol	8	9	14	5	10
Cotrimoxazol	16	6	8	10	10
Kanamycin	16	4	4	3	4
Gentamicin	4	1,4	1,1	1,1	1,3
Amikacin	16	0,4	0,2	0,2	<0,1
Nalidixinsäure	16	1,8	2,0	3,4	3,4
Ciprofloxacin	2	0,3	0,2	0,8	0,4
Cefotiam	4	0,6	0,4	1,2	2,4
Cefoxitin	16	0,8	0,3	0,5	0,5
Cefotaxim	8	0,5	0,2	1,1	1,4
Ceftazidim	16	0,5	0,1	0,7	0,6

^{*)} Die Zahlen für 2011 wurden um die EHEC O104:H4 Ausbruchisolate bereinigt.

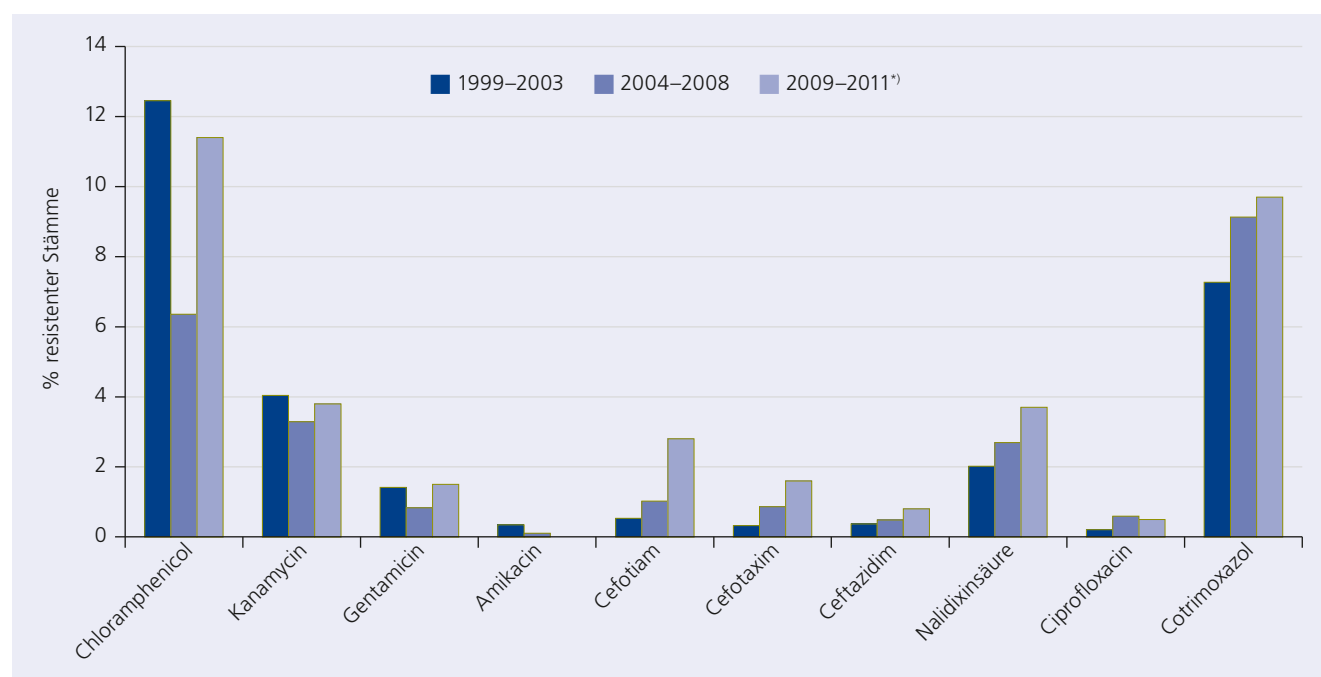


Abb. 4.2.6.1: Resistenzquoten für einige ausgewählte Antibiotika bei darmpathogenen *E. coli* vergleichend in den Zeiträumen 1999–2003, 2004–2008 und 2009–2011. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

^{*)} Die Zahlen für 2011 wurden um die EHEC O104:H4 Ausbruchisolate bereinigt.

20% resistent gegen ein oder zwei Antibiotika und etwa 10% mehrfachresistent (gegenüber mindestens drei Antibiotika). Die häufigsten Resistenzen (Tab. 4.2.6.1) betrafen Streptomycin (20%) und Tetracyclin (16%) gefolgt von den Amino- bzw. Ureidopenicillinen (10–14%). Etwa 75% der Mezlocillin-resistenten Stämme waren noch empfindlich gegen die Kombination von Mezlocillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Sulbactam. Auf etwa gleichem Niveau bewegten sich über die Jahre auch die Resistenzquoten für Chloramphenicol (um 10%) und Cotrimoxazol (um 9%). Seltener trat Resistenz gegenüber den Aminoglykosiden Kanamycin (ca. 4%), Gentamicin (ca. 1%) und Amikacin (< 0,5%) auf. Die Resistenzquoten gegenüber Chinolonen und Cephalosporinen lagen bis einschließlich 2011 ebenfalls auf einem sehr niedrigen Niveau.

Trends der Resistenzentwicklung

Für keines der getesteten Antibiotika lässt sich ein deutlicher Trend in Richtung Zunahme oder Abnahme der Resistenzquoten erkennen (Tab. 4.2.6.1). Eine Gegenüberstellung kumulierter Resistenzquoten für die Zeiträume 1999–2003, 2004–2008 und 2009–2011 (Abb. 4.2.6.1) zeigt ein leichtes Auf und Ab bei der Häufigkeit von Chloramphenicol-Resistenz wie auch bei der Häufigkeit von Resistenzen gegenüber den Aminoglykosiden Kanamycin, Gentamicin und Amikacin, während die Werte für Cephalosporine, Chinolone und auch Cotrimo-

xazol stetig leicht zugenommen haben. Diese Veränderungen sind polyklonal bedingt, da sie sich relativ gleichmäßig auf *E. coli*-Stämme aus über 70 verschiedenen Serovaren verteilen. Wenn auch der Anteil mehrfachresistenter Isolate insgesamt über die Jahre konstant blieb, traten doch wiederholt *E. coli*-Isolate auf, die resistent gegenüber zehn, in Einzelfällen sogar gegenüber 13 der getesteten Antibiotika waren.

Fazit

Die vergleichsweise moderate Resistenzsituation bei pathogenen *E. coli* aus Durchfallerkrankungen hat sich seit 1999 in unserem Untersuchungsmaterial nicht wesentlich verändert. Insbesondere gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen ist Resistenz weiterhin äußerst selten, kann jedoch kombiniert bei ein und demselben Stamm vorkommen. Eine antibiotische Behandlung von EHEC-Infektionen ist problematisch und wird in der Regel, zumindest während der akuten Durchfallphase der Erkrankung, nicht empfohlen. Jedoch zeigt die Resistenzsituation, dass auch diese Erreger in ihrem Reservoir dem ökologischen Prozess der Selektion antibiotikaresistenter Stämme ausgesetzt sind.

► E. Tietze

Reviewer: E. Glocker

Extended-Spektrum β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBLs) in *Enterobacteriaceae* beim Mensch

Resistenz und ESBL

In den letzten Jahren wurde immer häufiger über das Vorkommen multiresistenter Gram-negativer Infektionserreger in deutschen Krankenhäusern berichtet. Deutlich zugenommen hat die Zahl 3. Generations Cephalosporin-resistenter *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Auch Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* werden mehr und mehr gefunden, wobei die Resistenzraten für letztere derzeit noch bei $\leq 1\%$ liegen (<http://ars.rki.de/>). Dagegen ist der Anteil nosokomialer *E. coli* mit Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation in Deutschland in den letzten Jahren auf 10–15% angestiegen. Ursache der Resistenz gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen (z.B. Cefotaxim und Ceftazidim) ist vor allem die Bildung bakterieller Enzyme, der sog. Extended-Spektrum β -Lactamasen (ESBL), die in der Lage sind, Cephalosporine und andere β -Lactame (z.B. Aztreonam und verschiedene Acylaminopenicilline) zu hydrolysieren. Die ESBL-Gene liegen auf Plasmiden, welche sehr leicht zwischen Individuen einer Spezies oder zwischen verschiedenen enterobakteriellen Spezies ausgetauscht werden können.

Im Robert Koch-Institut (RKI) in Wernigerode werden seit 2004 im Rahmen verschiedener Studien zur Cephalosporin-Resistenz bei Gram-negativen Bakterien molekulare Untersuchungen durchgeführt, die einen tieferen Einblick in die Ursachen der Resistenz und ihrer Verbreitung geben. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

Ist ESBL gleich ESBL?

Als ESBL bezeichnet man eine ganze Gruppe verschiedener β -Lactamasen, die von Bakterien gebildet werden können. Im Allgemeinen sind β -Lactamasen Enzyme, die β -Lactamantibiotika hydrolytisch spalten. Alle β -Lactamantibiotika binden an bakterielle Transpeptidasen (Penicillin-Binding Proteins, PBPs), was die Hemmung des Zellwandaufbaus und damit den Tod des Bakteriums zur Folge hat. Die β -Lactamasen spalten die β -Lactamantibiotika und inaktivieren diese somit, was letztlich als Resistenz detektiert werden kann.

Die ersten, in den 1960er-Jahren in *E. coli* und *K. pneumoniae* entdeckten β -Lactamasen, genannt TEM-1 und SHV-1, sind in der Lage, Penicilline und Schmalspektrum-Cephalosporine (Ampicillin, Cephalothin) zu hydrolysieren.² Einzelne Punktmutationen im *bla*_{TEM}- beziehungsweise *bla*_{SHV}-Gen bewirkten Veränderungen des aktiven Zentrums und führten zur Erweiterung des Substratspektrums. Diese neuen, sogenannten

Extended-Spektrum β -Lactamasen (ESBL) sind in der Lage, auch modernere Cephalosporine der 3. und 4. Generation (Ceftazidim, Cefotaxim, Cefepim) sowie Aztreonam enzymatisch zu spalten.³ Inzwischen sind über 190 und mehr als 140 verschiedene Mutationen im *bla*_{TEM}- bzw. *bla*_{SHV}-Gen beschrieben (<http://www.lahey.org/Studies/>).

1989 wurde eine weitere ESBL-Familie, die sog. CTX-M-Enzyme (Cefotaximasen) in Cefotaxim-resistenten *E. coli* entdeckt. Inzwischen kennt man mehr als 100 CTX-M-Varianten, unterteilt in fünf phylogenetische Gruppen.⁴ Der Ursprung der CTX-M-Enzyme liegt in chromosomal-kodierten β -Lactamasen verschiedener kommensaler *Kluyvera*-Spezies.⁵ Weltweit ist derzeit die Bildung von CTX-M-ESBL die am häufigsten beschriebene Ursache für eine Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation in *E. coli* und *K. pneumoniae*.⁶

Neben den häufigen ESBL Familien CTX-M, TEM und SHV gibt es noch viele weitere ESBL, z.B. OXA-ESBL, VEB-ESBL oder PER-ESBL, die jedoch deutlich seltener vorkommen. Gemeinsames Merkmal aller ESBL ist die Hemmbarkeit durch bestimmte Enzym-Inhibitoren, wie Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam. Dies macht man sich in der Diagnostik zunutze, wobei man mittels einfacher Agardiffusionstests (Etest-Streifen, Disk-Tests) oder bereits integrierten ESBL-Tests in den verfügbaren Automaten-Systemen die ESBL-Bildung in *Enterobacteriaceae* phänotypisch bestätigen kann.

ESBL-Studien in Deutschland

Die Anwendung molekularer Methoden zur genauen Charakterisierung resistenter Erreger über den Phänotyp hinaus ermöglicht es, genaue Aussagen über das Vorkommen und die Verbreitung einzelner Resistenzdeterminanten zu machen. Eine einfache Methode ist z.B. die PCR und Sequenzierung von Resistenzgenen. Zur Bestimmung der Häufigkeit und geografischen Verteilung von ESBL in Deutschland wurden in verschiedenen Studien (2004 und 2008) am RKI repräsentative Stichproben von phänotypisch ESBL-positiven *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolaten untersucht. Im Jahr 2011 starteten dann im Rahmen des RESET-Forschungsverbundes (www.reset-verbund.de) weitere Studien zu ESBL in nosokomialen und ambulant-erworbenen *E. coli*. Die Ergebnisse der Analysen zeigt, dass die CTX-M Enzyme, wie weltweit beschrieben, die häufigsten ESBL sind sowohl in *E. coli* als auch in *K. pneumoniae*.⁷⁻⁹ Insbesondere Variante CTX-M-15 stellte bis 2011 ca. die Hälfte aller identifizierten ESBL in nosokomialen *E. coli* dar. Der zweithäufigste ESBL-Typ ist CTX-M-1 mit einem Anteil von 28% (Tab. 1). Diese beiden häufigen ESBL-Varianten CTX-M-1 und CTX-M-15 wurden in einer Fall-Kontroll-Studie

Tab. 1: Ergebnisse der Studien des RKI und Kooperationspartnern zu ESBL beim Mensch*

Studie	Spezies	Anzahl Isolate ¹	Häufige ESBL-Varianten			AmpC ² CMY	Referenz
			CTX-M-15	CTX-M-1	CTX-M-14		
RESET Limbach-Laborstudie	<i>E. coli</i>	n=228	n=116 (51%)	n=66 (29%)	n=13 (6%)	– ³	[10]
RESET Fall-Kontroll-Studie Charité	<i>E. coli</i>	n=85	n=26 (31%)	n=37 (44%)	n=11 (13%)	– ³	[10]
RESET ESBL-Screening Normalbevölkerung (LGL)	<i>E. coli</i>	n=211	CTX-M-15: n=97 (46%), CTX-M-1: n=51 (24%); CTX-M-14 n=31 (15%)			n=2 (0,9%)	[11]
ESBL Screening (NRZ für Salmonellen)	<i>S. enterica</i>	n=150	n=6 (4%)	n=91 (60,7%)	n=12 (8%)	n=8 (5%)	[18]
ESBL-Screening (RKI)	<i>P. mirabilis</i>	n=79	n=6 (8%)	n=6 (8%)	n=2 (3%)	n=51 (65%)	[20]

* Da diese Studien z.T. noch fortgeführt werden, handelt es sich um vorläufige Ergebnisse; geringfügige Änderungen vorbehalten.

¹ Isolate mit ESBL-Phänotyp bzw. Cefotaxim- und oder Ceftazidim- Resistenz; ² Plasmid-kodierte AmpC β -Lactamasen vom Typ CMY-2, die Resistenz gegenüber Cefotaxim und Ceftazidim vermitteln; ³ Es wurden nur Isolate mit ESBL-Phänotyp in die Studie eingeschlossen. LGL, Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; NRZ, Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger

der Charité im Jahr 2011 auch bei Patienten ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt identifiziert (Tab. 1).¹⁰

Eine zumindest zeitweise ESBL-Besiedlung ist auch bei gesunden Menschen möglich. In einer im Rahmen von RESET laufenden Studie zur Verbreitung von ESBL-bildenden Bakterien in der Normalbevölkerung sind vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Dr. Valenza) 3.344 Personen (gesunde Angehörige von Patienten mit Gastroenteritis) gescreent worden. Die Ergebnisse zeigen, dass 6,3% der Studienteilnehmer mit ESBL-bildenden *E. coli* besiedelt sind mit CTX-M-15 und CTX-M-1 als den häufigsten ESBL-Varianten.¹¹

Die im RESET-Forschungsverbund beteiligten Partner veterinärmedizinischer Institutionen untersuchen die ESBL-Prävalenz bei Haus- und Nutztieren sowie Produkten vom Tier. Insbesondere die ESBL-Variante CTX-M-1 wurde sehr häufig bei Masthähnchen, Mastschweinen und Rindern nachgewiesen. Der bei *E. coli* des Menschen häufige Typ CTX-M-15 findet sich dagegen oft nur bei Haustieren. Diese ESBL-Gene *bla*_{CTX-M-1} und *bla*_{CTX-M-15} liegen zumeist auf Plasmiden, die leicht innerhalb einer Spezies und zwischen verschiedenen Spezies übertragbar sind.¹² Daher erfolgen derzeit weitere detaillierte und vergleichende Untersuchungen von *E.-coli*-Isolaten aus den human- und veterinärmedizinischen Studien des RESET-Verbundes mit dem Ziel, mehr über das Ausmaß des Transfers ESBL-bildender Stämme oder ESBL-Gen-tragender Plasmide aus verschiedenen Quellen (Mensch, Tier, Nahrungsmittel, Umwelt) zu erfahren.

Ein Eintrag von ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* in Krankenhäuser ist, ursächlich v.a. durch nicht-bekannte, symptomlose ESBL-Besiedlung des Menschen, nicht vermeidbar, weshalb die Hygiene im Krankenhaus sowie eine gute Diagnostik einen umso höheren Stellenwert erhalten muss. Im RKI regelmäßig durchgeführte Untersuchungen von Isolaten aus Krankenhäusern (z.B. molekulare Stamm-Typisierung), die eine Häufung von ESBL-positiven Isolaten in einem bestimmten Zeitraum beobachten, zeigen, dass neben vielen verschiedenen, vermutlich von außen eingetragenen ESBL-bildenden Stämmen auch immer wieder gleiche Stämme bei unterschiedlichen Patienten nachweisbar waren. Diese klonale Übertragung resistenter Stämme blieb zumeist auf das Krankenhaus, die Station und einen bestimmten Zeitraum beschränkt, da die Hygiene-Kontrollmaßnahmen nach Entdeckung des Problems jeweils intensiviert wurden. Eine Besiedlung mit ESBL-Keimen kann insbesondere bei Risikopatienten,

wie z.B. Neugeborenen, fatale Folgen haben. Die massive Verbreitung (> 50 Patienten besiedelt) eines multiresistenten, CTX-M-15-bildenden *K. pneumoniae*-Stammes in einer neonatologischen Intensivstation in Bremen im Jahr 2011/2012 zeigte auf dramatische Weise, wie wichtig das rechtzeitige Erkennen von resistenten Keimen im Krankenhaus ist.^{13,14}

ESBL-Bildung kann man vereinzelt auch bei Gastroenteritis-Erregern nachweisen. Ein Beispiel ist der Shigatoxin-bildende Stamm *E. coli*-Seroovar O104:H4 mit zusätzlichen enteroaggregativen Eigenschaften, der 855 Fälle des hämolytischen-urämischen Syndroms (HUS) und mehr als 2.987 Fälle von EHEC-Gastroenteritis in den Monaten Mai bis Juni 2011 verursachte.^{15,16} Dieser *E. coli* O104:H4 trug ein konjugativ übertragbares Plasmid mit dem ESBL-Gen *bla*_{CTX-M-15}. Im RKI wurde bei mehreren betroffenen Patienten gleichzeitig eine Besiedlung mit nicht-darmpathogenen *E. coli* festgestellt, die dieses Resistenzplasmid aufgenommen hatten. Ein solcher *in vivo* Plasmid-Transfer ist eine der Ursachen für die schnelle Verbreitung von ESBL-Genen.

Auch in *Salmonella enterica* verschiedenster Serovare wurden ESBL identifiziert, obgleich der ESBL-Anteil im Gegensatz zu *E. coli* weit unter 1% liegt. Analysen von Ceftiofur-resistenten *S.-enterica*-Isolaten aus Lebensmitteln und Viehbeständen zeigten die Präsenz von bestimmten ESBL-Typen, wie CTX-M-1, die auch in Salmonellen aus Infektionen beim Menschen sowie nosokomialen *E. coli* und *Klebsiella* spp. vorkommen.^{17–19} Da ESBL zunehmend auch in anderen, weniger häufig auftretenden nosokomialen Infektionserregern, wie *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella oxytoca*, identifiziert werden, wird eine genaue Charakterisierung der Resistenzplasmide erforderlich sein, um die Frage zu beantworten, ob tatsächlich ein Transfer von ESBL-Plasmiden zwischen *Enterobacteriaceae* humanen und tierischen Ursprungs stattfindet und welche Rolle genau die verschiedenen Gram-negativen Spezies dabei spielen.

► Y. Pfeifer

Reviewer: M. Kresken, H. Kaspar

Danksagung

Wir danken Frau Sybille Müller-Bertling und Frau Christine Günther für die praktische Durchführung der Resistenztestung, Erregertypisierung und weiterer molekularer Analysen. Wir danken außerdem dem Labor Limbach (Frau Dr. Fahr, Frau Dr. Wendt) sowie allen weiteren Laboren und Kliniken, die mit der Einsendung von ESBL-Isolaten unsere Untersuchungen ermöglicht haben. Die Untersuchungen wurden durch das vom BMG-geförderte Projekt ARS und werden durch das BMBF-geförderte Projekte RESET finanziert.

1. Robert Koch-Institut. Zur Surveillance der Antibiotikaresistenz in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 44/2007.
2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
3. Ditzel A. ESBL-Bildner: Einteilung, Signifikanz, Diagnostik und Therapie. Hyg Med 2010;35:8-16.
4. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M Enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1-14.
5. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. Int J Med Microbiol 2010;300:371-9.
6. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. ESBLs forever? Clin Microb Infect 2008;14:1-202.
7. Pfeifer Y. Surveillance und molekulare Epidemiologie von ESBL in Deutschland. Hyg Med 2010;35:17-20.
8. Pfeifer Y. ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik β -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger. J Lab Med 2012;34:205-15.
9. Pfeifer Y, Cullik A, Eckmanns T, Noll I, et al. ESBL in nosocomial *Enterobacteriaceae* from Germany – a one-year study. 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und VAAM, Hannover. 28.-31.03.2010. Biospektrum; Poster KMP13.
10. Pfeifer Y, Eller C, Leistner R, Valenza G, Nickel S, Guerra B, Fischer J, Werner G. ESBL-Bildner als Infektionserreger beim Menschen und die Frage nach dem zoonotischen Reservoir. Hyg Med 2013;38:294-99.
11. Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, Höller C. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1228-30. "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295972"
12. Cullik A, Pfeifer Y, Prager R, von Baum H, et al. A novel IS26 structure is surrounding *bla*CTX-M genes in different plasmids of German clinical isolates of *Escherichia coli*. J Med Microbiol 2010;59:580-7.
13. Robert Koch-Institut. ESBL-bildende Klebsiellen: Zu einem Ausbruch in einer neonatologischen Abteilung eines Bremer Krankenhauses. Epidemiologisches Bulletin 45/2011.
14. Stauch M. Bericht: Ausbruch von ESBL bildenden *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen Mitte im Jahr 2011. http://www.senatspressestelle.bremen.de/sixcms/media.php/13/111220_Bericht_Klinikum.pdf
15. Robert Koch-Institut. Bakteriologische Untersuchungen im Rahmen des Ausbruchs mit *E. coli* O104:H4. Epidemiologisches Bulletin 35/2011.
16. Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch Deutschland 2011. http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/reeFNxULvzdZo/PDF/262b4Pk2TGGs.pdf
17. Rodríguez I, Barownick W, Helmuth R, Mendoza MC, et al. Extended-spectrum {beta}-lactamases and AmpC {beta}-lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07. J Antimicrob Chemother 2009;2:301-9.
18. Pfeifer Y, Trübschuch S, Prager R, Frick JS, et al. Extended-spectrum cephalosporin resistance and production of beta-lactamases in *Salmonella* strains of different serovars in Germany 2005-2010. 21st European Conference Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Milan. 07.-10.05.2011. Clin Microbiol Infect, Poster P1351.
19. Pfeifer Y, Matten J, Rabsch W. *Salmonella enterica* serovar Typhi with CTX-M β -lactamase, Germany. Emerg Infect Dis 2009;15:1533-4.
20. Pfeifer Y, Hentschke M, Valenza G, Klingebiel B, et al. Emergence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and AmpC-beta-lactamases in *Proteus* spp. from Germany. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e.V.: Int J Med Microb 2012. Vol.302S1: Präsentation PRV12.

Extended-Spektrum β -Lactamasen (ESBLs) und Carbapenemasen bei *Escherichia coli* von Tieren in Deutschland

In Deutschland werden *Enterobacteriaceae* von Tieren im Rahmen unterschiedlicher Studien hinsichtlich des Vorkommens von ESBLs (β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum) untersucht. Zu diesen Studien gehören das auf jährlicher Basis vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) durchgeführte nationale Resistenzmonitoring für tierpathogene Erreger GERM-Vet, die einmalig durchgeführte Monitoringstudie BfT-GermVet, aber auch Studien, welche das Vorkommen von ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* bei gesunden Nutz- und Haustieren¹ und bei wildlebenden Tieren^{2,3} untersuchen. Der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte und Arbeitsgruppen aus Human- und Veterinärmedizin umfassende Verbund RESET (www.reset-verbund.de) beschäftigt sich mit der Analyse von ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae*. Die im Rahmen von RESET durchgeführten Untersuchungen, die auch die Analysen von Stammkollektiven aus GERM-Vet und BfT-GermVet beinhalten, umfassen die Bestimmung der jeweils vorhandenen ESBL-Gene, deren Lokalisation auf Plasmiden oder in der chromosomalen DNA, aber auch die Sequenzierung des genetischen Umfelds der entsprechenden

ESBL-Gene. Außerdem wird eine vergleichende Feintypisierung der entsprechenden bei Menschen, Tieren aber auch Lebensmitteln vorkommenden ESBL-bildenden Bakterien durchgeführt.

Für die phänotypische Identifizierung von ESBL- und Carbapenemase-bildenden Bakterien schreibt das Dokument M100-S24 des CLSI bestimmte Screening- und Bestätigungstests vor.⁴ Im positiven Falle besagen diese Tests, dass ein bestimmter Erreger eine ESBL bzw. Carbapenemase bildet; diese Tests lassen aber keine sicheren Rückschlüsse auf das bei diesem Erreger vorhandene ESBL- bzw. Carbapenemase-Gen zu. Ähnlich wie beim Menschen findet man auch bei Tieren unterschiedliche ESBL-Gene, die hauptsächlich der *bla*_{CTX-M}-Gruppe, seltener den Gruppen *bla*_{TEM} oder *bla*_{SHV} angehören. Für die Bestimmung der Gruppenzugehörigkeit können entsprechende Multiplex-PCRs eingesetzt werden. Eine korrekte Identifizierung des jeweils vorhandenen Subtyps, z.B. *bla*_{CTX-M-15}, setzt allerdings die komplette Sequenzierung des jeweiligen Resistenzgenes (inklusive Start- und Stopkodon) voraus. Über Carbapenemasen bei *Enterobacteriaceae*

von Tieren ist bislang wenig bekannt. Für den Nachweis der entsprechenden Gene via Multiplex-PCRs und ihre korrekte Identifizierung gelten jedoch die gleichen Rahmenbedingungen wie für ESBL-Gene.

ESBL-bildende *E. coli* von erkrankten

Tieren aus der BfT-GermVet-Studie

Die BfT-GermVet-Studie wurde in den Jahren 2004–2006 in Deutschland durchgeführt und stellte gewissermaßen ein einmaliges Komplement zur parallel laufenden GERM-Vet Studie des BVL dar. In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 417 *E. coli*-Isolate von definierten Krankheitsfällen von Haus- und Nutztieren deutschlandweit gesammelt. Diese umfassten 228 Isolate von Hunden/Katzen, 102 Isolate von Pferden und 87 Isolate von Schweinen.⁶ Von den insgesamt 100 Ampicillin-resistenten *E. coli*-Isolaten erwiesen sich lediglich drei Isolate als ESBL-Bildner.⁷ Das erste der drei *E. coli*-Isolate gehörte dem Multi-Locus-Sequenztyp ST1576 an, stammte von einem Hund mit Pneumonie und verfügte über ein *bla*_{CTX-M-1}-Gen, das auf dem ca. 50 kb großen IncN-Plasmid pCTX168 lokalisiert war. Das zweite *E. coli*-Isolat entsprach dem Sequenztyp ST1183, stammte von einem Schwein mit MMA-Syndrom und verfügte über ein *bla*_{CTX-M-1}-Gen, das auf dem ca. 50 kb großen IncN-Plasmid pCTX246 lokalisiert war. Das dritte *E. coli*-Isolat zeigte den Sequenztyp ST410, stammte von einem Hund mit einer Harnwegsinfektion und verfügte über ein *bla*_{CTX-M-15}-Gen, das auf dem ca. 50 kb großen IncF-Plasmid pCTX913 lokalisiert war. Während das Plasmid pCTX913 zusätzlich Gentamicin- und Tetracyclin-Resistenz vermittelte, vermittelten die anderen beiden Plasmide keine weiteren Resistenzeigenschaften.⁷

ESBL-bildende *E. coli* von erkrankten

Tieren aus der GERM-Vet Studie

Bisher liegen lediglich für die 1.378 *E. coli*-Isolate der GERM-Vet Studie 2006–2007 [Schwein (n=538), Geflügel (n=446), Rind (n=183), Hund (n=101), Katze (n=66), Pferd (n=31), Schaf (n=7), Ziege (n=6)] publizierte Daten zu ESBL-Bildnern vor.⁸ Von diesen 1.378 Isolaten erwiesen sich 27 (1,96%) als ESBL-Bildner.⁸ Diese umfassten je 12 *E. coli*-Isolate von Schweinen und Rindern, zwei Isolate vom Geflügel sowie ein Isolat von einem Pferd. Die folgenden ESBL-Gene wurden nachgewiesen: *bla*_{CTX-M-1} (n=22), *bla*_{CTX-M-2} (n=2), *bla*_{CTX-M-3} (n=1), *bla*_{CTX-M-15} (n=1) und *bla*_{TEM-52c} (n=1). Die *bla*_{CTX-M-1}-Gene befanden sich entweder auf IncN-Plasmiden von ca. 40–50 kb Größe, Inc11-Plasmiden von etwa 83 oder 92 kb, IncF-Plasmiden von ungefähr 50 kb bzw. 70 kb oder auf einem Multi-replikon-Plasmid (Inc11, IncN, IncP) von etwa 160 kb. Die 27 ESBL-positiven *E. coli*-Isolate gehörten vier phylogenetischen Gruppen und 15 unterschiedlichen Sequenztypen an.⁸ Die 18 Isolate der phylogenetischen Gruppe A hatten die Sequenztypen ST10 (n=7), ST167 (n=4), ST100 (n=3) sowie ST23, ST83, ST1684 und ST2699 (je n=1). Die sechs *E. coli*-Isolate der phylogenetischen Gruppe D hatten die Sequenztypen ST648 (n=2), ST57, ST362, ST925 und ST973 (je n=1). Die beiden Isolate der phylogenetischen Gruppe B1 zeigten die Sequenztypen

ST453 und ST2698 während das einzige *E. coli*-Isolat der phylogenetischen Gruppe B2 den Sequenztyp ST131 zeigte. Die Feintypisierung der jeweiligen ESBL-Genregionen wies eine beträchtliche strukturelle Heterogenität auf, die höchstwahrscheinlich auf die Integration von Insertionselementen und Transposons, aber auch auf Rekombinationsereignisse zurückzuführen ist.

Die Raten der phänotypisch bei verschiedenen Tierarten nachgewiesenen ESBL-verdächtigen *E. coli*-Isolate unterscheiden sich je nach Tierart deutlich. Die höchsten Raten werden bei Isolaten vom Kalb gefunden und stiegen bis 2011 auf bis zu 26% an (Abb. 1).

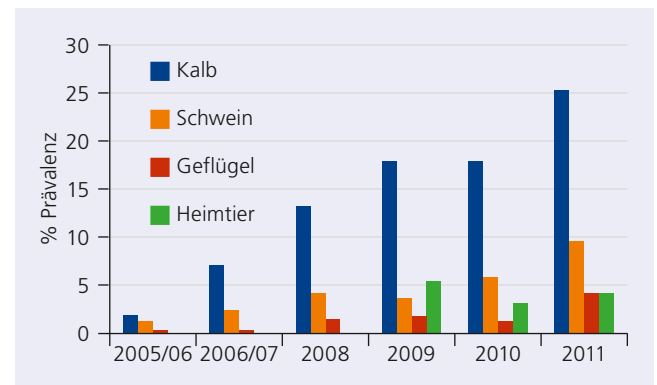


Abb. 1: Prävalenzdaten zu ESBL-verdächtigen *E. coli*-Isolaten bei verschiedenen Tierarten aus GERM-Vet 2005–2011

Es werden jedoch auch bei der Tierart Schwein (bis zu 10%) und beim Geflügel (bis zu 4%) steigende Prävalenzen gefunden. Beim Hund wurden im Studienjahr 2009 erstmals ESBL-verdächtige *E. coli*-Isolate nachgewiesen.

ESBL-bildende *E. coli* von Wildtieren aus Deutschland

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* bei Wildtieren in Deutschland. Hier gelang der Nachweis eines *bla*_{CTX-M-9}-tragenden *E. coli*-Isolates des Sequenztyps ST131 aus dem Kollektiv von 211 *E. coli*-Isolaten, die von insgesamt 66 freilebenden Ratten aus Berlin stammten.² In einer anderen Studie erfolgte der Nachweis ESBL-bildender *E. coli* bei vier von 172 Isolaten von Wildvögeln. Diese Isolate stammten von Amsel, Blässgans und Felsentaube, verfügten über ein *bla*_{CTX-M-15}-Gen und gehörten dem Sequenztyp ST648 an.³

Carbapenemase-bildende *E. coli* aus Nutztierbetrieben in Deutschland

Im Rahmen des RESET-Projekts wurden verschiedene Longitudinal- und Querschnittsstudien in Geflügel- und Schweinebetrieben durchgeführt. Innerhalb der Population der *E. coli*-Isolate eines Schweinebetriebs wurden zwei Isolate identifiziert, die über ein *bla*_{VIM-1} Carbapenemase-Gen verfügten. Beide *E. coli*-Isolate repräsentierten den Sequenztyp ST88. Das *bla*_{VIM-1}-Gen war als Bestandteil einer Klasse 1-Integrons, wel-

ches zusätzlich *aacA4* und *aadA1*-Genkassetten enthielt, auf einem ca. 220 kb großen Plasmid lokalisiert.⁹ Interessanterweise wurden im Rahmen dieser Studien auch drei *Salmonella enterica*-subsp.-*enterica*-Serovar-Infantis-Isolate, die über das gleiche *bla*_{VIM-1}-tragende Integron verfügten, isoliert. Diese *S.*-Infantis-Isolate stammten aus Staubproben von einem Geflügelbetrieb, aus einem etwa 100 m außerhalb eines Schweinebetriebs genommenen Sockentupfers sowie aus der gepoolten Schweinekotprobe aus dem Betrieb, in dem zuvor die beiden *bla*_{VIM-1}-positiven *E.-coli*-Isolate gewonnen wurden. In den drei *S.*-Infantis-Isolaten war das *bla*_{VIM-1}-Integron auf Plasmiden von ca. 300 kb lokalisiert.¹⁰

Diese beiden Studien weisen bereits auf die Möglichkeit des Interspezies-Austauschs von Carbapenemase-Genen hin. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu wissen, dass auch Bakterien außerhalb der Familie *Enterobacteriaceae* als Spender für Plasmid-lokalisierte Carbapenemase-Gene fungieren können. Bei Studien in China wurde kürzlich ein *Acinetobacter baumannii*-Isolat aus der Lungenprobe eines Schweins isoliert. Dieses *A.-baumannii*-Isolat verfügte über ein 47.098 bp großes Plasmid, welches neben verschiedenen anderen Resistenzgenen auch das Carbapenemase-Gen *bla*_{NDM-1} enthielt. Dieses Plasmid erwies sich als konjugativ und transferierte sich problemlos und mit hoher Frequenz in *E. coli*, wo das *bla*_{NDM-1}-Gen funktionell aktiv war.¹¹

Fazit

Aufgrund der meist plasmidären Lokalisation und der Tatsache, dass mitunter auf ESBL-Gen-tragenden Plasmiden auch weitere Resistenzgene lokalisiert sind, bestehen prinzipiell gute Möglichkeiten für einen horizontalen Gentransfer sowie die Co-Selektion und Persistenz von ESBL-Genen auch unter dem durch die Anwendung von Nicht- β -Lactamantibiotika hervorgerufenen Selektionsdruck. Detaillierte Studien zum Vorkommen und zur Ausbreitung von ESBL- und/oder Carbapenemase-positiven *Enterobacteriaceae* sind aufwendig, da sie einerseits die Charakterisierung der entsprechenden Trägerorganismen (z.B. *E. coli*, *S. enterica*), zusätzlich aber auch die Feintypisierung der entsprechenden Plasmide erfordern. Dies ist notwendig um zwischen der klonalen Ausbreitung resistenter Bakterien und der Ausbreitung eines bestimmten ESBL/Carbapenemase-tragenden Plasmids über Stamm-,

Spezies- und Genusgrenzen, aber auch über Wirtsgrenzen zu unterscheiden. Mit dem Forschungsverbund RESET steht erstmalig in Deutschland eine Forschungsplattform, die eine umfassende Analyse ESBL-tragender *E.-coli*-Isolate von Menschen und Nutztieren ermöglicht und damit dazu beiträgt, Fragen des wechselseitigen Austauschs entsprechender Gene und der sie beherbergenden mobilen genetischen Elemente zu klären.

► G. B. Michael, A.-K. Schink, H. Kaspar, S. Schwarz, K. Kadlec
Reviewer: J. Wallmann

1. Friese A, Schulz J, Laube H, von Salviati C, et al. Faecal occurrence and emissions of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (laMRSA) and ESBL/AmpC-producing *E. coli* from animal farms in Germany. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2013;126:175-80.
2. Guenther S, Grobbel M, Beutlich J, Guerra B, et al. Detection of pandemic B2-O25-ST131 *Escherichia coli* harbouring the CTX-M-9 extended-spectrum beta-lactamase type in a feral urban brown rat (*Rattus norvegicus*). J Antimicrob Chemother 2010;65:582-4.
3. Guenther S, Grobbel M, Beutlich J, Bethke A, et al. CTX-M-15-type extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* from wild birds in Germany. Environ Microbiol Rep 2010;2:641-5.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – Twenty-fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. CLSI, Wayne, PA, USA, 2014.
5. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2010;65:490-5.
6. Grobbel M, Lübke-Becker A, Alesik E, Schwarz S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2007;120:391-401.
7. Schink A-K, Kadlec K, Schwarz S. Analysis of *bla*_{CTX-M}-carrying plasmids from *Escherichia coli* isolates collected in the BfT-GermVet study. Appl Environ Microbiol 2011;77:7142-6.
8. Schink A-K, Kadlec K, Kaspar H, Mankertz J, et al. Analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates collected in the GERM-Vet monitoring programme. J Antimicrob Chemother 2013;68:1741-9.
9. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 2012;67:1793-5.
10. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 2013;68:478-80.
11. Zhang W-J, Lu Z, Schwarz S, Zhang R-M, et al. Complete sequence of the *bla*_{NDM-1}-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin. J Antimicrob Chemother 2013;68:1681-2.

5 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere

5.1. Rind

5.1.1 Infektionen des Respirationstraktes

Die beiden eng verwandten Spezies *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* besiedeln natürlicherweise die Schleimhäute der oberen Atemwege von gesunden Rindern. Gleichzeitig werden sie sowohl bei Kälbern als auch bei adulten Rindern als die häufigsten bakteriellen Infektionserreger bei Erkrankungen des Respirationstraktes diagnostiziert. Beide Erreger spielen, gemeinsam mit vielfältigen anderen Faktoren belebter und unbelebter Natur, eine wichtige Rolle im komplexen Infektionsgeschehen der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes sowie in vielen anderen, ökonomisch verlustreichen, respiratorischen Infektionsgeschehen.

5.1.1.1 *Pasteurella multocida*

Insgesamt wurden in die GERM-Vet Studie 2011 73 *P. multocida*-Isolate einbezogen; es stammten 15 Isolate vom Rind, 58 vom Jungrind bzw. Kalb.

Die Auswertung der ermittelten MHK-Werte erfolgte für alle Produktionsstufen gemeinsam, da sich diese in der Höhe ihrer Resistenzraten kaum voneinander unterschieden.

Das Resistenzniveau lag bei fast allen untersuchten antibakteriellen Wirkstoffen im unteren Bereich. Für die Mehrzahl der

untersuchten Bakterienstämme wurden in der Studie 2011 keine resistenten Isolate gefunden (Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Enrofloxacin, Gentamicin, Tilmicosin und Tulathromycin). Ausnahmen waren zum einen Spectinomycin (9,5%) und zum anderen Tetracyclin (12,5%) (Abb. 5.1.1.1.1). Es wurde ein Florfenicol-resistentes Isolat detektiert.

Die übrigen Wirkstoffe, für die keine Bewertung nach CLSI-Grenzwerten erfolgen konnte, sind in Tab. 5.1.1.1.1 aufgeführt. Die Mehrzahl der ermittelten MHK₉₀-Werte liegt gleichbleibend in den unteren Testbereichen. Die einzige Ausnahme war Ampicillin, hier stieg der MHK₉₀-Wert über die Studienjahre hinweg von 0,25 mg/l auf 1 mg/l an.

Tab. 5.1.1.1.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2005/2006	2009	2011
Ampicillin	0,25	0,5	1
Cefoperazon	0,06	0,06	0,06
Cefotaxim	–	0,015	0,015
Cefquinom	0,06	0,06	0,06
Colistin	4	4	4
Penicillin	0,25	0,25	0,5
Tiamulin	32	16	16
Trimethoprim	0,5	1	0,25
Cotrimoxazol	0,12	0,25	0,25

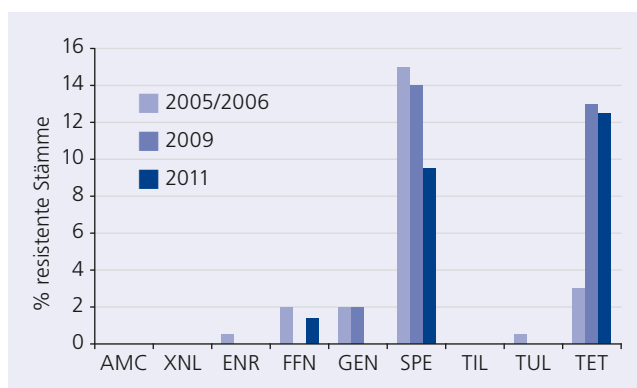


Abb. 5.1.1.1.1: Resistenzraten von *P. multocida* vom Rind, Deutschland 2005–2011 (2005/2006 n=188; 2009 n=68; 2011 n=73)

Fazit

Alle Isolate aus den unterschiedlichen Produktionsstufen zeigten insgesamt ein niedriges Resistenzniveau. Lediglich für Spectinomycin und Tetracyclin waren Resistenzraten von über 10% zu erwarten. Insbesondere der Wirkstoff Florfenicol muss weiterhin sorgfältig beobachtet werden, da nach der Studie 2008 erneut ein resistentes Isolat detektiert werden konnte.

➤ H. Kaspar
Reviewer: J. Wallmann

5.1.1.2 *Mannheimia haemolytica*

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2011 wurden 33 Isolate der Spezies *M. haemolytica* untersucht; diese Stämme stammten vom Rind aus den Produktionsstufen Kalb, Jungrind und adultes Rind.

Für die Mehrzahl der Wirkstoffe, für die ein CLSI-Grenzwert zur Bewertung vorhanden war, wurden in dieser Studie keine resistenten Isolate gefunden. Die einzige Ausnahme hiervon war Tetracyclin mit 13% resistenten Isolaten (Abb. 5.1.1.2.1).

Die übrigen, nicht nach CLSI-Kriterien zu bewertenden Wirkstoffe sind in Tab. 5.1.1.2.1 aufgeführt. Die MHK₉₀-Daten dieser Wirkstoffe blieben weitgehend unverändert, dies trifft insbesondere auch für die MHK₉₀-Werte der neueren Cephalosporine zu.

Tab. 5.1.1.2.1: Rind – MHK₉₀-Werte von *M. haemolytica* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2006/2007	2009	2011
Ampicillin	≥64	16	0,5
Cefoperazon	0,25	0,25	0,25
Cefotaxim	0,015	0,06	0,015
Cefquinom	0,06	0,12	0,06
Colistin	0,25	0,5	1
Cotrimoxazol	0,25	0,12	0,12

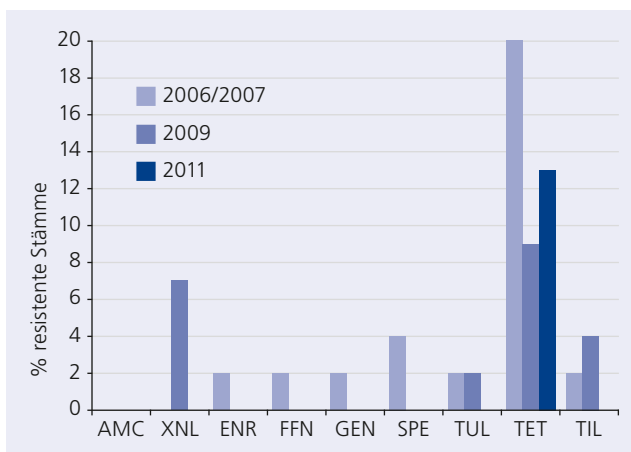


Abb. 5.1.1.2.1: Resistenzraten von *M. haemolytica* vom Rind, Deutschland 2006–2011 (2006/2007 n=55; 2009 n=45; 2011 n=33)

Fazit

Insgesamt gesehen ist bei *M. haemolytica* nicht mit nennenswerten Resistenzraten zu rechnen. Gegenüber Tetracyclin ist mit einer Resistenzrate von ca. 13% zu rechnen. Die Resistenzraten der übrigen Wirkstoffe lagen in den Studien 2009 und 2011 deutlich unter 10%, z.T. wurde sogar kein resistentes Isolat gefunden. Eine fortgeführte Beobachtung der Resistenzsituation ist jedoch grundsätzlich unerlässlich, um frühzeitig eine sich verschlechternde Empfindlichkeitslage erkennen zu können.

➤ H. Kaspar
Reviewer: J. Wallmann

5.1.2 Mastitis

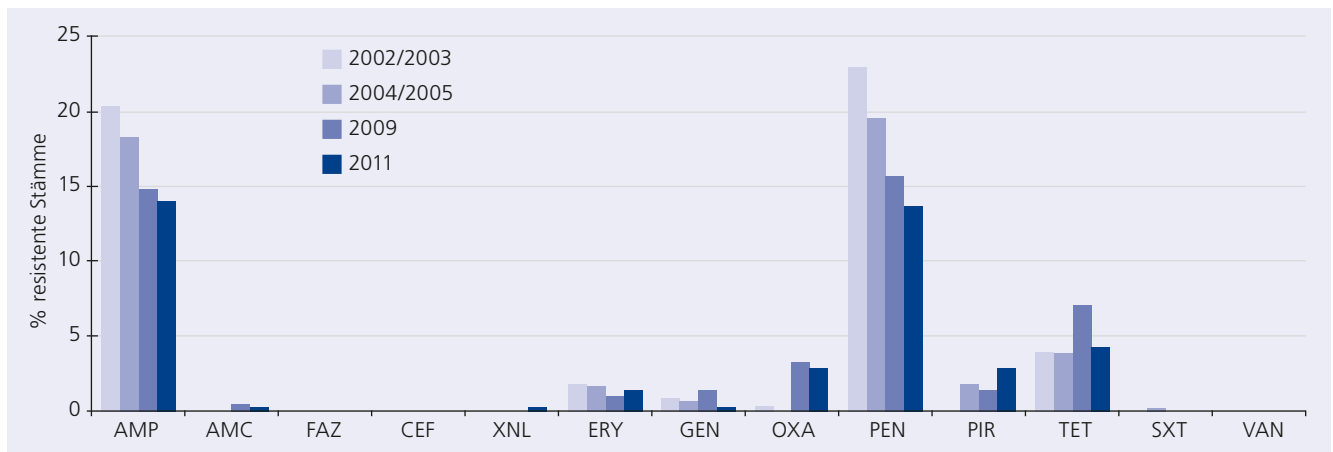
Die Mastitis des Milchrindes gehört wirtschaftlich gesehen zu den verlustreichsten Erkrankungen im Bereich der Rinderhaltung. Die am häufigsten isolierten Erreger sind *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. und *Escherichia coli*.

5.1.2.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus zählt zu den häufigsten Erregern von Mastitiden des Rindes. Der Hauptübertragungsweg ist der Melkvorgang, daneben spielen auch die Übertragung durch Insekten und der direkte Kontakt mit infizierten Kühen eine Rolle. In der Folge entwickeln sich neben der subklinischen Verlaufsform akute katarrhalische, nekrotisierende, chronisch-abszedierende oder granulomatöse Mastitiden.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2011 wurden die MHK-Werte von 350 *S. aureus*-Isolaten von Milchrindern mit einer Mastitis bestimmt. Es konnte insgesamt ein geringes Resistenzniveau festgestellt werden. Gegenüber Ampicillin (14%) und Penicillin (13,7%) wurden die höchsten Resistenzraten ermittelt (Abb. 5.1.2.1.1). Bei allen anderen getesteten Wirkstoffen wurden Resistenzraten von deutlich unter 10% bzw. niedrige MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte bestimmt. Eine Rate von 3% wurde für Oxacillin-Resistenz ermittelt; damit lag die MRSA-Rate im Vergleich zur Studie 2009 auf ähnlicher Höhe.

Abb. 5.1.2.1.1: Resistenzraten von *S. aureus* vom Milchrind; Deutschland 2002–2011 (2002/2003 n=227; 2004/2005 n=411; 2009 n=201; 2011 n=350)**Tab. 5.1.2.1.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *S. aureus* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen**

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)			
	2002/2003	2004/2005	2009	2011
Cefoperazon	2	2	2	1
Cefotaxim	–	–	2	2
Cefquinom	–	0,5	1	1
Clindamycin	–	0,12	0,25	0,25
Enrofloxacin	0,25	0,25	0,25	0,25
Tylosin	–	0,5	1	2

Fazit

S. aureus aus klinischen Mastitisfällen zeigten sich hochempfindlich gegenüber der Mehrzahl der getesteten Wirkstoffe, insbesondere auch gegenüber allen geprüften Cephalosporinen. Über die Studienjahre hinweg kann ein leichter Rückgang der Resistenzraten für Ampicillin und Penicillin G beobachtet werden. Die MRSA-Rate lag gleichbleibend bei ca. 3%.

► H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

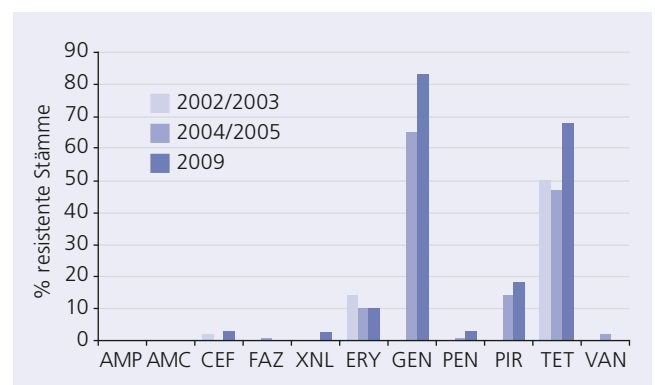
5.1.2.2 *Streptococcus* spp.

Streptokokken sind die häufigsten Infektionserreger bei der Mastitis des Milchrinds; hierbei kommt den Spezies *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Streptococcus uberis* die größte Bedeutung zu. *S. agalactiae* ist streng an das Euter gebunden, leicht übertragbar und verursacht in der Regel akute klinische bis subklinisch chronische Mastitiden. Die beiden anderen Spezies, *S. dysgalactiae* und die Äskulinpositiven *S. uberis*, kommen hauptsächlich in der Umgebung der Tiere vor, vermehren sich dort und können unter ungünstigen Bedingungen ins Euter eindringen und dort akute, subklinische und chronische Mastitiden hervorrufen. Diese Spezies wurden in den Studien getrennt betrachtet, da sie sich in ihrem Resistenzverhalten z.T. deutlich unterscheiden. Die Untersuchungen für diese Spezies erfolgen derzeit im Abstand von drei bis vier Jahren.

Trends in der Resistenzentwicklung***S. agalactiae***

Im Studienjahr 2009 wurden 40 Isolate untersucht; in der Mehrzahl lagen die Resistenzraten unter 5% (Cephalothin,

Penicillin G jeweils 3%; Ceftiofur 2,5%), für Erythromycin und Pirlimycin lagen sie bei 10% bzw. 18%, nur für Gentamicin (83%) und für Tetracyclin (68%) wurden deutlich höhere Resistenzraten ermittelt (Abb. 5.1.2.2.1). Keine resistenten Isolate wurden bei Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin und Vancomycin gefunden. Die MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte der übrigen getesteten β -Lactamantibiotika, Enrofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) lagen im empfindlichen Bereich.

Abb. 5.1.2.2.1: Resistenzraten von *S. agalactiae* vom Milchrind, Deutschland 2002–2009 (2002/2003 n=78; 2004/2005 n=154; 2009 n=40)

S. dysgalactiae

Von der Spezies *S. dysgalactiae* wurden 2009 158 Isolate untersucht; die Resistenzraten lagen unter 10%, sowohl die betroffenen Wirkstoffe als auch die Höhe der Resistenzraten waren weitestgehend mit denen von *S. agalactiae* identisch. Einzig Pirlimycin und Tetracyclin überschritten die 10%-Marke (Abb. 5.1.2.2.2). Gegenüber den β -Lactamantibiotika wurden keine resistenten Isolate gefunden. Allerdings waren 1% der Isolate Vancomycin-resistent. Insgesamt war jedoch trotz bislang niedriger Resistenzraten (Ausnahme Tetracyclin) eine steigende Tendenz zu erkennen, die sich bereits über mehrere Jahre fortsetzt.

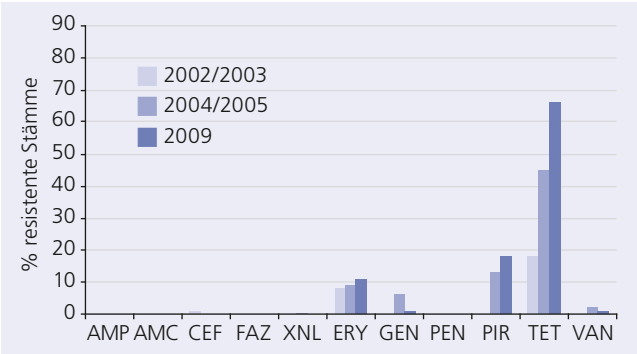


Abb. 5.1.2.2.2: Resistenzraten von *S. dysgalactiae* vom Milchrind, Deutschland 2002–2009 (2002/2003 n=98; 2004/2005 n=259; 2009 n=158)

Die MHK_{90} -Werte der übrigen β -Lactamantibiotika lagen im unteren Bereich (Tab. 5.1.2.2.1).

Antimikrobieller Wirkstoff	MHK ₉₀ (mg/l)		
	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. uberis</i>
Cefoperazon	0,5	0,25	4
Cefquinom	0,12	0,015	0,015
Clindamycin	4	4	4
Enrofloxacin	2	1	1
Oxacillin	0,5	0,06	0,06
Tilmicosin	4	4	4
Cotrimoxazol	0,25	0,12	0,25
Tylosin	0,5	1	1

S. uberis

Im Studienjahr 2009 wurden 289 *S.-uberis*-Isolate untersucht; auch hier lagen in den meisten Fällen die Resistenzraten im sehr niedrigen Bereich (Abb. 5.1.2.2.3). Ähnlich wie bei den beiden anderen untersuchten *Streptococcus*-Spezies wurden erhöhte Resistenzraten gegenüber Gentamicin (67%), Tetracyclin (45%), Pirlimycin (27%) und Erythromycin (13%) ermittelt.

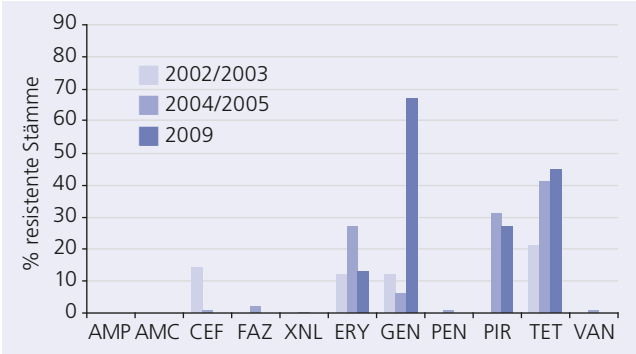


Abb. 5.1.2.2.3: Resistenzraten von *S. uberis* vom Milchrind, Deutschland 2002–2009 (2002/2003 n=43; 2004/2005 n=349; 2009 n=289)

Die MHK_{90} -Werte lagen ebenfalls mit Ausnahme von Cefoperazon gleichauf mit den beiden anderen *Streptococcus*-Spezies. Cefoperazon zeigte hier einen MHK_{90} -Wert von 4 mg/l.

Fazit

Im Vergleich zu den vorherigen Studien zeigten sich gleichbleibend niedrige Resistenzraten für die Mehrzahl der getesteten β -Lactamantibiotika. Ebenfalls gleichbleibend, wenn auch erhöht, stellten sich die Resistenzraten für Erythromycin und Pirlimycin dar. Ansteigende Resistenzraten fanden sich für Tetracyclin bei allen drei untersuchten Spezies, insbesondere aber für Gentamicin bei *S. agalactiae* und *S. uberis*.

➤ H. Kaspar
Reviewer: U. Steinacker

5.1.2.3 *Enterococcus* spp.

Enterococcus spp. gelangen in aller Regel aus der Umwelt in das Euter und führen dort zu klinischen oder subklinischen Mastitiden. Sie werden weniger häufig als z.B. *Streptococcus* spp. als Mastitiserreger diagnostiziert, weisen aber ein wesentlich höheres Potential auf, Antibiotikaresistenzen auf andere Spezies zu übertragen.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2010 wurden 14 *Enterococcus faecium*-Isolate und 36 *Enterococcus faecalis*-Isolate untersucht. Gegenüber einigen Wirkstoffen wurden Resistenzraten von über 10% festgestellt (Abb. 5.1.2.3.1 und 5.1.2.3.2), die MHK₉₀-Werte waren ebenfalls häufig erhöht (Tab. 5.1.2.3.1). Erwartungsgemäß betrifft dies vor allem Cephalosporine (Daten nicht gezeigt) und Lincosamide, da *Enterococcus* spp. eine intrinsische Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen aufweisen.

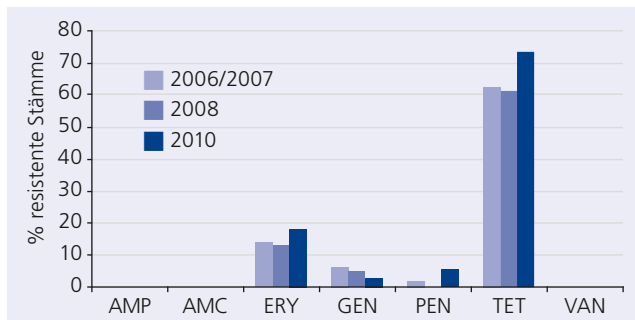


Abb. 5.1.2.3.1: Resistenzraten von *E. faecalis* vom Milchrind; Deutschland 2006–2011 (2006/2007 n=50; 2008 n=39; 2010 n=36)

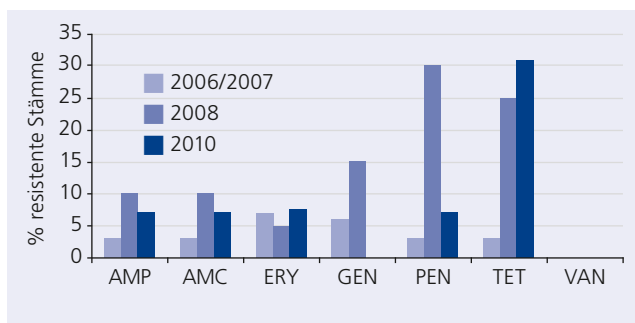


Abb. 5.1.2.3.2: Resistenzraten von *E. faecium* vom Milchrind; Deutschland 2006–2010 (2006/2007 n=30; 2008 n=20; 2010 n=14)

E. faecalis

Kein resistentes Isolat wurde gegenüber den Wirkstoffen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Vancomycin detektiert. Resistenzraten von über 10% wurden hingegen für Erythromycin (18%) und Tetracyclin (74%) ermittelt. Wie auch in der Studie 2006/2007 wurde in der Studie 2010 ein Isolat mit einer High-Level-Resistenz gegenüber Gentamicin gefunden.

E. faecium

Niedrige Resistenzraten wurden gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Penicillin G (jeweils 7%) ermittelt. Auch Erythromycin lag mit 8% resistenten Isolaten im niedrigen Bereich. Ähnlich wie bei *E. faecalis* zeigten sich bei *E. faecium* gegenüber Tetracyclin die höchsten Resistenzraten (31%). Insgesamt lagen diese jedoch im Vergleich deutlich niedriger als bei *E. faecalis*.

Auch für die MHK₉₀-Werte lassen sich in der Studie 2010 Unterschiede zwischen *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten feststellen. Für die hier untersuchten Isolate waren die ermittelten Werte gegenüber den Makroliden für *E.-faecium*-Isolate geringer als für *E. faecalis*. Die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin waren mittlerweile für beide Spezies fast gleich.

Fazit

Bislang konnten für die Spezies *Enterococcus* spp. vom Milchrind keine Vancomycin-resistenten Isolate gefunden werden. Bei den Aminoglykosiden gab es in der Studie 2010 erneut nach 2006/2007 Hinweise auf Resistenzen im High-Level-Bereich, was möglicherweise eine veränderte Resistenzlage ankündigt.

► H. Kaspar, J. Mankertz
Reviewer: U. Steinacker

Tab. 5.1.2.3.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *Enterococcus* spp. für Wirkstoffe, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)					
	<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	2006/2007	2008	2010	2006/2007	2008	2010
Clindamycin	≥ 64	≥ 64	≥ 64	16	16	16
Enrofloxacin	1	1	4	8	8	8
Oxacillin	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8	≥ 8
Pirlimycin	≥ 64	16	≥ 64	16	16	16
Tilmicosin	≥ 64	≥ 128	≥ 128	16	16	16
Cotrimoxazol	0,25	0,25	0,12	0,5	0,5	0,12

5.1.2.4 *Escherichia coli*

Neben *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. gehören *Escherichia coli* zu den wichtigen Mastitiserregern beim Rind. Sie gelangen in der Regel aus der Umwelt oder aus anderen Infektionsherden des Rindes in das Euter und verursachen dort eine hochgradige akute Mastitis. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist ausgeprägt gestört und es kann zu Todesfällen durch Toxinschock kommen.

Seit dem Jahr 2001 untersucht das BVL in dieser Indikation *E.-coli*-Isolate vom Milchrind; in der Monitoringstudie 2010 waren es 321 Isolate.

Resistenzraten über 10% fanden sich für Ampicillin (12,5%), Cephalothin (10%) und Tetracyclin (11%) (Abb. 5.1.2.4.1). Deutlich unter 10% lagen die Resistenzraten für die Kombinationen Amoxicillin/Clavulansäure (2,5%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (5,3%), sowie für die Wirkstoffe Cefazolin und Gentamicin (1,9%). Die MHK₉₀-Werte für die neueren Cephalosporine sowie für Colistin und Enrofloxacin lagen in den unteren Bereichen, sodass die

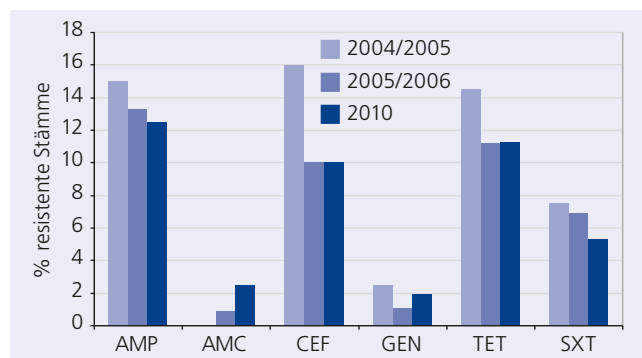


Abb. 5.1.2.4.1: Resistenzraten von *E. coli* beim Milchrind, Deutschland 2004–2010 (2004/2005 n=353; 2005/2006 n=534; 2010 n=321)

Wahrscheinlichkeit des Auftretens resistenter Isolate als gering einzuschätzen ist (Tab. 5.1.2.4.1).

Tab. 5.1.2.4.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2004/2005	2005/2006	2010
Cefoperazon	2	1	0,5
Cefotaxim	1	0,12	0,12
Cefquinom	0,12	0,06	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5
Colistin	0,25	0,5	1
Enrofloxacin	0,06	0,06	0,06
Florfenicol	8	8	16

Der Vergleich der drei Studienjahre zeigte Resistenzraten auf etwa gleichem Niveau; auch die MHK₉₀-Werte lagen sowohl für die Cephalosporine der neueren Generation als auch für Enrofloxacin im niedrigen Bereich. Lediglich für Colistin zeigte sich im Lauf der Studienjahre ein Anstieg des MHK₉₀-Wertes von 0,25 mg/l auf 1 mg/l, wobei Colistin nicht bei der Mastitis des Rindes eingesetzt wird.

Fazit

Beim Vergleich der Resistenzraten der Mastitiserreger lagen die Raten bei *E. coli* etwas höher als diejenigen bei *Streptococcus* spp.; es ist jedoch zur Zeit kein weiterer Anstieg festzustellen, sodass aktuell mit einer günstigen Resistenzlage für *E. coli* aus Mastitiden zu rechnen ist.

► H. Kaspar

Reviewer: K. Heidemanns

5.1.2.5 *Klebsiella* spp.

Neben *Escherichia coli* und Äskulin-positiven *Streptococcus* spp. gehören *Klebsiella* spp. zu den umweltassoziierten Mastitiserregern beim Rind. Sie gelangen aus der Umgebung oder aus anderen Infektionsherden des Rindes in das Euter und verursachen dort sowohl hochgradig akute als auch subklinische Mastitiden. Das Allgemeinbefinden der Tiere kann ausgeprägt gestört sein, und es kann zu Todesfällen kommen.

Trends der Resistenzentwicklung

Seit dem Studienjahr 2005/2006 werden in der GERM-Vet Monitoringstudie in dieser Indikation jährlich *Klebsiella*-spp.-Isolate untersucht. Im Studienjahr 2011 waren es 51 Isolate. Gezeigt werden im Vergleich zur Trenddarstellung die Ergebnisse aus den Studienjahren 2006/2007, 2009 und 2011.

Eine erwartungsgemäß hohe Resistenzrate bzw. ein hoher MHK₉₀-Wert wurde für Ampicillin bzw. Penicillin ermittelt, da *Klebsiella* spp. eine natürliche Resistenz gegenüber Amino- und Benzylpenicillinen besitzen. Resistenzraten unter 10%

wurden für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (jeweils 6%) und Tetracyclin (8%) ermittelt. Die MHK₉₀-Werte für die neueren Cephalosporine sowie Colistin und Enrofloxacin lagen in gleichbleibend niedrigen Bereichen, sodass hier noch nicht mit einer verminderten Empfindlichkeit gerechnet werden muss (Tab. 5.1.2.5.1).

Der Vergleich zu den vorhergehenden GERM-Vet Studien zeigte für die Resistenzraten einen uneinheitlichen Trend, wobei die Resistenzraten insgesamt im niedrigen Bereich lagen (bis auf wenige Ausnahmen jeweils unter 10%). Die neueren Cephalosporine sowie Enrofloxacin zeigten über die Jahre gesehen stabile MHK₉₀-Werte. Ein leichter Anstieg von 0,5 mg/l auf 1 mg/l war für Colistin zu verzeichnen (Abb. 5.1.2.5.1). ESBL-positive *Klebsiella*-spp.-Isolate konnten bisher nicht detektiert werden.

Fazit

Beim Vergleich der Daten der betrachteten Studienjahre zeigte sich, dass die Resistenzraten und MHK₉₀-Werte für

Tab. 5.1.2.5.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *Klebsiella* spp. für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2006/2007	2009	2011
Cefoperazon	2	2	1
Cefotaxim	0,25	0,06	0,06
Cefquinom	0,12	0,06	0,06
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5
Colistin	0,5	0,5	1
Enrofloxacin	0,12	0,12	0,06
Florfenicol	8	8	8
Spiramycin	≥128	≥128	≥128
Tiamulin	≥64	≥64	≥64
Trimethoprim	1	1	–

Klebsiella spp. im günstigen Bereich lagen. Insbesondere hinsichtlich der Entwicklung von ESBLs bei *E. coli* wie auch bei *Klebsiella* spp. muss hier die weitere Entwicklung beobachtet

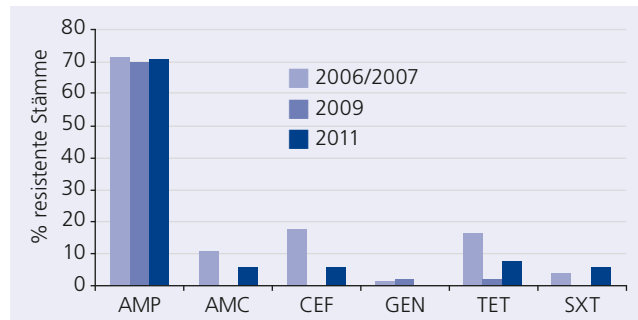


Abb. 5.1.2.5.1: Resistenzraten von *Klebsiella* spp. vom Milchrind; Deutschland 2006–2011 (2006/2007 n=74; 2009 n=50; 2011 n=51)

werden, um den Trend der Resistenzentwicklung abschätzen zu können.

► H. Kaspar

Reviewer: K. Heidemanns

5.1.3 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* und *Salmonella* spp. spielen in der Rinderaufzucht eine große Rolle. Die Infektionen ziehen häufig erhebliche wirtschaftliche Verluste nach sich, einerseits durch infektionsbedingte Todesfälle, andererseits durch das Kümmern der Tiere im Anschluss an die Erkrankung. Bei den klinisch durch Diarrhoe gekennzeichneten Erkrankungen wird oft keine ätiologische Diagnose gestellt, der Einsatz von Antibiotika ist dennoch häufige Praxis.

5.1.3.1 *Salmonella enterica*

subspezies *enterica*

Trends der Resistenzentwicklung

In den Jahren 2009 und 2010 wurden im Rahmen der GERM-Vet Studien keine *Salmonella-enterica* subsp.-*enterica*-Isolate von Rindern mit „Enteritis“ gesammelt. Im Studienjahr 2011 gingen nur 16 entsprechende Isolate ein, sodass aufgrund der geringen Anzahl auf eine Auswertung verzichtet wird.

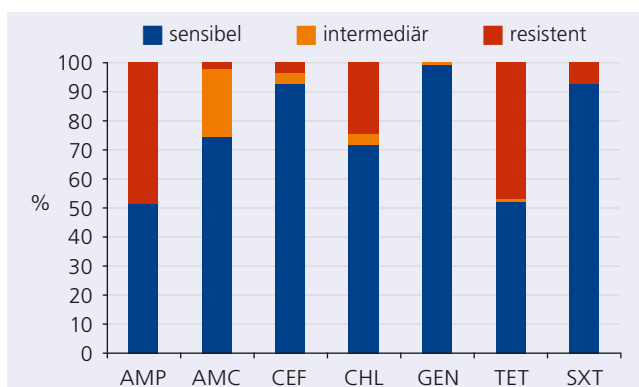


Abb. 5.1.3.1.1: Resistenzraten von *Salmonella* spp. vom Rind, Deutschland 2008 (n=82)

Im Studienjahr 2008 wurden insgesamt 82 *S.-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Rindern mit Enteritis untersucht. Auf eine nach Alters- bzw. Produktionsstufen differenzierte Auswertung wurde aufgrund der niedrigen Isolatanzahl für die einzelnen Gruppen verzichtet. Die höchsten Resistenzraten wurden gegenüber Ampicillin und Tetracyclin gefunden (49%)

Tab. 5.1.3.1.1: Rind – MHK₉₀-Werte von *Salmonella* spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2005/2006	2006/2007	2008
Apramycin	4	8	4
Cefotaxim	0,12	0,25	0,25
Cefoperazon	0,12	0,12	4
Cefquinom	0,12	0,25	0,12
Ceftiofur	1	1	1
Colistin	4	4	4
Doxycyclin	32	64	64
Enrofloxacin	0,06	0,06	0,12
Florfenicol	64	64	64
Nalidixinsäure	4	4	4
Spectinomycin	≥ 512	≥ 512	≥ 256
Spiramycin	≥ 128	≥ 128	≥ 128
Trimethoprim	0,5	0,5	0,25
Tulathromycin	16	16	16

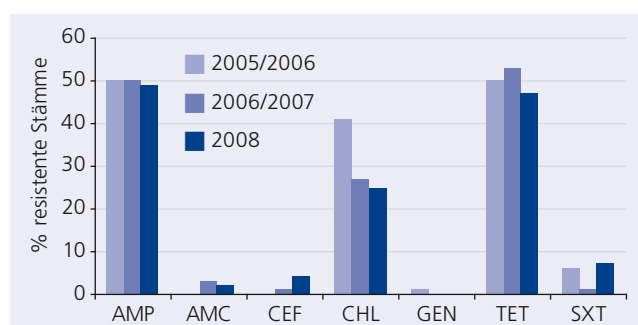


Abb. 5.1.3.1.2: Resistenzraten von *Salmonella* spp. vom Rind, Deutschland 2005–2008 (2005/2006 n=102, 2006/2007 n=70, 2008 n=82)

bzw. 48% , Abb. 5.1.3.1.1). Auffallend waren 23% intermediär resistente Isolate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure. Die neueren Cephalosporine, Enrofloxacin und Gentamicin zeigten niedrige MHK₉₀-Werte (Tab. 5.1.3.1.1) bzw. niedrige Resistenzraten.

Fazit

Bei einem Vergleich über die Studienjahre 2005 bis 2008 zeigten sich in etwa gleichbleibend hohe Resistenzraten für die

5.1.3.2 Escherichia coli

Trends der Resistenzentwicklung

Es liegen die Daten aus drei GERM-Vet Studien für *Escherichia coli*-Isolate von Kälbern mit „Enteritis“ vor. Im Jahr 2009 wurden 160 Isolate untersucht, 2010 145 Isolate und 2011 173 Isolate. Es konnte für sieben antibakterielle Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI-Vorschrift vorgenommen werden.

Wie auch in vorangegangenen Studienjahren zeigten sich in der Studie 2011 die höchsten Resistenzraten für Ampicillin (76–79%), Tetracyclin (68–75%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (48–52% , Abb. 5.1.3.2.1).

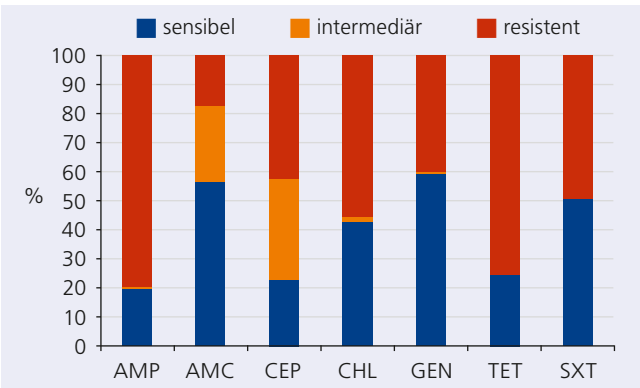


Abb. 5.1.3.2.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Kalb, Deutschland 2011

Für die getesteten Aminoglykoside ist eine reduzierte Wirksamkeit festzustellen: Für Gentamicin stieg die Resistenzrate von 25% (2009) auf 40% im Jahr 2011; der MHK₉₀-Wert für Apramycin stieg im Beobachtungszeitraum von 8 mg/l auf ≥ 128 mg/l.

Auffallend sind die seit 2009 steigenden MHK₉₀-Werte für Colistin, was auf eine reduzierte Wirksamkeit hindeutet.

Auch für Enrofloxacin zeigt der hohe MHK₉₀-Wert (≥ 16 mg/l) wie auch in den vorangegangenen Studienjahren eine reduzierte Wirksamkeit an. Weiterhin sind seit 2009 hohe MHK₉₀-Werte (Tab. 5.1.3.2.1) für einige Cephalosporine der neueren Generation zu verzeichnen: ≥ 64 mg/l für Cefotaxim und Cefquinom sowie ≥ 128 mg/l für Ceftiofur. Für diese Wirkstoffe lagen die MHK₉₀-Werte im Studienjahr 2006/2007 noch bei 1 mg/l (Cefotaxim), 8 mg/l (Cefquinom) und 2 mg/l (Ceftiofur).

Wirkstoffe Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Tetracyclin. Bei einem Vergleich der MHK₉₀-Werte zeigen sich diese ebenfalls stabil. Kritisch beobachtet werden muss die hohe Anzahl an intermediär resistenten *Salmonella* spp. gegenüber der Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure. Hier sollte vor einem therapeutischen Einsatz eine Resistenztestung durchgeführt werden.

➤ U. Steinacker
Reviewer: A. Lübke-Becker

Tab. 5.1.3.2.1: Kalb – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine CLSI-erkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)			
	2006/2007	2009	2010	2011
Apramycin	16	8	8	≥ 128
Cefoperazon	≥ 32	32	≥ 64	≥ 64
Cefotaxim	1	32	≥ 64	≥ 64
Cefquinom	8	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Ceftiofur	2	≥ 128	≥ 128	≥ 128
Colistin	0,5	0,5	1	2
Enrofloxacin	≥ 16	≥ 16	≥ 16	≥ 16
Nalidixinsäure	≥ 128	≥ 256	≥ 256	≥ 256
Spectinomycin	≥ 512	≥ 512	≥ 512	≥ 512
Trimethoprim	≥ 128	≥ 256	≥ 256	≥ 256

Sowohl der Anstieg der MHK₉₀-Werte für Cefotaxim als auch die seit 2005 gestiegene Resistenzrate für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure (2005: 7%, 2010: 20%, 2011: 17%; mit bis zu 26% intermediären Isolaten) sind als Hinweise auf das vermehrte Auftreten von ESBL-bildenden *E. coli* zu werten. Dies zeigt sich auch in den Prävalenzdaten für ESBL-bildende *E. coli* beim Kalb seit 2008. (Abb. 5.1.3.2.2)

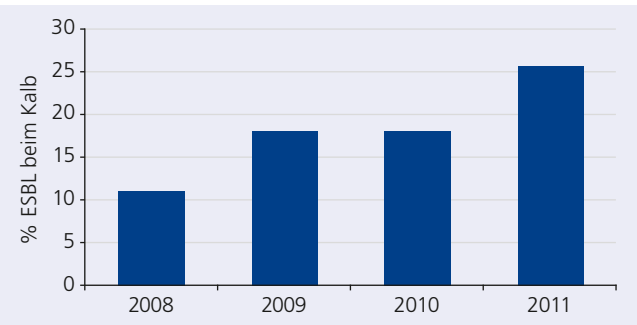


Abb.5.1.3.2.2: Prävalenz ESBL-bildender *E. coli* beim Kalb

Fazit

Insgesamt sind für die *E.-coli*-Isolate von Kälbern mit Enteritis nach wie vor recht hohe Resistenzraten zu verzeichnen. Bei einigen Wirkstoffen ist im Verlauf der Jahre eine Zunahme der Resistenz bzw. Abnahme der Wirksamkeit festzustellen. Insbesondere hinsichtlich des Auftretens von ESBL-bildenden *E. coli* und der Abnahme der Wirksamkeit von Colistin muss die weitere Entwicklung genau beobachtet werden.

➤ U. Steinacker
Reviewer: A. Lübke-Becker

5.2 Schwein (Ferkel/Läufer/Mastschwein/Zuchtschwein)

5.2.1 Infektionen des Respirationstraktes

Erkrankungen des Respirationstraktes haben mit der Intensivierung der Schweinehaltung an Bedeutung zugenommen. Dabei sind sowohl die Beeinträchtigung des aktuellen Gesundheitszustandes, wie auch die negative Beeinflussung der Entwicklung von Bedeutung. Klinisch zeigen sich die Infektionen durch Symptome wie Husten, Niesen, vermehrte Sekretbildung und veränderte Atemfrequenz sowie Atemgeräusche. Bei therapeutischer Relevanz wurden die Daten nach Produktionsstufen getrennt ausgewertet.

5.2.1.1 *Pasteurella multocida*

Pasteurella multocida besiedelt als Kommensale die Schleimhäute der oberen Atemwege beim gesunden Schwein. Gleichzeitig ist dieser Erreger an multifaktoriellen Infektionsgeschehen sowie am Komplex der Rhinitis atrophicans beteiligt. Dementsprechend ist *P. multocida* einer der am häufigsten diagnostizierten bakteriellen Erreger bei Schweinen mit respiratorischer Krankheitssymptomatik.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der Studie 2010 wurden insgesamt 73 *P. multocida*-Isolate aus den einzelnen Produktionsstufen des Schweines (Ferkel, Läufer, Mastschwein) auf ihre Empfindlichkeit untersucht. Die Spezieszugehörigkeit aller Isolate wurde in einer spezifischen Multiplex-PCR bestätigt.

Das Resistenzniveau war in allen drei Produktionsstufen als niedrig zu klassifizieren. Mit Ausnahme von Gentamicin und Tetracyclin wurden Resistenzraten von unter 5% in allen Produktionsstufen gegenüber den geprüften Wirkstoffen festgestellt. Die Resistenzrate gegenüber Gentamicin betrug 8%, gegenüber Tetracyclin 35%. Beim Vergleich der Produktionsstufen untereinander wurden für diese beiden Antibiotika deutliche Unterschiede erkennbar. Für Isolate vom Ferkel betrug die zugehörige Resistenzrate für Gentamicin 8%, beim Läufer 0% und beim Mastschwein 10%. Für Tetracyclin betrug die Resistenzrate für Isolate vom Ferkel 24%, bei Läufern 35% und bei Mastschweinen 43%. Bei insgesamt vier Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Cephalothin, Tilmicosin) zeigten die *P. multocida*-Isolate vom Mastschwein keinerlei Empfindlichkeitseinschränkungen.

Gegenüber Florfenicol wurden beim Mastschwein (n=28) zwei Isolate als nicht empfindlich klassifiziert (1 Isolat intermediär resistent, 1 Isolat resistent) und beim Ferkel ein Isolat als intermediär empfindlich eingestuft.

Die MHK₉₀-Werte der getesteten Antibiotika waren in allen Produktionsstufen weitgehend ähnlich (Tab. 5.2.1.1.1). Abweichungen davon wurden für Cefoperazon, Cefquinom und Penicillin G festgestellt. Gegenüber diesen drei Wirkstoffen waren die MHK₉₀-Werte bei den *P. multocida*-Isolaten von Ferkeln bis zu vier Titerstufen höher als in den übrigen Produktionsstufen.

Tab. 5.2.1.1.1: MHK₉₀-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	Ferkel	Läufer	Mastschwein
Ampicillin	0,5	0,5	1
Apramycin	32	32	32
Cefoperazon	4	0,25	0,12
Cefquinom	0,5	0,06	0,06
Colistin	16	16	8
Doxycyclin	2	2	2
Enrofloxacin	0,03	0,03	0,03
Penicillin G	1	1	0,25
Spectinomycin	128	64	64
Tiamulin	32	32	32
Tulathromycin	4	4	4

Im Vergleich zu Ergebnissen aus vorherigen Studienjahren war ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten zu verzeichnen. Das gilt insbesondere für Tetracyclin. Während die Resistenzrate vor 5 Jahren (Studie 2004/2005) mit 5–10% und vor 2 Jahren mit 31% dokumentiert wurde, wurde hier aktuell die Resistenzrate mit ca. 35% errechnet. Ein ähnlicher – wenn auch nicht so ausgeprägter – Anstieg, war bei den MHK₉₀-Werten von *P. multocida* für folgende Antibiotika zu beobachten: Vor 5 Jahren wurden MHK₉₀-Werte für Ampicillin mit 0,25 mg/l (Studie 2010: bis 1 mg/l), für Colistin mit 4 mg/l (Studie 2010 bis 16 mg/l) und für Penicillin G mit 0,25 mg/l (Studie 2010 bis 1 mg/l) gezeigt.

Fazit

Die meisten der geprüften antimikrobiellen Wirkstoffe sind gegenüber *P. multocida* weiterhin gut wirksam. In keiner Produktionsstufe waren in der Studie 2010 Resistenzraten (mit Ausnahme für Gentamicin und Tetracyclin) von über 5% zu verzeichnen. Unabhängig davon wurde deutlich, dass in den vergangenen Jahren die Empfindlichkeit bei *P. multocida*-Isolaten vom Mastschwein gegenüber bestimmten Antibiotika abgenommen hat. Am deutlichsten ausgeprägt war diese nicht wünschenswerte Entwicklung gegenüber Tetracyclin und den β -Lactamantibiotika. Kritisch zu betrachten ist auch der nach der Studie 2008 erneute Fund von zwei Isolaten, die nicht empfindlich gegenüber Florfenicol waren. Um auch künftig Resistenzentwicklungen innerhalb der Produktionsstufen frühzeitig aufzeigen zu können, ist eine Auswertung der Daten in dieser hier gewählten Unterteilung notwendig.

► J. Wallmann
Reviewer: H. Kaspar

5.2.1.2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) hervorgerufene Pleuropneumonie kann perakut, akut, chronisch oder subklinisch verlaufen, abhängig davon, ob im Bestand zusätzlicher Infektionsdruck durch andere bakterielle oder virale Erreger herrscht.

Trends in der Resistenzentwicklung

Es wird hier über Daten aus drei GERM-Vet Studien (2009–2011) für APP-Isolate von Schweinen mit respiratorischer Erkrankung berichtet. Das untersuchte Kollektiv wurde nicht nach den einzelnen Produktionsstufen getrennt ausgewertet, da hierzu nicht genügend Isolate zur Verfügung standen.

Im Jahr 2009 wurden 40 Isolate untersucht, 2010 59 Isolate und 2011 47 Isolate. Es konnte für neun antibakterielle Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI-Vorschrift vorgenommen werden.

Es zeigten sich Resistenzen gegenüber Tetracyclin (17–32%) und Gentamicin (4–17%) sowie ein sehr bedeutender Anteil intermediär resistenter Isolate gegenüber diesen beiden Wirkstoffen. Im Studienjahr 2011 wurden erstmals gegenüber Cefotiofur resistente Isolate gefunden (13%, Abb. 5.2.1.2.1 – 5.2.1.2.3).

Tab. 5.2.1.2.1: Schwein – MHK₉₀-Werte von APP für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2009	2010	2011
Ampicillin	0,5	0,25	0,25
Apramycin	64	32	32
Cefoperazon	0,12	0,12	4
Cefotaxim	0,015	0,015	0,25
Cefquinom	0,03	0,03	0,5
Doxycyclin	2	2	8
Enrofloxacin	0,12	0,06	0,06
Nalidixinsäure	4	4	4
Penicillin G	1	0,5	4
Spiramycin	64	64	64
Cotrimoxazol	0,25	0,12	0,12
Tulathromycin	32	16	16

Erhöhte MHK₉₀-Werte wurden gegenüber Apramycin und Tulathromycin festgestellt. Für die übrigen, für die Therapie von Atemwegsinfektionen beim Schwein wichtigen Wirkstoffe wie Amoxicillin/Clavulansäure, Florfenicol, Cefquinom und Enrofloxacin zeigten sich keine Resistenzen bzw. nur niedrige MHK₉₀-Werte, die auf eine gute Wirksamkeit schließen lassen.

Fazit

Das Resistenzniveau für die meisten Wirkstoffe blieb über die Jahre fast unverändert auf niedrigem Niveau. Die Entwicklung der Resistenzen gegenüber Tetracyclin, Gentamicin und Cefotiofur bedarf jedoch weiterer genauer Beobachtung.

► U. Steinacker

Reviewer: K. Heidemanns

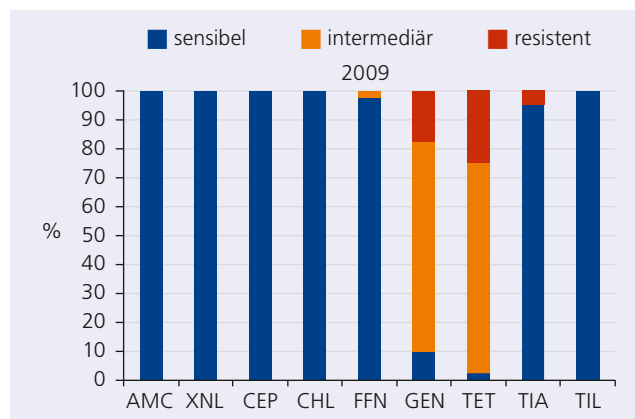


Abb. 5.2.1.2.1: Resistenzraten von APP vom Schwein, Deutschland 2009 (n=40)

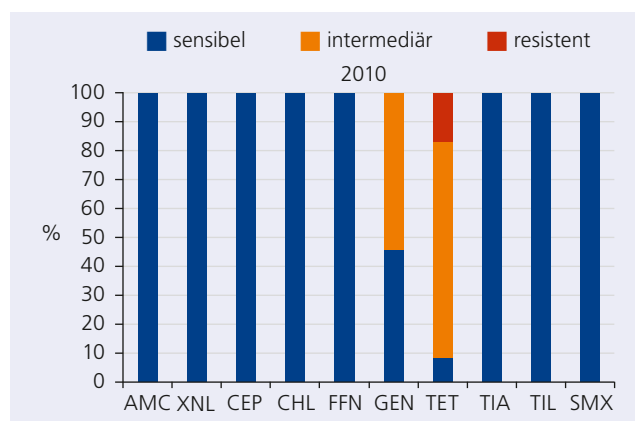


Abb. 5.2.1.2.2: Resistenzraten von APP vom Schwein, Deutschland 2010 (n=59)

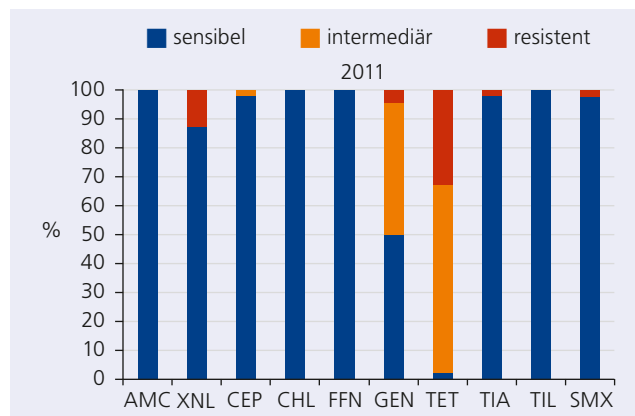


Abb. 5.2.1.2.3: Resistenzraten von APP vom Schwein, Deutschland 2011 (n=47)

5.2.1.3 *Streptococcus suis*

Das Hauptreservoir von *Streptococcus suis* sind Schweine. Der Erreger besiedelt die Tonsillen und den Nasenbereich und zählt weltweit zu den wichtigsten Krankheitserregern beim Schwein.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2009 wurden die MHK-Werte für insgesamt 95 *S.-suis*-Isolate von Schweinen mit Atemwegserkrankungen untersucht; davon stammten 47 Isolate von Ferkeln und 48 Isolate vom adulten Schwein (Läufer und Mastschwein zusammengefasst). Neuere Daten liegen für *S. suis* bei Schweinen mit Atemwegserkrankungen nicht vor.

Ferkel/adultes Schwein

Hohe Resistenzraten wurden unabhängig von der Produktionsstufe nur für Tetracyclin (94%) festgestellt. Für Erythromycin lag die Resistenzrate bei 53% und gegenüber den anderen getesteten Wirkstoffen konnten keine (Cephalothin, Vancomycin) oder bis maximal 5% resistente Isolate (Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Gentamicin und Penicillin G) gefunden werden (Abb. 5.2.1.3.1). Für Gentamicin wurden jedoch 57% intermediär resistente Isolate detektiert.

Tab. 5.2.1.3.1: Schwein - MHK₉₀-Werte von *S. suis* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2005/ 2006	2007/ 2008	2009
Cefoperazon	0,5	1	1
Cefquinom	0,06	0,12	0,06
Clindamycin	64	64	128
Enrofloxacin	0,5	0,5	1
Neomycin	16	64	–
Oxacillin	0,12	0,5	0,5
Pirlimycin	64	64	64
Quinupristin / Dalfopristin	2	2	n.g.
Spiramycin	128	128	128
Cotrimoxazol	0,12	2	2
Tulathromycin	64	64	128
Tylosin	128	128	128

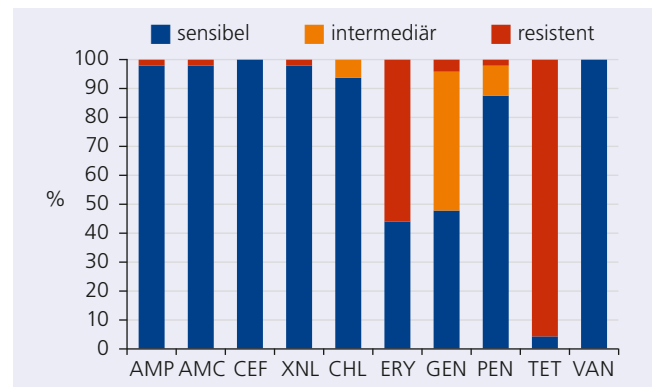


Abb. 5.2.1.3.1: Resistenzraten von *S. suis* vom Schwein; Deutschland 2009 (n=95)

Für die übrigen untersuchten β -Lactamantibiotika, für Enrofloxacin und für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wurden niedrige MHK₉₀-Werte festgestellt. Folglich ist bei diesen Wirkstoffen mit einer guten Wirksamkeit zu rechnen.

Erhöhte MHK₉₀-Werte (Tab. 5.2.1.3.1) wurden gegenüber Clindamycin, Pirlimycin und Tulathromycin beobachtet. Ausgeprägte Unterschiede im Resistenzverhalten der Isolate verschiedener Produktionsstufen wurden nicht verzeichnet. Daher sind sowohl die MHK₉₀-Werte als auch die Resistenzraten der einzelnen Produktionsstufen zusammengefasst dargestellt.

Fazit

Im Vergleich der Studienjahre bewegten sich die Resistenzraten für alle Wirkstoffe außer Tetracyclin auf niedrigem Niveau und zeigten z.T. sinkende Tendenzen. Weiterhin zu beobachten war jedoch die hohe Rate von intermediär resistenten Isolaten gegenüber Gentamicin, da sich hier eine beginnende Verschiebung der Population bezüglich des Resistenzverhaltens zeigt.

► K. Heidemanns

Reviewer: H. Kaspar

5.2.1.4 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica verursacht Erkrankungen des Respirationstraktes bei fast allen Säugetieren. Auch beim Menschen sind Erkrankungen durch *B. bronchiseptica* beschrieben. Allerdings ist der Mensch im Gegensatz zu den hochempfindlichen Säugetieren, wie Schweinen, Hunden und Meerschweinchen, nur sehr wenig empfänglich. Die Übertragung des Erregers erfolgt vor allem durch direkten Kontakt als Tröpfcheninfektion. Beim Schwein reichen die Symptome von milder Rhinitis bis zu schwerer Pneumonie. *B. bronchiseptica* ist ein Wegbereiter für die Infektion mit anderen pathogenen Bakterien, z.B. toxischen *Pasteurella multocida*-Stämmen. Bei Schlachttieren mit Pneumonie wird *B. bronchiseptica* als einer der drei häufigsten Erreger nachgewiesen.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie wurden im Studienjahr 2011 insgesamt 89 *B. bronchiseptica*-Stämme aus Atemwegsinfektionen von Schweinen getestet. Hierbei zeigten sich hohe MHK-Werte gegenüber den meisten getesteten β -Lactamantibiotika.

Generell ähnelten die in der Studie 2011 ermittelten MHK-Werteverteilungen denen aus den früheren Studienjahren. Es waren zwischen den einzelnen Studien kaum Unterschiede bei den MHK_{90} -Werten festzustellen (Tab. 5.2.1.4.1). Resistenzen gegenüber Florfenicol, Gentamicin oder Tetracyclin lagen im Bereich von unter 15%. Für Cephalothin wurden Resistenzraten von bis zu 20% ermittelt (Abb. 5.2.1.4.1 - 5.2.1.4.3) sowie ein hoher Anteil intermediär resistenter Isolate. Ähnliches gilt für den Wirkstoff Florfenicol.

Tab. 5.2.1.4.1: Schwein - MHK_{90} -Werte von *Bordetella* spp. für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)		
	2009	2010	2011
Ampicillin	32	64	32
Cefquinom	32	32	32
Ceftiofur	128	128	128
Nalidixinsäure	8	16	8
Enrofloxacin	0,5	0,5	0,5
Tilmicosin	32	32	32
Trimethoprim	16	8	8
Cotrimoxazol	4	8	8
Tulathromycin	8	16	8

In den Abbildungen 5.2.1.4.1 bis 5.2.1.4.3 sind die prozentualen Anteile der sensiblen, intermediären und resistenten Stämme aus allen drei Studienjahren vergleichend dargestellt.

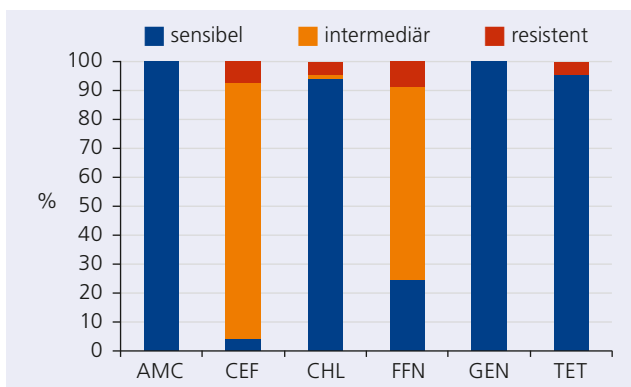


Abb. 5.2.1.4.1: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein; Deutschland, 2009 (n=69)

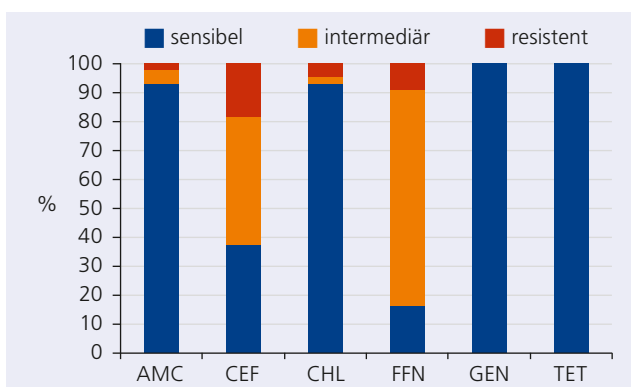


Abb. 5.2.1.4.2: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein; Deutschland, 2010 (n=43)

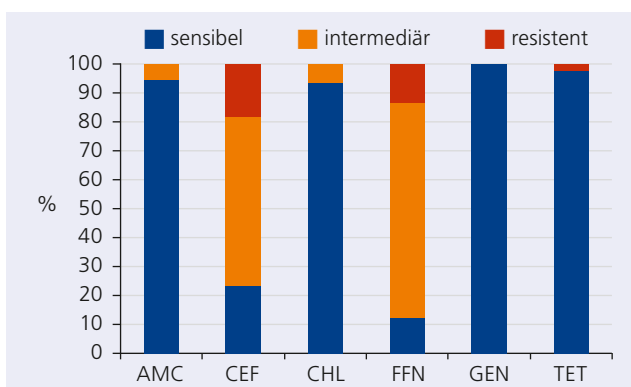


Abb. 5.2.1.4.3: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein; Deutschland, 2011 (n=89)

Fazit

B. bronchiseptica-Stämme von Schweinen zeigten eine gute Empfindlichkeit gegenüber den meisten antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber Tetracyclin und Enrofloxacin. Von einer Behandlung mit Penicillinen oder Cephalosporinen ist abzuraten. Der hohe Anteil intermediär resistenter Isolate vor allem auch gegenüber Florfenicol bedarf der weiteren Beobachtung.

► K. Heidemanns
Reviewer: H. Kaspar

5.2.2 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* oder *Salmonella* spp. spielen in der Schweinehaltung und hier insbesondere in der Jungtieraufzucht eine große Rolle. Das Erscheinungsbild und die Auswirkungen entsprechen der Erkrankung bei Rindern.

5.2.2.1 *Escherichia coli*

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2010 wurden insgesamt 237 *E.-coli*-Isolate von Schweinen mit der Indikation „Gastritis/Enteritis“ untersucht und die Daten entsprechend den drei Produktionsstufen: Ferkel (n=156), Läufer (n=36) und Mastschwein (n=45) ausgewertet.

Ferkel/Läufer/Mastschwein

Hohe Resistenzraten bei *E.-coli*-Isolaten von allen Produktionsstufen wurden für Tetracyclin (60–79%), Ampicillin (57–71%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (42–56%) festgestellt. Für Cephalothin und Chloramphenicol (keine Zulassung zur Anwendung an Lebensmittel liefernden Tieren) lagen die Resistenzraten im Bereich von 11% bis 30%, wobei sich für Cephalothin 37–51% der untersuchten Isolate als intermediär resistent erwiesen. Für Amoxicillin/Clavulansäure und Gentamicin wurden nur für Isolate von Ferkeln Resistenzraten oberhalb von 10% (11% bzw. 14%) bestimmt. (Abb. 5.2.2.1.1). Insgesamt wiesen Isolate von Ferkeln die höchsten und diejenigen von Mastschweinen die niedrigsten Resistenzraten auf. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien ist für Ampicillin und die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure ein Anstieg der Resistenzraten zu verzeichnen (Abb. 5.2.2.1.2).

Für die übrigen Wirkstoffe lagen keine Grenzwerte gemäß CLSI vor. Für die getesteten Aminoglykoside Apramycin und Spectinomycin wurden 2010 mit ≥ 64 bzw. ≥ 512 mg/l hohe MHK₉₀-Werte bestimmt, die auf keine Wirksamkeit schließen lassen. Eingeschränkt wirksam erscheint Colistin (8 mg/l bei Ferkel und Läufer) zu sein, wobei es für Mastschweine (1 mg/l) noch als therapeutisch wirksam angesehen werden kann. Auffällig sind weiterhin die gleichbleibend hohen MHK₉₀-Werte für Nalidixinsäure bei Ferkeln und Mastschweinen (2004/2005: 32 mg/l, 2006/2007 sowie 2010: 128 mg/l), wobei die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin (0,5 mg/l) stabil und deutlich niedriger sind (Tab. 5.2.2.1.1).

Fazit

Grundsätzlich konnten für *E.-coli*-Isolate von Schweinen mit Enteritis Resistenzen gegen einen Großteil der getesteten Wirkstoffe festgestellt werden. Die Wirksamkeit des therapeutisch bedeutenden Wirkstoffs Colistin muss zumindest für den Einsatz bei Ferkeln und Läufern als eingeschränkt beurteilt werden.

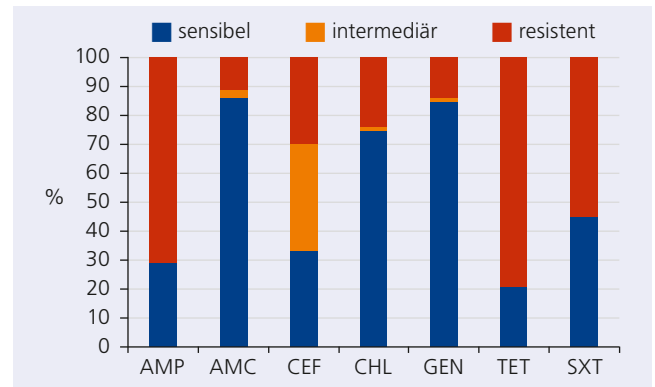


Abb. 5.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* von Ferkeln mit Enteritis, Deutschland 2010 (n=156)

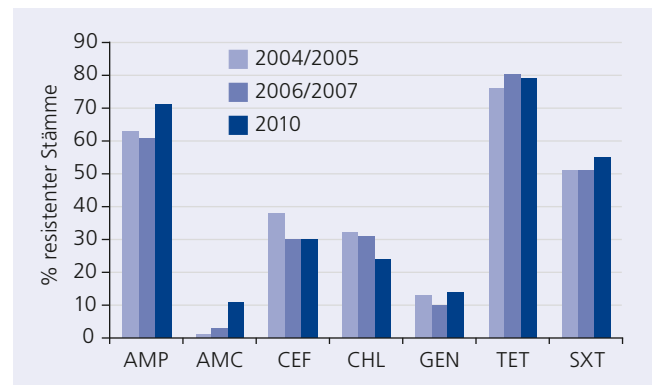


Abb. 5.2.2.1.2: Resistenzraten von *E. coli* von Ferkeln mit Enteritis, Deutschland 2004–2010 (2004/2005 n=287, 2006/2007 n=333, 2010 n=156)

Tab. 5.2.2.1.1: Schwein (Ferkel) – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI- anerkannte Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2004/2005	2006/2007	2010
Apramycin	16	32	≥ 64
Cefoperazon	16	32	≥ 32
Cefquinom	0,12	0,12	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5
Colistin	0,5	4	8
Enrofloxacin	0,5	0,5	0,5
Florfenicol	8	8	16
Nalidixinsäure	32	128	128
Penicillin G	≥ 32	≥ 32	≥ 32
Spectinomycin	512	512	≥ 512
Spiramycin	≥ 128	≥ 128	≥ 128
Tiamulin	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Trimethoprim	128	≥ 128	≥ 128
Tulathromycin	32	16	16

peutisch bedeutenden Wirkstoffs Colistin muss zumindest für den Einsatz bei Ferkeln und Läufern als eingeschränkt beurteilt werden.

➤ A. Römer

Reviewer: A. Lübke-Becker

5.2.2.2 *Salmonella enterica*

subspezies *enterica*

Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der GERM-Vet-Monitoringstudie werden seit 2004 die MHK₉₀-Werte für *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Schweinen für die Indikation „Enteritis“ bestimmt. Im Studienzeitraum 2011 wurden 46 *S. enterica* subsp. *enterica* auf ihre In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber 24 antibakteriellen Wirkstoffen untersucht. Für acht der getesteten Wirkstoffe sind CLSI-Grenzwerte verfügbar, sodass für die übrigen Wirkstoffe die MHK₉₀-Werte zur Bewertung herangezogen wurden.

Hohe Resistenzraten wurden für Ampicillin (78%) und Tetracyclin (80%) ermittelt. Gegenüber dem für Lebensmittel liefernde Tiere nicht zugelassenen Wirkstoff Chloramphenicol erwiesen sich 30% der Isolate als resistent und 11% als intermediär resistent. 26% der untersuchten Isolate zeigten sich resistent gegenüber der Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Nur jeweils ein Isolat wies Resistenz gegenüber Cephalothin und der Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure auf. Allerdings wurden 15% bzw. 35% der Isolate als intermediär resistent eingestuft. Gegenüber Gentamicin wurde kein resistentes Isolat detektiert (Abb. 5.2.2.2.1).

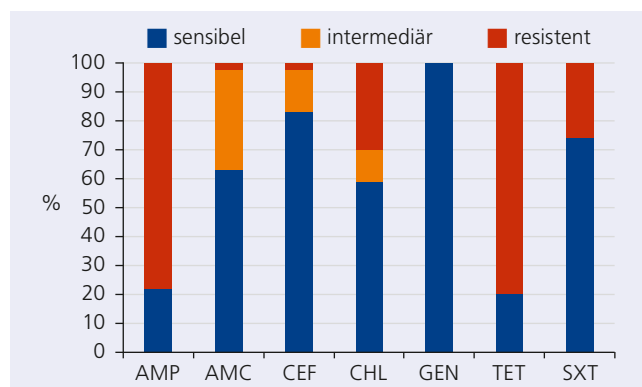


Abb. 5.2.2.2.1: Resistenzraten von *S. enterica*-subsp.-*enterica* von Schweinen mit Enteritis, Deutschland 2011 (n=46)

Die MHK₉₀-Werte für die neueren Cephalosporine Cefquinom und Ceftiofur sowie für Enrofloxacin lagen im unteren Bereich, sodass das Vorkommen resistenter Isolate wenig wahrscheinlich erscheint.

Die MHK₉₀-Werte für das Polypeptidantibiotikum Colistin sind seit Jahren (2 mg/l) konstant. Das Aminoglykosid Apramycin, die Makrolide Tilmicosin und Tulathromycin sowie das Pleuromutilin Tiamulin zeigten eine verminderte In-vitro-Aktivität (Tab. 5.2.2.2.1).

Tab. 5.2.2.2.1: MHK₉₀-Werte von *S. enterica*-subsp.-*enterica*-Isolaten aus an Enteritis erkrankten Schweinen für Antibiotika ohne CLSI-anerkannte Grenzwerte

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)	
	2006/0207	2010
Apramycin	8	4
Cefoperazon	≥ 32	≥ 32
Cefquinom	0,25	0,25
Ceftiofur	1	1
Colistin	2	2
Enrofloxacin	0,12	0,12
Florfenicol	64	64
Nalidixinsäure	4	8
Penicillin G	≥ 32	≥ 128
Spiramycin	≥ 128	≥ 256
Sulfamethoxazol	–	≥ 1.024
Tiamulin	≥ 64	≥ 256
Tilmicosin	≥ 128	≥ 128
Trimethoprim	≥ 128	≥ 128
Tulathromycin	16	32

Im Vergleich zu vorhergehenden Studien weisen *S. enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate aus dem Studienzeitraum 2011 gegenüber vielen Wirkstoffen niedrigere Resistenzraten auf (Abb. 5.2.2.2.2). Allerdings liegen die Resistenzraten und MHK₉₀-Werte weiterhin auf einem hohen Niveau. Zudem sollte beachtet werden, dass der Stichprobenumfang im Studienzeitraum 2011 deutlich unter dem vorangegangener Studien lag.

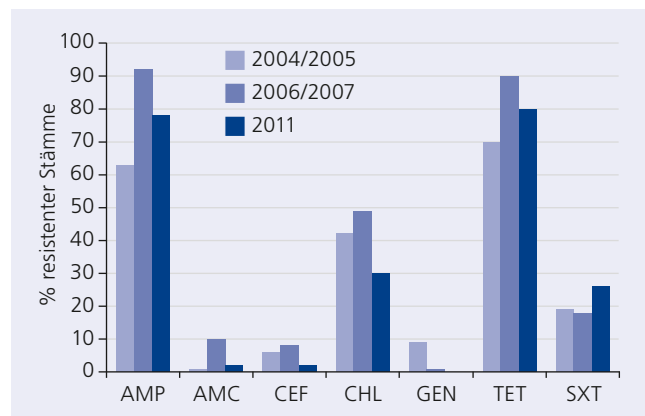


Abb. 5.2.2.2.2: Resistenzraten von *S. enterica*-subsp.-*enterica* von Schweinen mit Enteritis, Deutschland 2004–2011 (2004/2005 n=135, 2006/2007 n=120, 2011 n=46)

Fazit

Insgesamt ist die Resistenzlage bei *S. enterica* subsp. *enterica* und *E. coli* von Schweinen mit Enteritis ähnlich zu beurteilen. Weit verbreitet sind Resistenzen gegen Tetracyclin und Ampicillin.

► A. Römer

Reviewer: A. Lübke-Becker

5.3 Wirtschaftsgeflügel (Huhn, Truthuhn)

5.3.1 Sepsis

5.3.1.1 *Escherichia coli*

Trends der Resistenzentwicklung

Von erkranktem Geflügel wurden 2010 in der GERM-Vet Studie 262 *Escherichia coli*-Isolate in die Bewertung eingeschlossen. Diese verteilen sich auf 148 Isolate vom Huhn, 96 Isolate vom Truthuhn (davon 3 Isolate von Truthuhn-Küken) und 18 Isolate vom Wassergeflügel.

Bei der Tierart Huhn stammten 22 Isolate von Mastküken und 20 Isolate vom Masthähnchen (Indikation: Dottersackentzündung/Sepsis). Weitere 106 *E. coli*-Isolate wurden von der Jung- bzw. Legehenne untersucht.

Für die Gesamtpopulation Wirtschaftsgeflügel wurden mit Abstand für Ampicillin (ca. 35%) und Tetracyclin (28%) die höchsten Resistenzraten gemessen. Die Resistenzraten für Enrofloxacin betrugen 4%, 13% der Isolate wurden dem „intermediären“ Bereich zugeordnet. Gegenüber der fixen Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) waren ca. 15% der Stämme resistent (Abb. 5.3.1.1.1). Bei der Auswertung der Daten für die einzelnen Tierarten und Produktionsstufen ergaben sich jedoch z.T. erhebliche Unterschiede für die Empfindlichkeitsraten.

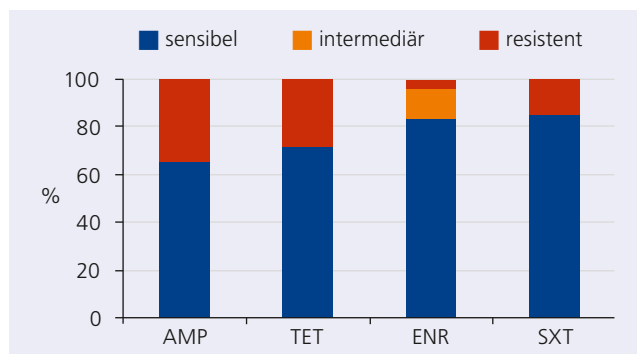


Abb. 5.3.1.1.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Wirtschaftsgeflügel (alle Geflügelarten und Produktionsstufen), Deutschland 2010 (n=262)

Masthuhn

Sowohl bei den Mastküken als auch bei den Masthähnchen zeigten die Bakterienstämme hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin (50%) und Tetracyclin (33%). Für die weiteren geprüften Wirkstoffe wurden mit Ausnahme für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (19%) und Amoxicillin/Clavulansäure (ca. 12% resistente Isolate) Resistenzraten mit Werten unter 10% identifiziert. Gegenüber Enrofloxacin konnte ein Anteil von 9,5% resistenten Stämmen und 31% „intermediären“ Isolaten ermittelt werden. (Abb. 5.3.1.1.2).

Bei einem Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass die Resistenzraten der Isolate vom Mastküken sich auf einem ähnlichen Niveau über die Jahre hinweg bewegen. Bei den Masthähnchen wurde ein Anstieg der Resistenzraten gegenüber Penicillinen, insbesondere bei Amoxicillin/Clavulansäure von 4% 2004 auf 12% resistente Isolate festgestellt.

Legehenne

Ein insgesamt deutlich geringeres Resistenzniveau als bei anderen Nutzungsformen des Huhnes bzw. beim Truthuhn

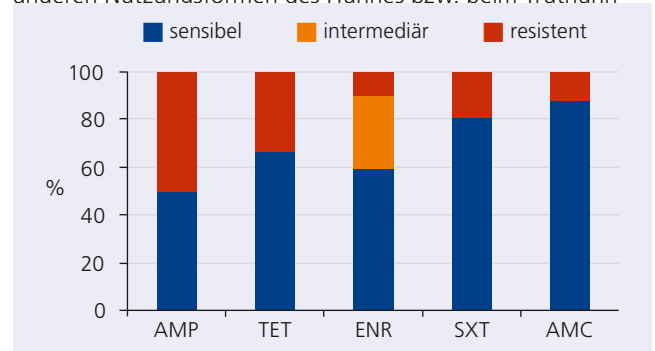


Abb. 5.3.1.1.2: Resistenzraten von *E. coli* vom Masthuhn, Deutschland 2010 (n=42)

wurde für die *E. coli*-Isolate von Jung- und Legehennen festgestellt. Für Ampicillin wurde eine Resistenz in 22% der Fälle (bei der Pute 43% Resistenz) und für Tetracyclin in 16% der Fälle (bei der Pute 37% Resistenz) notiert (Abb. 5.3.1.1.3). Diese Resistenzraten lagen unter denen, die in den Vorjahren (2004–2007) ermittelt wurden (Ampicillin 18%, Tetracyclin 25%). Alle übrigen Wirkstoffe bewegten sich in Bereichen von deutlich unter 10% resistenten Isolaten. Gegenüber Enrofloxacin zeigten 1% der eingesandten *E. coli*-Isolate von Jung- bzw. Legehenne Unempfindlichkeit und 5% der Isolate wurden dem „intermediären“ Bereich zugeordnet.

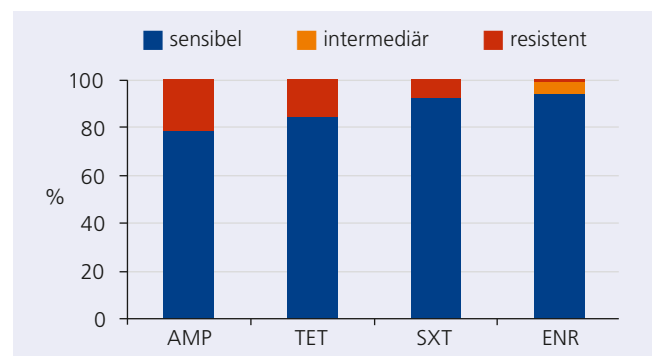


Abb. 5.3.1.1.3: Resistenzraten von *E. coli* von Legehennen, Deutschland 2010 (n=148)

Truthuhn (Pute)

Die Resistenzraten betrugen für Ampicillin bei der Indikation respiratorische Erkrankungen des Truthuhns 50% und für Tetracyclin 47%. Das Resistenzniveau gegenüber Enrofloxacin lag bei 5,4%. 21% der Isolate waren als „intermediär“ bewertet worden. Etwas geringer waren die Resistenzraten bei der Indikation Septikämie des Truthuhns. Für Ampicillin wurden 40% der Isolate, für Tetracyclin 35% und für Enrofloxacin 4% der Isolate als klinisch resistent klassifiziert (Abb. 5.3.1.1.4). Außer für Enrofloxacin wurden für die o.g. Wirkstoffe im Jahr 2010 geringere Resistenzraten ermittelt als in den Jahren 2004 bis 2007 (Ampicillin über 60%, Tetracyclin über 70%).

Wassergeflügel

Vom Wassergeflügel standen nur 18 *E. coli*-Isolate für die Empfindlichkeitsprüfung zur Verfügung. Wie beim Wirtschaftsgeflügel wurden hohe Resistenzraten gegenüber Ampicillin und Tetracyclin mit ca. 39%, gegenüber Enrofloxacin mit 11% festgestellt. Diese Resistenzraten von Enrofloxacin lie-

gen weit über denen, die beim Wirtschaftsgeflügel insgesamt mit ca. 4% ermittelten wurden.

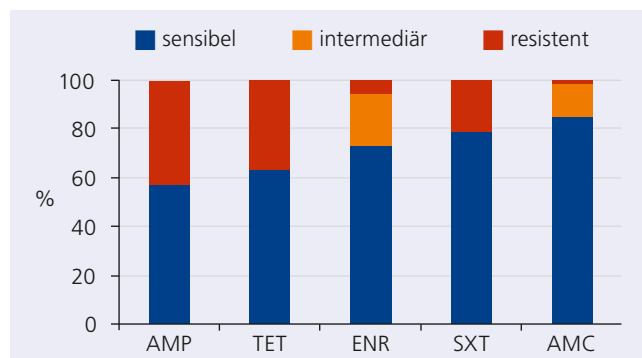


Abb. 5.3.1.1.4 Resistenzraten von *E. coli* von der Pute, Sepsis und respiratorische Erkrankungen, Deutschland 2010 (n=96)

Fazit

Bei den Resistenzdaten, die aus Isolaten vom Wirtschaftsgeflügel ermittelt werden konnten, zeigte sich eine starke Abhängigkeit der Höhe der Resistenzrate von der Nutzungsform. Im Verhältnis zeigten Isolate aus Putenbeständen

höhere Resistenzraten als solche, die aus Masthahnbeständen gewonnen werden konnten; die deutlich niedrigsten Raten waren bei den Legehennen zu finden. Beim Vergleich der Studienjahre wurde mit Ausnahme der Werte bei Enrofloxacin ein gleichbleibendes Niveau sichtbar, wobei dies aufgrund der z.T. sehr niedrigen Isolatzahlen lediglich als Trend zu sehen ist. Insgesamt zeigten die ermittelten MHK-Häufigkeitsverteilungen, dass das Resistenzniveau für Geflügelisolate über der vom BVL ermittelten Höhe für andere tierpathogene Bakterien bei anderen Tierarten lag.

Die ermittelten Daten können nicht umfassend das Resistenzverhalten von geflügelpathogenen Bakterien in Deutschland abbilden, da die Anzahl der untersuchten Isolate zu gering und nicht regional gleichmäßig verteilt war. Um auch für diesen Produktionsbereich belastbare Daten ermitteln zu können, wäre eine intensivere Beteiligung der privaten Labore der Geflügelwirtschaft notwendig, in deren Hand hauptsächlich die labordiagnostischen Tätigkeiten für den Geflügelbereich in Deutschland liegen.

► Autor: J. Wallmann

Reviewer: H.M. Hafez, R. Hauck

5.3.1.2 *Staphylococcus aureus*

Trends in der Resistenzentwicklung

Nutzgeflügel/Truthuhn (Pute)

Die vom Geflügel in die Untersuchungen der GERM-Vet Studie eingeschlossenen *Staphylococcus-aureus*-Isolate (n=35) stammten vom Truthuhn (n=26) und vom Masthuhn (n=9) und waren der Indikation „Sepsis“ bzw. „Erkrankungen des Bewegungsapparates“ zuzuordnen. Eine Differenzierung hinsichtlich der Indikation bzw. der Nutzungsrichtung erfolgte aufgrund der sehr niedrigen Anzahl der Isolate nicht.

Hohe Resistenzraten mit 71% wurden für Penicillin G, Ampicillin und für Erythromycin (jeweils 73,5%) ermittelt (Abb. 5.3.1.2.1). Darüber hinausgehende Resistenzen wurden bei den Bakterienstämmen ausschließlich gegenüber Tetracyclin mit 76,5% festgestellt. Weiterhin wurden 5 Oxacillin-resistente Isolate (15%) gefunden, die als *mecA*-positiv bestätigt werden konnten.

Fazit

Beim Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass das Resistenzniveau bei *S.-aureus*-Isolaten vom Geflügel im Vergleich zur Studie 2006/2007 z.T. deutlich angestiegen ist. Während in der Studie 2006/2007 die Resistenzraten bei Ampicillin und Penicillin etwa 53% betrugen, verzeichneten wir einen

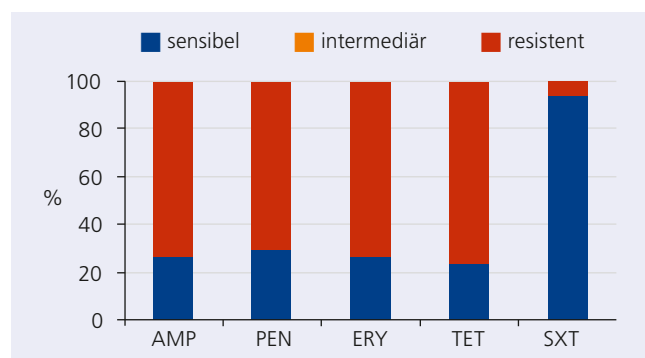


Abb. 5.3.1.2.1: Resistenzraten von *S. aureus* vom Wirtschaftsgeflügel (Truthuhn und Masthuhn), Deutschland 2010 (n=35)

Anstieg von ca. 20%. Gegenüber Erythromycin und Tetracyclin hat sich die Rate ebenfalls stark erhöht (2006/2007 37%, aktuell 73,5%; 2006/2007 59,5%, derzeit 76,5%). Lediglich gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) war eine geringere Rate mit ca. 6% (2006/2007 10%) zu verzeichnen.

Eine valide Tendenz ist aufgrund der sehr niedrigen Anzahl an Isolaten, die in der Studie 2006/2007 und ebenfalls 2010 untersucht worden sind, jedoch nicht abzulesen. Hier müssen zur Verifizierung deutlich mehr Isolate in die Untersuchung einbezogen werden.

► J. Wallmann

Reviewer: H.M. Hafez, R. Hauck

5.4 *Escherichia coli*-Stämme des Zoonosemonitorings (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) aus Nordwest-Niedersachsen

Legehennen/Masthühner 2011

Es wurden 91 Stämme aus Legehennen- und 101 Stämme aus Masthühnhaltungen untersucht. Die untersuchten Stämme wurden im Rahmen der AVV Lebensmittelkette¹ gewonnen. Bei *Escherichia coli* von Masthühnern lagen deutlich höhere Resistenzraten vor als bei *E. coli* von Legehennen (Abb. 5.4.1). Für Trimethoprim wurden Stämme mit MHK-Werten von ≥ 64 mg/l bei 6,6% der Stämme von Legehennen und 59,4% der Stämme von Masthühnern beobachtet.

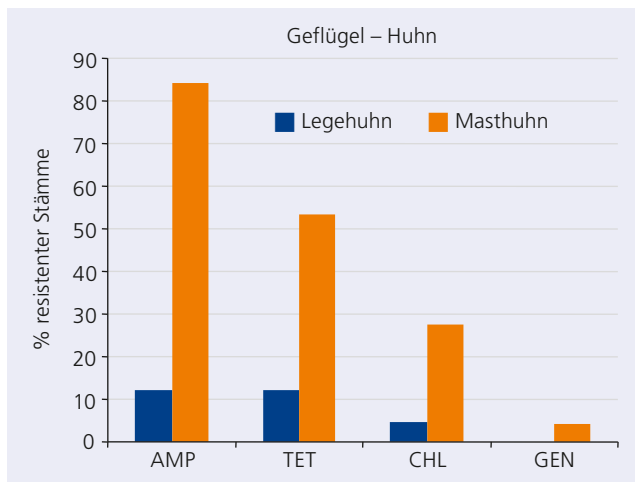


Abb. 5.4.1: Resistenzraten von *E. coli* von Legehennen (n=91) und Masthühnern (n=101) aus Nordwest-Niedersachsen (2011)

Erhöhte MHK-Werte gegenüber Cephalosporinen (CTX $\geq 0,5$ mg/l) wurden bei Stämmen von Legehennen nicht beobachtet; bei Masthühnern wiesen neun Stämme einen erhöhten MHK-Wert auf (8,9%). Ebenso traten hohe MHK-Werte gegenüber Fluorchinolonen (CIP ≥ 2 mg/l) bei Stämmen von Legehennen nicht auf; bei *E. coli* von Masthühnern wiesen 15,8% der Stämme einen entsprechend hohen Wert auf.

Truthühner/Puten 2011 bis 2012

In den Jahren 2011 und 2012 wurden im Rahmen der AVV Lebensmittelkette auch *E. coli* aus Erzeugerbetrieben von Mastputen untersucht. Die Resistenzraten blieben für die meisten der untersuchten Wirkstoffe über beide Jahre stabil; eine Ausnahme stellte der deutliche Anstieg bei Gentamicin dar (Abb. 5.4.2). Im Vergleich zu *E. coli* von Hühnern wiesen *E. coli* von Truthühnern in der Regel höhere Resistenzraten auf (vgl. Abb. 5.4.1). Gegenüber Trimethoprim wurden Resistenz von 41% (2011) bzw. 47,8% (2012) beobachtet. Cephalosporin-resistente Stämme traten nur vereinzelt auf (MHK CTX $\geq 0,5$ mg/l: 2011 n=2, 2012 n=4). Im Gegensatz dazu wies eine Reihe von Stämmen erhöhte MHK-Werte gegenüber Ciprofloxacin auf (Abb. 5.4.2).

Mastkälber (< 9 Monate) 2011 und Mastkälber/Jungrinder (< 12 Monate) 2012

Im Rahmen der AVV Lebensmittelkette wurden 2011 und 2012 Stämme von Mastrindern in Erzeugerbetrieben gesammelt. Es wurden, sofern mehrere Mastgruppen vorhanden

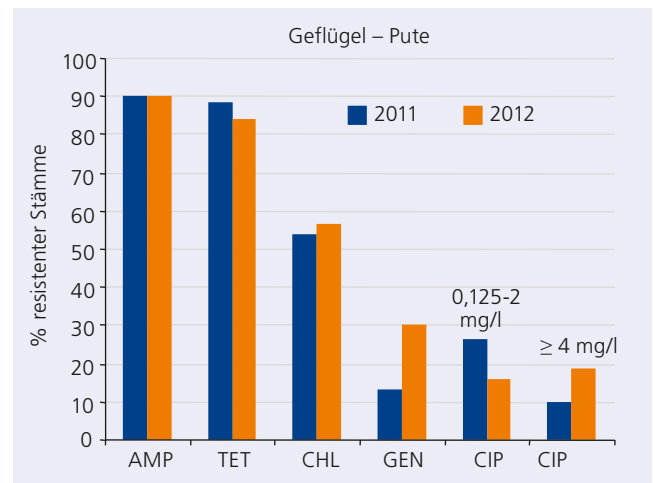


Abb. 5.4.2: Resistenzraten von *E. coli* von Truthühnern aus Nordwest-Niedersachsen 2011 (n=61) und 2012 (n=69)

waren, zwei Isolate pro Betrieb untersucht (jeweils die jüngste und die älteste Mastgruppe). Im Rahmen dieser Studie wurden 2011 die MHK-Werte für 300 Stämme bestimmt, im Jahr 2012 wurden bisher erst 59 Stämme untersucht.

Für die beiden Jahre wurden sehr unterschiedliche Resistenzraten festgestellt (Abb. 5.4.3). Ob diese Unterschiede auf der abweichenden Zahl der untersuchten *E. coli*, den beprobten Betrieben bzw. dem unterschiedlichen Durchschnittsalter der Tiere oder tatsächlich einer veränderten Resistenzlage beruhen, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

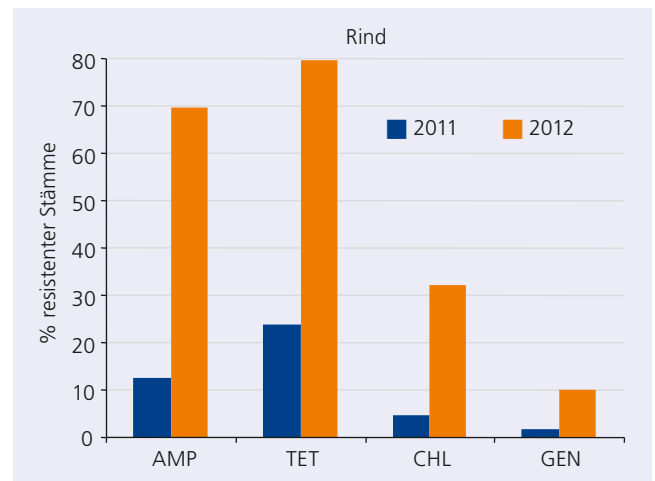


Abb. 5.4.3: Resistenzraten von *E. coli* von Mastrindern aus Nordwest-Niedersachsen 2011 (n=300) und 2012 (n=59)

Neben den in Abb. 5.4.3 dargestellten Resistenzen wiesen viele Stämme 2012 hohe MHK-Werte gegenüber Trimethoprim auf (67,8% mit Werten ≥ 64 mg/l; 2011: 16,7%). Ciprofloxacin-MHK-Werte von ≥ 4 mg/l wurden 2012 bei sechs Stämmen (10,2%), 2011 bei vier Stämmen (1,3%) beobachtet. Resistenzen gegenüber Cephalosporinen traten jeweils nur vereinzelt auf.

Mastschweine 2011

Neben Mastkälbern wurden im Jahr 2011 auch Mastschweine im Rahmen der AVV Lebensmittelkette auf das Vorkommen resistenter *E. coli*-Stämme untersucht. Analog zu den Probenahmen bei Mastrindern wurden auch bei Mastschweinen

zwei Isolate je Betrieb gewonnen, sofern mindestens zwei Mastgruppen unterschiedlichen Alters vorhanden waren. Untersuchungen zu Mastschweinen fanden im Jahr 2012 nicht statt.

Die isolierten Stämme wiesen vergleichsweise hohe Resistenzraten gegenüber Tetracyclin (68,7%), Ampicillin (53,0%) und Trimethoprim (46,2%) auf (Abb. 5.4.4). Nur geringe Resistenzen wurden gegenüber Fluorchinolonen (MHK CIP ≥ 2 mg/l; n=4), Cephalosporinen (MHK CTX $\geq 0,5$ mg/l; n=3) und Gentamicin (n=6; 2,3%) beobachtet.

► C. Werckenthin
Reviewer: A. Römer

1. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette). Bekanntmachung der Neufassung der AVV Zoonosen Lebensmittelkette, vom 10. Februar 2012. http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_10022012_3289026230009.htm.

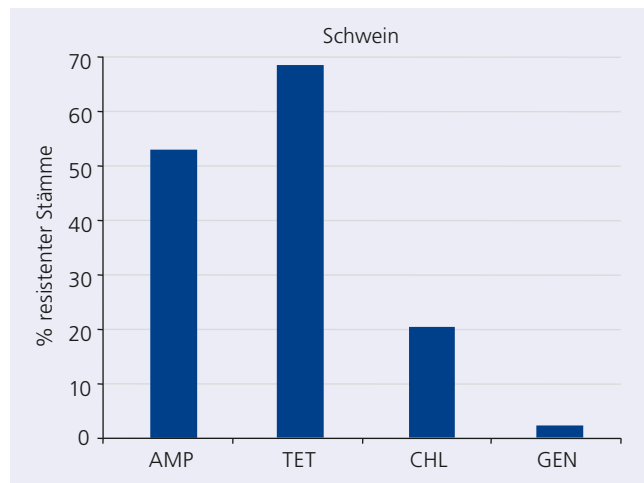


Abb. 5.4.4: Resistenzraten von *E. coli* von Mastschweinen aus Nordwest-Niedersachsen 2011 (n=262)

5.5. Auftreten und Dynamik von Resistenzmustern bei den lungenpathogenen Erregern

Streptococcus suis, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* aus Schweineherden Nordwestdeutschlands von 2005–2010

Streptococcus suis, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP), *Pasteurella multocida* und *Bordetella bronchiseptica* gehören zu den pathogenen Erregern, die am häufigsten aus makroskopisch veränderten Lungen von Schweinen kulturell isoliert werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden die in der Routinediagnostik an der Außenstelle in Bakum der Tierärztlichen Hochschule als minimale Hemmkonzentrationswerte ermittelten Daten zur Resistenz der isolierten Stämme dieser fünf Bakterienspezies aus Lungengewebe, Bronchusepithel und serösen Häuten in den Jahren 2005 bis 2010 retrospektiv deskriptiv ausgewertet. Die Bestimmung der MHK-Werte wurde mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode nach den Vorgaben des CLSI durchgeführt. Die geprüften Wirkstoffe entsprechen dem Großtierlayout der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz der DVG (Tab. 5.5.1). Die klinischen Grenzwerte zur Bewertung wurden dem Dokument M31-A3 der CLSI und dem Vorschlag der DVG Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ (2004) entnommen.

Tab. 5.5.1: Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen der geprüften antibakteriellen Wirkstoffe

Antibiotikaklasse	Antibiotikum		
Makrolide	ERY	TIL	
Pleuromutiline	TIA		
Lincosamide	CLI		
Penicilline/ Aminobenzylpenicilline	PEN	AMP	Amoxicillin
Cephalosporine	CEF (1. Gen.)	XNL (3. Gen.)	CQN (4. Gen.)
Tetracycline	TET		
Fluorchinolone	ENR		
Aminoglycoside	GEN	APR	SPE
Fenicol	FFN		
Diaminopyrimidin/ Sulfonamid-Kombination (Cotrimoxazol)	SXT (1:19)		
β-Lactam-Antibiotika/ β-Lactam-Inhibitoren	AMC (2:1)		

Die Auswertung der MHK-Werte ergab speziesbezogene Resistenzkombinationsmuster bestimmter antibakterieller Wirkstoffe für die einzelnen lungenpathogenen Erreger in unterschiedlicher Häufigkeit. In den folgenden Darstellungen sind diese Muster pro Erreger jeweils nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Es wurden nur die Resistenzmuster, die bei 5% der Bakterienisolate in den einzelnen untersuchten Jahren oder während der sechsjährigen gesamten Untersuchungszeit nachgewiesen wurden, berücksichtigt. Mit „nicht-resistent“ wurden Stämme bezeichnet, die sich gegenüber antibakteriellen Substanzen sensibel oder intermediär verhielten und mit „resistent“ die Stämme, die nach den vorgegebenen klinischen Grenzwerten resistent waren. Eine Mehrfachresistenz ist definiert worden als die Resistenz gegenüber Wirkstoffen aus mehr als zwei Wirkstoffklassen.

Die MHK-Daten von 2.410 *S.-suis*-, 1.165 *H.-parasuis*-, 610 APP-, 1.118 *P.-multocida*- und 829 *B.-bronchiseptica*-Stämmen wurden in der Studie bewertet.

Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die jeweils ermittelten Resistenzmuster für die einzelnen Bakterienspezies detailliert dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich auf den Gesamtanteil der dargestellten Resistenzmuster im Untersuchungszeitraum.

S. suis

Für *S. suis* wurden 8 Resistenzmuster (M) während des Untersuchungszeitraumes nachgewiesen (Abb. 5.5.2). Vier der 8 Resistenzkombinationen zeigten eine Multiresistenz gegen 3 oder 4 antibakterielle Wirkstoffgruppen (Abb. 5.5.1).

- M #1:** 18% – ERY, TIL, CLI, TET, APR – stieg um 8% während der Jahre an
M #2: 13% – ERY, TIL, CLI, TET – verminderte sich um 4%
M #3: 11% – TET – nahm um 1% zu
M #4: 9% – APR – verringerte sich um 4%
M #5: 9% – TET, APR – stieg um 3% an
M #6: 6% – ERY, TIL, CLI, TET, SXT – zeichnete sich durch einen Anstieg von 2% aus
M #7: 6% – keine Resistenz – nahm um 2% ab
M #8: 5% – ERY, TIL, CLI, TET, SXT, APR – erhöhte sich um 2%

H. parasuis

Die *H.-parasuis*-Stämme fanden sich im Resistenzverhalten in 5 Mustern wieder (Abb. 5.5.4). Multiresistenzen wurden in keiner der beschriebenen Kombinationen dokumentiert (Abb. 5.5.3).

- M #1:** 36% – SXT – nahm um 23% ab
M #2: 27% – keine Resistenz – verringerte sich um 2%
M #3: 10% – PEN, SXT – stieg um 14% an
M #4: 4% – PEN, AMP, SXT – erhöhte sich um 4%
M #5: 4% – PEN – blieb auf dem gleichen Resistenzniveau in der Untersuchungszeit

APP

Das Resistenzverhalten der 610 untersuchten APP-Stämme fand Ausdruck in 4 Mustern (Abb. 5.5.6). Resistenzen gegen mehr als zwei antibakterielle Wirkstoffgruppen (Multiresistenzen) wurden nicht detektiert (Abb. 5.5.5).

- M #1:** 36% – CLI, PEN – nahm um 52% zu
M #2: 28% – PEN – fiel um 57% ab
M #3: 12% – ERY, CLI, PEN – stieg um 2% an
M #4: 4% – keine Resistenz – verzeichnete einen Anstieg von 5%

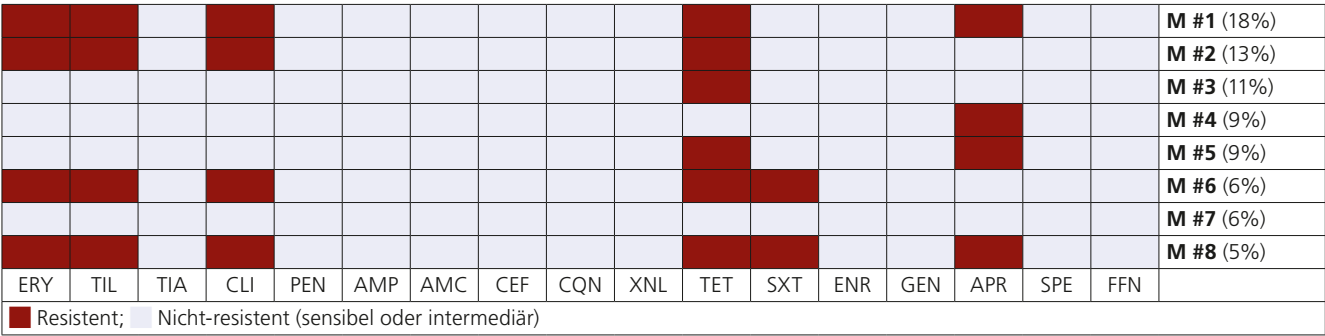


Abb. 5.5.1: *S. suis* Resistenzmuster #1–#8 im Untersuchungszeitraum 2005–2010 (n=2.410)

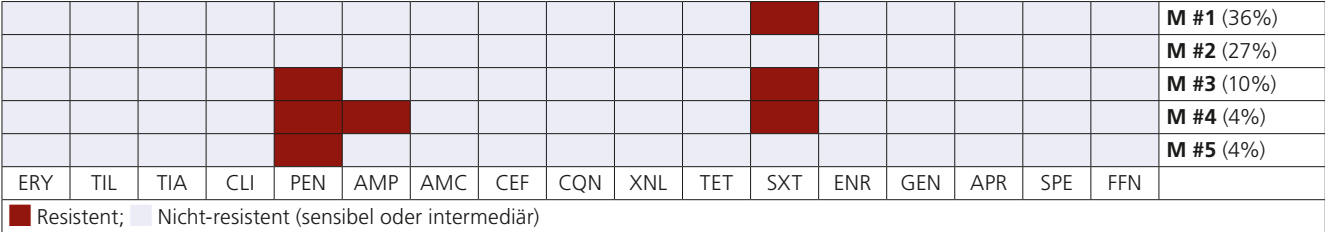


Abb. 5.5.3: *H. parasuis* Resistenzmuster #1–#5 im Untersuchungszeitraum 2005–2010 (n=1.165)

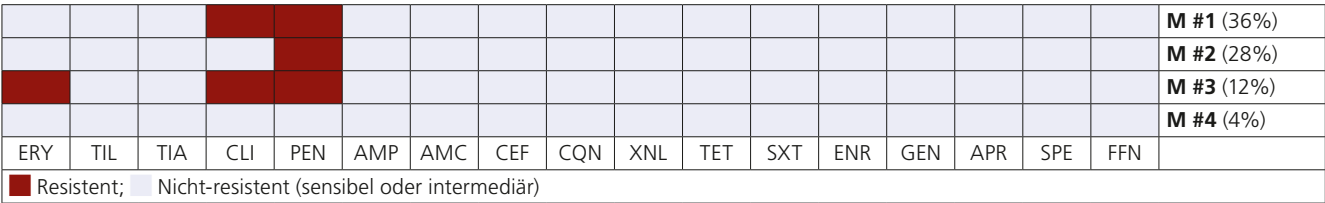


Abb. 5.5.5: *APP* Resistenzmuster #1–#4 im Untersuchungszeitraum 2005–2010 (n=610)

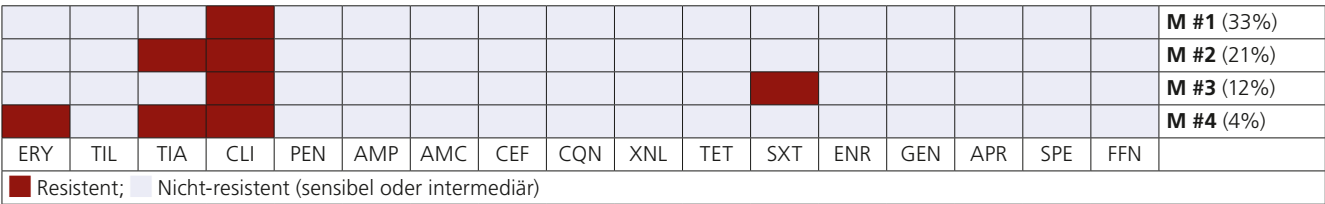


Abb. 5.5.7: *P. multocida* Resistenzmuster #1–#4 im Untersuchungszeitraum 2005–2010 (n=1.118)

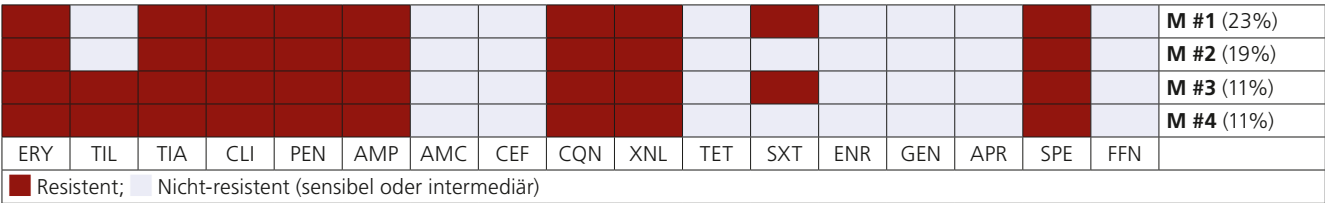


Abb. 5.5.9: *B. bronchiseptica* Resistenzmuster #1–#4 im Untersuchungszeitraum 2005–2010 (n=829)

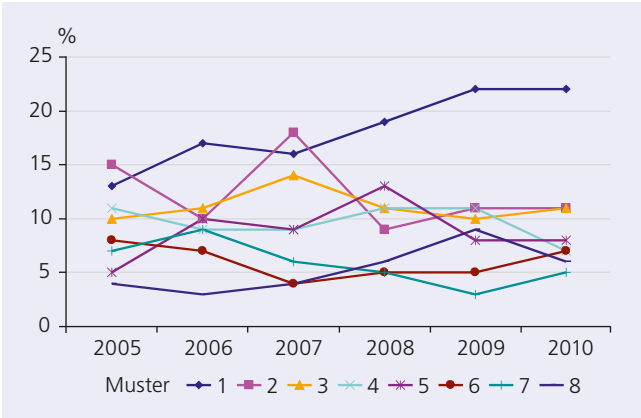


Abb. 5.5.2: Auftreten der Resistenzmuster #1–#8 bei *S. suis*-Isolaten in den Jahren 2005–2010 (n=2.410)

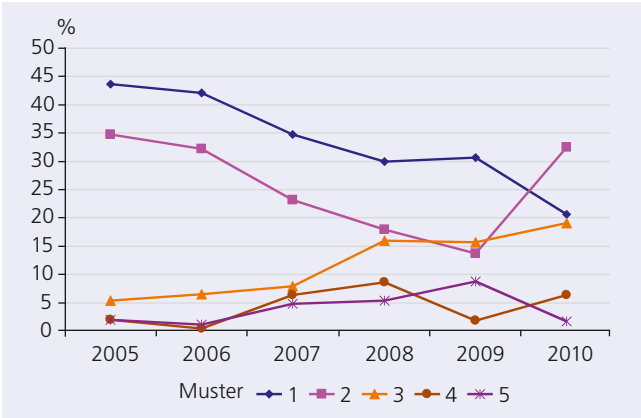


Abb. 5.5.4: Auftreten der Resistenzmuster #1–#5 bei *H. parasuis*-Isolaten in den Jahren 2005–2010 (n=1.165)

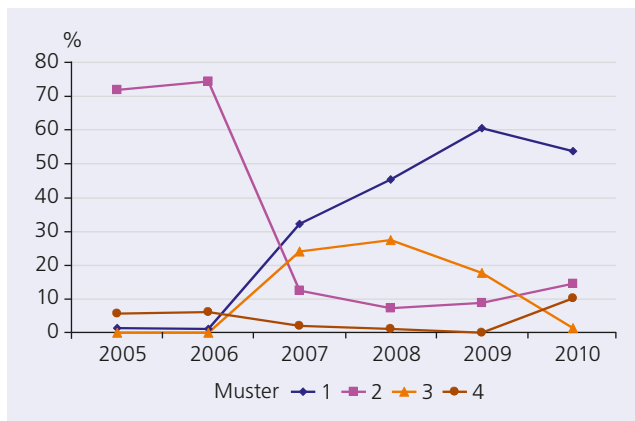


Abb. 5.5.6: Auftreten der Resistenzmuster #1–#4 bei APP-Isolaten in den Jahren 2005–2010 (n=610)

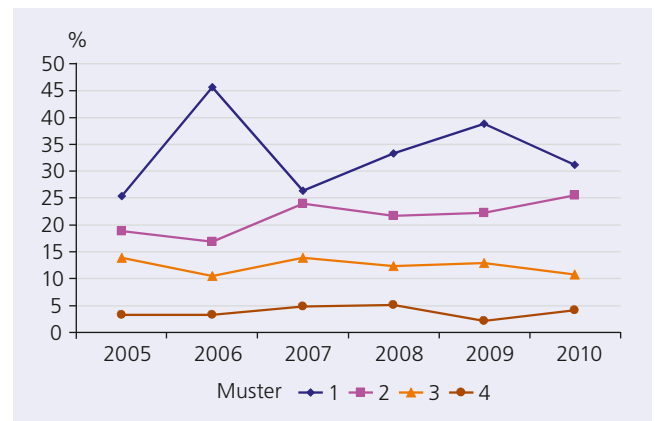


Abb. 5.5.8: Auftreten der Resistenzmuster #1–#4 bei *P.-multocida*-Isolaten in den Jahren 2005–2010 (n=1.118)

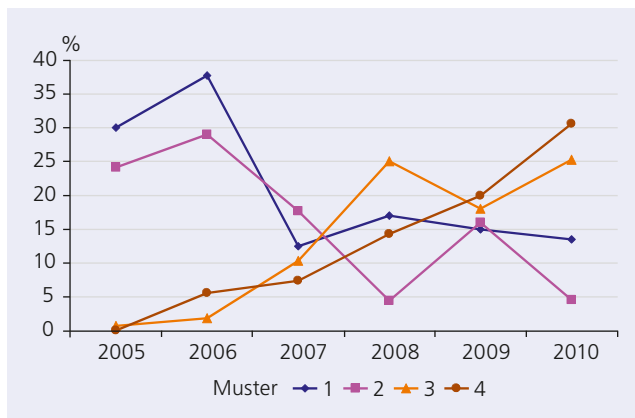


Abb. 5.5.10: Auftreten der Resistenzmuster #1–#4 bei *B.-bronchiseptica*-Isolaten in den Jahren 2005–2010 (n=829)

P. multocida

Die *P.-multocida*-Stämme zeigten ihre Resistenz in 4 Mustern innerhalb des gesamten Prüfintervalls (Abb. 5.5.8). Multiresistenzen traten nicht auf (Abb. 5.5.7).

- M #1:** 33% – CLI – erhöhte sich um 6%
- M #2:** 21% – TIA, CLI – nahm um 7% zu
- M #3:** 12% – CLI, SXT – verringerte sich um 3%
- M #4:** 4% – ERY, TIA, CLI – stieg um 1% an

B. bronchiseptica

Das Resistenzverhalten der 829 *B.-bronchiseptica*-Stämme drückte sich in 4 Mustern aus (Abb. 5.5.10). Die nachgewiesenen Muster zeichneten sich mindestens durch eine vierfache und höchstens durch eine sechsfache Multiresistenz aus (Abb. 5.5.9).

- M #1:** 23% – ERY, TIA, CLI, PEN, AMP, CQN, XNL, SXT, SPE – verringerte sich um 17%
- M #2:** 19% – ERY, TIA, CLI, PEN, AMP, CQN, XNL, SPE – zeigte eine Abnahme von 20%
- M #3:** 11% – ERY, TIL, TIA, CLI, PEN, AMP, CQN, XNL, SXT, SPE – nahm um 25% zu
- M #4:** 11% – ERY, TIL, TIA, CLI, PEN, AMP, CQN, XNL, SPE – stieg um 31% an

Trends der Resistenzentwicklung

Die aufgeführten Daten in den nachgewiesenen Mustern zeigten bei allen untersuchten lungenpathogenen Bakterienspezies eine Tendenz zur Ausbreitung von Resistenzen während der sechsjährigen Untersuchungszeit. Für die *S.-suis*- und *B.-bronchiseptica*-Isolate war eine Tendenz zu mehrfacher Resistenz deutlich zu erkennen, wobei der Anstieg für die getesteten *B.-bronchiseptica*-Isolate des Musters #3 mit 25% und des Musters #4 mit 31% besonders hoch war (Abb. 5.5.10). Bei den geprüften *H.-parasuis*- und APP-Stämmen erhöhte sich der Anteil der Mehrfachresistenzen in den Mustern über die Jahre sehr stark, wie das Muster #3 (PEN+SXT) von *H. parasuis* mit einer Zunahme von 14% und das Muster #2 (CLI+PEN) von APP mit 52% zeigte. Parallel dazu sanken die prozentualen Anteile des Musters #1 (SXT) von *H. parasuis* mit einer Einfachresistenz um 20% und des Musters #2 (PEN) von APP mit einer Einfachresistenz um 57%. In den Abb. 5.5.4 und 5.5.6 sind diese Aussagen abgebildet.

Fazit

Die Erstellung von Mustern der phänotypischen Resistenz von Stämmen pathogener Bakterien ermöglicht die Visualisierung der Resistenzeigenschaften einzelner Bakterienstämme und somit eine gute Vergleichbarkeit der Resistenzunterschiede zwischen Bakterienspezies und innerhalb einer Spezies. Die Resistenzmusterbestimmung eignet sich insbesondere für die Quantifizierung der Veränderungen in den Resistenzeigenschaften einzelner Bakterienspezies, die sich über die Zeit ergeben. Dies erleichtert eine semi-quantitative Einschätzung der Trends in der Resistenzentwicklung einzelner Bakterienspezies nach Tierarten und Regionen deutlich.

Die derzeitige Resistenzsituation bei porcinen lungenpathogenen Erregern unterstreicht die große Bedeutung von Monitoring- und Surveillance-Programmen zur Generierung verlässlicher Basisdaten für Trendeinschätzungen und für die Implementierung von Strategien zum Einsatz der derzeit zur Verfügung stehenden Antibiotika mit dem Ziel der Eindämmung weiterer Resistenzentwicklungen im Interesse der Gesundheit von Menschen und Tieren.

► R. Tegeler, L. Kreienbrock, T. Blaha
Reviewer: J. Wallmann, H. Kaspar

Antibiotikamengenreduzierung ohne Wirkstoffberücksichtigung und ohne Tiergesundheitsmonitoring ist kontraproduktiv

Die Tatsache, dass in den letzten Jahren das gehäufte und ohne Zweifel zunehmende Vorkommen von MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) und ESBL (extended-spectrum β -lactamase)-produzierenden *Enterobacteriaceae* festgestellt wurde, zeigt, dass das Problem der Resistenzbildung bei bakteriellen Krankheitserregern bei Mensch und Tier unterschätzt worden ist. Einer der wesentlichsten Gründe ist, dass wir uns überall in der Welt bis vor Kurzem nur um die Resistenzen bei den sogenannten Zielbakterien (also die pathogenen Bakterien, gegen die Antibiotika eingesetzt werden) „gekümmert“ haben. Wir haben dieses insbesondere durch die Einführung einer systematischen Überwachung der Resistenzen bei den häufigsten Zielbakterien bei Mensch und Tier realisiert, aber auch durch die Umsetzung der Regeln des medizinisch sinnvollen „prudent use“, die für die Veterinärmedizin durch die Erstellung der sogenannten „Antibiotika-Leitlinie“ („Leitlinie für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen“ der BTK und der AG TAM, aktualisiert im Juni 2010) formuliert wurden. Diese sind für Tierärzte verbindlich. Aber trotz dieser Regeln des „prudent use“ des Antibiotikaeinsatzes hat die Zunahme der MRSA-Problematik insbesondere durch das Auftauchen und die weltweite Verbreitung der livestock-associated MRSA-Stämme (CC398 vorwiegend beim Schwein, CC1430 bei Kalb und Geflügel) und durch die Tatsache, dass die *Enterobacteriaceae*, die ESBL bilden können, beim Tier gleichermaßen wie beim Menschen vorkommen, gezeigt, dass beim Antibiotikaeinsatz die Einhaltung der Regeln des „prudent use“ allein nicht die Problematik der zunehmenden Resistenzen beherrschen kann.

Es gibt im Wesentlichen zwei Phänomene als Gründe dafür, dass bei noch so ordnungsgemäßen Anwendungen von Antibiotika bei Mensch und Tier die Resistenzen nicht beherrscht werden:

1. Bei **jeder**, also auch bei der vollkommen „ordnungsgemäßen“ Anwendung von Antibiotika, werden auch Milliarden von kommensalen oder wenig bzw. opportunistisch pathogenen Nicht-Zielbakterien (*Staphylococcus aureus* und die üblichen *Enterobacteriaceae*, die potentiell zur β -Lactamase-Bildung fähig sind, sind zumindest in der Veterinärmedizin keine Zielbakterien für die traditionelle Antibiotikagabe) diesen Antibiotika exponiert und werden somit dem gleichen Selektionsdruck ausgesetzt wie die Zielbakterien.
2. Die Regeln der ordnungsgemäßen Anwendung von Antibiotika können nur beschreiben, was getan werden muss, wenn man Antibiotika anwenden muss – sie nehmen keinen Einfluss darauf, wie oft und wie schwer Menschen

und Tiere an bakteriellen Infektionen erkranken. Weniger beim Menschen und bei den Haus- und Heimtieren, um so mehr aber in der Nutztierhaltung kann und sollte der Tierarzt seine tierärztlichen Kenntnisse und Fähigkeiten neben der Kurative auch dafür einsetzen, dass er den Landwirt dabei unterstützt, bei seiner Tierhaltung all das umzusetzen und permanent anzuwenden, was die Häufigkeit und Heftigkeit des Auftretens bakterieller Infektionen senkt.

Beides haben wir im Grunde genommen übersehen, und wir müssen die wachsende gesellschaftliche Kritik an der Menge und der Häufigkeit der Verwendung von Antibiotika in der Nutztierhaltung akzeptieren. Dies bedeutet:

- a) **Senkung der Antibiotikamengen in der Nutztierhaltung** – beginnend mit den Tierbeständen, in denen überdurchschnittlich hohe Antibiotikamengen angewendet werden, und
- b) **Verbesserung der Haltung und Betreuung der Tiere** zur Minimierung der Notwendigkeit von Antibiotikagaben durch Verbesserung der Krankheitsverhütung und Krankheitsbeherrschung. Dieses erfolgt durch Optimierung der Biosicherheit und Hygiene in den Tierbeständen, denn suboptimale Lebensbedingungen der Tiere führen ständig zu eigentlich vermeidbaren, in jedem Produktionszyklus wiederkehrenden Infektionskrankheiten, die wiederum die Anwendung von Antibiotika unverzichtbar machen.

Die Senkung der Antibiotikamengen

in der Nutztierhaltung

Die erste Voraussetzung für eine gezielte Senkung der in der Nutztierhaltung verwendeten Antibiotika ist ein nationales Monitoring, das fortlaufend je Tierart den Antibiotikaeinsatz je Tier in den einzelnen Tierbeständen ermittelt und somit insbesondere die Tierbestände erkennt, die im Vergleich zu den anderen Tierbeständen extrem hohe Antibiotikaverbräuche je Tier aufweisen. Erste Ermittlungen zum Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung¹ lassen den Schluss zu, dass es Landwirte gibt, die aus unterschiedlichen Gründen sehr viel mehr Antibiotika einsetzen als ihre Berufskollegen mit vergleichbaren Tierbeständen. In mehreren an der Außenstelle für Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover angefertigten Dissertationen^{2–5} wurde die Tiergesundheit in unterschiedlichsten Tierbeständen vergleichend untersucht. Dabei wurde auch der Einsatz von antimikrobiell wirkenden Substanzen mittels des sogenannten Tierbehandlungsindex (TBI) quantitativ eingeschätzt (Abb. 1).

$$TBI = \frac{\text{Anzahl behandelter Tiere} \times \text{Wirkstoffanzahl} \times \text{Anzahl Behandlungstage}}{\text{Anzahl der Tiere in der jeweiligen Tiergruppe}}$$

Abb. 1: Tierbehandlungsindex

Der Tierbehandlungsindex in der 16. AMG Novellierung beschreibt die „Therapiehäufigkeit“: *Der TBI ist die statistische Angabe darüber, an wie vielen Tagen allen Tieren eines Bestandes ein Antibiotikum mit wie vielen unterschiedlichen Wirkstoffen verabreicht wurden.*

Dabei wurde deutlich, dass die Menge der eingesetzten Antibiotika von Tierbestand zu Tierbestand variiert, wobei die Professionalität des jeweiligen Tiergesundheitsmanagements, also die tiergesundheitsorientierte Organisation der Tierhaltung und die Betreuungsqualität durch die Landwirte eine viel größere Determinante der Abhängigkeit der Tierhaltung vom routinemäßigen Antibiotikagebrauch ist, als alle anderen Faktoren. In 19 Schweinebeständen mit vergleichbarer Bestandsgröße und mit Schweinen gleicher genetischer Herkunft rangierte bei einer Untersuchung im Jahre 2008 der TBI auf Bestandsebene (TBI aller Tiere in den jeweiligen Beständen im Laufe von 24 Monaten) zwischen 0 Tagen und 54 (!) Tagen, wobei die Bestände mit einem TBI über 40 Tagen eine deutlich schlechtere Tiergesundheit aufwiesen als die Bestände mit einem niedrigeren TBI.

Ein ausschließliches Vorschreiben der Senkung der eingesetzten Antibiotikamengen kann allerdings potentiell zu einem Wechsel von älteren Wirkstoffgruppen hin zu den hochpotenten Wirkstoffgruppen (z.B. Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation) führen, was das genaue Gegenteil von dem wäre, was erreicht werden soll. Dem muss durch die gleichzeitige Überwachung des Wirkstoffeinsatzes entgegengewirkt werden, genauso wie durch die gleichzeitige Tiergesundheitsbewertung einer Verringerung der Dosierungen oder der Verkürzung der zulassungskonformen Behandlungszeiten entgegengewirkt werden muss.

Die Verbesserung der Haltung und

Betreuung der Tiere

Die wichtigsten Maßnahmen zur Senkung der krankheitsbedingt erforderlichen Antibiotikamengen, die ohne Verzögerungen umgesetzt werden können, sind insbesondere:

- Bezug von Tieren aus möglichst nur einem gesundheitlich definierten Herkunftsbestand; Einstaltung der Tiere in akkurat gereinigte und desinfizierte Tierunterkünfte nach dem Alles-rein-alles-raus-Prinzip
- Abschirmung der möglichst krankheitserregerfreien Tiergruppen durch Einhaltung aller bekannten Biosicherheitsmaßnahmen zur Verhinderung der Einschleppung von im Bestand nicht vorkommenden Krankheitserregern (Duschen vor dem Betreten des Stalles, Tragen von bestands-eigener Schutzkleidung, Desinfektion oder Wechsel von Schuhwerk zwischen den Stalleinheiten, Besuchsbeschränkungen entsprechend der Tierkontakte vor dem Besuch

des Bestandes), Schadhagerbekämpfung und Fernhalten von Wildvögeln von Futter und Tieren

- Permanente Hygienemaßnahmen auch während des Produktionsprozesses, konsequente Endo- und Ektoparasitenbekämpfung, Reinigung und Desinfektion von Wasserleitungen und Förderanlagen für Futter zur Verhinderung von Biofilmen
- Regelmäßige diagnostische Untersuchungen auf das Vorkommen von Krankheitserregern VOR dem Auftreten von klinischen Erkrankungen, um präventive Maßnahmen (insbesondere gezielte Vakzinationen) ergreifen zu können und durch Früherkennung von Erkrankungen Infektionsausbreitungen im Bestand begrenzen zu können.

In Tierhaltungen, in denen diese Maßnahmen eines modernen Tiergesundheitsmanagements konsequent gelebt werden, wird es möglich sein, Antibiotika nach dem Prinzip „so wenig wie möglich und nur so viel wie nötig“ einzusetzen. Um diesen Prozess zielgerichtet steuern zu können, muss man neben dem Antibiotikamengen-Monitoring auch ein die Herdengesundheit vergleichendes Benchmarkingsystem zur Erfassung der Tierversluste, Erkrankungshäufigkeiten und Schlachthofbefunde und zur Einschätzung der Tierbestands-gesundheit mittels eines Herdengesundheitsindex für Schweinebestände⁴ und Geflügelbestände implementieren.³ Es wird dazu benutzt, den Beständen mit deutlichen Tiergesundheitsdefiziten gezielte Beratung zuteilwerden zu lassen bzw., bei Beratungsresistenz, diese Bestände einer risikoorientierten amtlichen Überwachung zuzuführen.

Werden die Strategien zur Senkung der Antibiotikamengen ohne die Berücksichtigung des verwendeten Wirkstoffspektrums und ohne Absicherung einer gleichzeitigen Tiergesundheitsverbesserung umgesetzt, wird die Antibiotikaminimierung kontraproduktiv werden. Ein vermehrter Einsatz von modernen, für die Humanmedizin wichtigen Wirkstoffen in der Veterinärmedizin und/oder ein Anstieg der Häufigkeit und Heftigkeit von bakteriellen Infektionen sind „hervorragende“ Rezepte für den weiteren Anstieg der bakteriellen Resistenzen.

► T. Blaha

Reviewer: J. Wallmann

1. Blaha T, Dickhaus CP und Meemken D. The „Animal Treatment Index“ for benchmarking the animal health status of pig herds. Proceedings 19th IPVS Congress, Kopenhagen, 2006.
2. Böckel V. Untersuchung zur quantitativen Bewertung der Tiergesundheit in Schweinebeständen. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover, 2008.
3. Braun J. Epidemiologische Untersuchungen zum diagnostischen Wert serologischer Profile ausgewählter Atemwegsinfektionen der Pute für die tierärztliche Bestandsbetreuung. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover, 2010.
4. Dickhaus CP. Epidemiologische Untersuchungen zur semiquantitativen Kategorisierung der Tiergesundheit in Schweinemastbetrieben - Entwicklung und Validierung des „Herden-Gesundheits-Score“ (HGS). Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover, 2010.
5. Sommer MA. Epidemiologische Untersuchungen zum Einsatz von Homöopathika beim Schwein unter besonderer Berücksichtigung des Vergleiches von homöopathischen und antimikrobiellen Therapien. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover, 2009.

6 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere

6.1 Hund/Katze

6.1.1 Infektionen des Respirationstraktes /

Infektionen von Haut, Ohr, Maul

6.1.1.1 *Staphylococcus aureus* /

Staphylococcus (pseud)intermedius

Vertreter der beiden Koagulase-positiven *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus (pseud)intermedius*, spielen bei Hund und Katze als natürliche Besiedler der äußeren Haut und der Schleimhäute, aber auch als Krankheitserreger eine wichtige Rolle. Während *S. aureus* an einer Vielzahl von eitrigen Infektionsprozessen beteiligt ist, wird *S. (pseud)intermedius* insbesondere im Zusammenhang mit Wundinfektionen, Otitis externa und der caninen Pyodermie isoliert. Beide Spezies werden auch für postoperative Komplikationen in Form von Wundinfektionen in der tierärztlichen Praxis verantwortlich gemacht. Vertreter beider Spezies verursachen auch Infektionen beim Menschen, wobei ein wechselseitiger Transfer entsprechender Stämme zwischen Mensch und Hund/Katze beschrieben ist. Hierbei sind insbesondere Methicillin-resistente *S.-aureus* (MRSA)- und *S.-(pseud)-intermedius* (MRSP)-Stämme auf Grund ihres zoonotischen Potenzials von Bedeutung.

Trends der Resistenzentwicklung

Für *S. (pseud)intermedius* werden die Daten aus den Studienjahren 2008 bis 2010 dargestellt. In der Studie 2009 wurden 198 *S.-(pseud)intermedius*-Isolate aus den Indikationen „Infektionen der Haut“ (n=117), „Erkrankungen des Urogenitaltraktes“ (n=20), „Atemwegserkrankungen“ (n=23) und „Otitis externa“ (n=38) von Hund und Katze untersucht. Die höchsten Resistenzraten wurden für die Wirkstoffe Ampicillin (34% bis 83%), Erythromycin (37% bis 61%) und Penicillin G (64% bis 87%) ermittelt. Hohe Resistenzraten im Bereich von 20% bis 50% zeigten auch die weiteren getesteten Wirkstoffe (Abb. 6.1.1.1.1).

Der Vergleich der verschiedenen Indikationen zeigte, dass bei den Isolaten aus Erkrankungen des Urogenital- und Respirationstraktes z.T. mit höheren Resistenzraten als bei der Indikation „Otitis externa“ zu rechnen war.

Der Vergleich der Daten der Studie 2009 zur Studie 2008 (85 untersuchte Isolate) zeigte für die Mehrzahl der getesteten Wirkstoffe einen deutlichen Anstieg der Resistenzraten, insbesondere für Cephalothin, Erythromycin, Gentamicin, Oxacillin und Penicillin (Abb. 6.1.1.1.2).

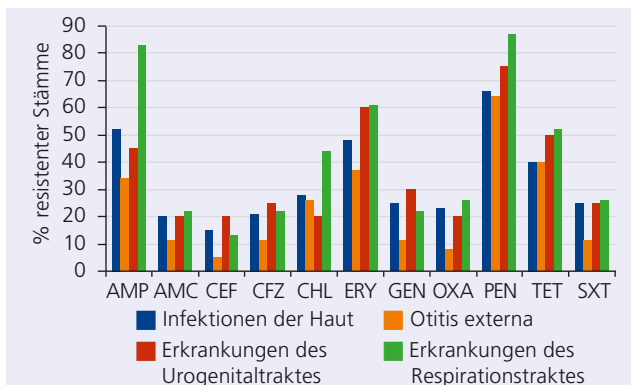


Abb. 6.1.1.1.1: Resistenzraten von *S. (pseud)intermedius* von Hund und Katze, Deutschland 2009 (n=198)

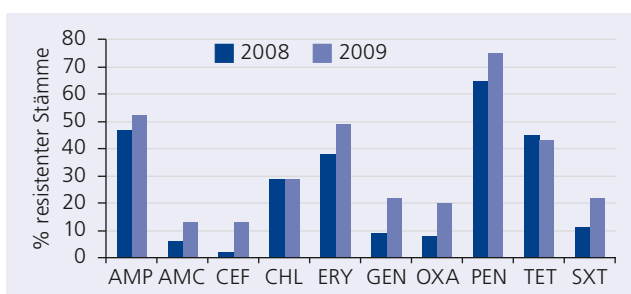


Abb. 6.1.1.1.2: Resistenzraten von *S. (pseud)intermedius* von Hund und Katze, Deutschland 2008–2009 (2008 n=85; 2009 n=198)

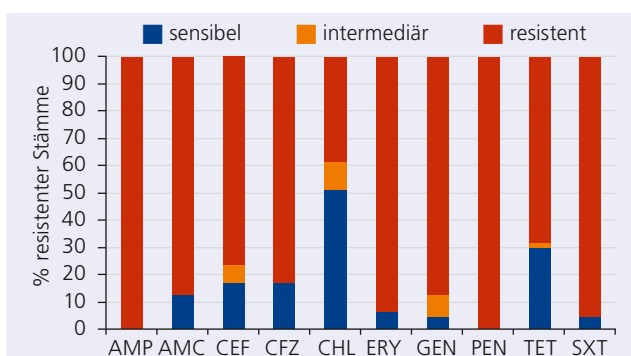


Abb. 6.1.1.1.3: Resistenzraten von Methicillin-resistenten *S. (pseud)intermedius* (MRSP) von Hund und Katze, Deutschland 2010 (n=47)

Vor allem Oxacillin- bzw. Methicillin-resistente *S.-(pseud)intermedius*-Isolate (MRSI bzw. MRSP) wiesen zu einem großen Teil Mehrfachresistenzen, z.B. gegenüber Chloramphenicol, Erythromycin, Gentamicin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Tetracyclin auf. Dies galt auch für die im Studienjahr 2010 untersuchten Isolate (Abb. 6.1.1.1.3). Von 497 *S.-(pseud)intermedius*-Isolaten wurden 47 als MRSP diagnostiziert.

Für die Cephalosporine der neueren Generation und für Enrofloxacin zeigten die aktuelleren MHK-Daten sehr hohe MHK₉₀-Werte (Tab. 6.1.1.1.1), sodass für *S.-(pseud)interme-*

Tab. 6.1.1.1.1: Hund/Katze – MHK₉₀-Werte von *S. (pseud)intermedius* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)	
	2008 n=85	2009 n=198
Cefoperazon	0,5	≥ 32
Cefotaxim	0,5	≥ 32
Cefquinom	0,5	16
Ceftiofur	0,25	≥ 64
Enrofloxacin	0,5	16
Doxycyclin	0,5	1
Spiramycin	≥ 128	≥ 128

dius-Isolate gegenüber diesen Wirkstoffen mit einer stark eingeschränkten Wirksamkeit gerechnet werden muss.

Im Studienjahr 2009 wurden 55 *S.-aureus*-Isolate von Hund und Katze aus der Indikation „Infektion der Haut“ untersucht, im Studienjahr 2010 waren es 54 Isolate. Hohe Resistenzraten wurden für Ampicillin (47% bzw. 65%) und Penicillin (66% bzw. 74%) gefunden (Abb. 6.1.1.1.5). Für Erythromycin und Tetracyclin lagen die Resistenzraten 2009 bei 24%, im Jahr 2010 bei 28% (Erythromycin) bzw. 20% (Tetracyclin). Ein starker Anstieg der Resistenzen konnte auch für Amoxicillin/Clavulansäure (von 7% auf 32%) und Oxacillin (von 13% auf 35%) festgestellt werden. Auch die MHK₉₀-Werte der neueren Cephalosporine, sowie für Clindamycin und Enrofloxacin deuten auf eine zunehmende Nicht-Wirksamkeit dieser Wirkstoffe hin (Tab. 6.1.1.1.2).

Der Vergleich der Daten von *S. (pseud)intermedius* und *S. aureus* zeigte höhere Resistenzraten für *S. (pseud)intermedius*.

Fazit

Im Verlauf der Studienjahre wurde ein zum Teil starker Anstieg der Resistenzen bzw. der MHK₉₀-Werte bei *S.-(pseud)-intermedius*- und *S.-aureus*-Isolaten von Hund und Katze beobachtet. Die Resistenzlage stellte sich somit eher als ungünstig dar, sodass eine Resistenztestung vor Behandlungsbeginn dringend empfohlen wird.

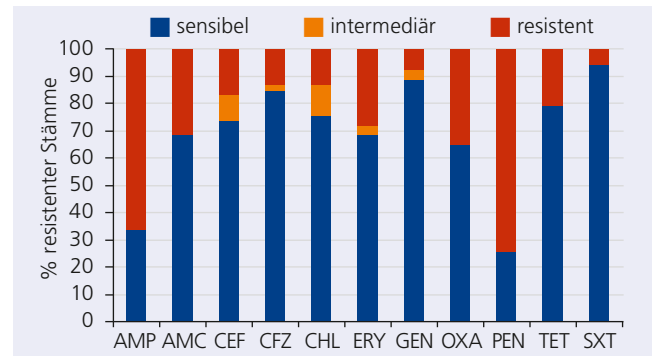


Abb. 6.1.1.1.4: Resistenzraten von *S. aureus* von Hund und Katze, Indikation Hautinfektionen, Deutschland 2010 (n=54)

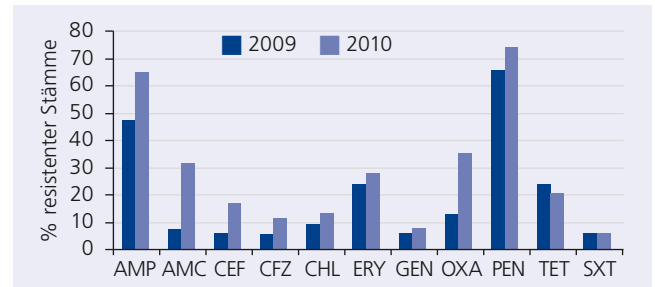


Abb. 6.1.1.1.5: Resistenzraten von *S. aureus* von Hund und Katze, Indikation Hautinfektionen, Deutschland 2009–2010 (2009 n=55; 2010 n=54)

Tab. 6.1.1.1.2: Hund/Katze – MHK₉₀-Werte von *S. aureus* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)	
	2009 n=55	2010 n=54
Cefoperazon	16	≥ 64
Cefotaxim	16	≥ 64
Cefquinom	2	16
Ceftiofur	2	64
Clindamycin	≥ 128	≥ 128
Enrofloxacin	16	≥ 32

► U. Steinacker
Reviewer: J. Wallmann

6.1.1.2 Pasteurella multocida

Der Erreger *Pasteurella multocida* kommt vor allem auf den Schleimhäuten von Menschen und Tieren vor. Er ist meist im Respirationstrakt und im Bereich des Oropharynx zu finden, kommt aber auch im Bereich der Verdauungs- und Geschlechtsorgane vor. Besonders häufig ist eine Besiedlung der Schleimhäute des Oropharynx durch *P. multocida* bei Katzen (50–70%) und Hunden (40–66%) anzutreffen. Während die Infektion bei diesen Tierarten in der Regel latent verläuft, können beim Menschen durch Tierbisse verursachte Infektionen auftreten. Diese beginnen zumeist als lokalisierte Entzündung der Inokulationsstelle und führen in einigen Fällen zu Phlegmonen, Abszessen, Nekrosen oder Osteomyelitis. Schmierinfektionen oder aerogene Tröpfcheninfektionen sind seltener zu beobachten und führen vereinzelt zu einer akuten oder

subakuten Form einer Bronchitis oder Pneumonie, auch Fälle einer durch *P. multocida* verursachten Konjunktivitis, Stomatitis, Enteritis, Peritonitis oder Harnwegsinfektionen wurden beschrieben.

Trends der Resistenzentwicklung

Für den Erreger *P. multocida*, der von Erkrankungen des Respirationstraktes bei Hunden oder Katzen isoliert wurde, liegen bislang nur wenige Ergebnisse vor (GERMAP 2010).

In der aktuellen Auswertung wurden die Isolate aus der GERM-Vet Studie 2010 berücksichtigt. Es wurden insgesamt 77 *P.-multocida*-Isolate auf ihre In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen getestet, von denen für sieben

klinische CLSI-Grenzwerte vorhanden waren. Die Isolate stammten aus dem Respirationstrakt von Hunden (n=11) oder Katzen (n=66). Alle Isolate waren vollständig sensibel gegenüber den Wirkstoffen Cephalothin, Chloramphenicol, Enrofloxacin, Gentamicin sowie Amoxicillin/Clavulansäure und Tetracyclin. Sieben Isolate wurden als „intermediär“ gegenüber Gentamicin eingestuft.

Für die anderen Wirkstoffe wurden MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte ermittelt, die in Tabelle 6.1.1.2.1 dargestellt sind.

Fazit

P. multocida-Isolate von Hunden und Katzen aus Deutschland waren gegenüber den meisten getesteten Wirkstoffen empfindlich. Gegenüber Makroliden zeigten sich aber erhöhte MHK-Werte. Zudem hat es in den vergangenen fünf Jahren insgesamt eine Erhöhung der MHK-Werte bei den in der Tabelle 6.1.1.2.1 gelisteten Wirkstoffen von einer Titerstufe gegeben.

► J. Wallmann
Reviewer: H. Kaspar

Tab. 6.1.1.2.1: Hund/Katze – MHK_{50/90}-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Wirkstoff	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	0,25	0,5
Penicillin G	0,25	0,25
Ceftiofur	≤ 0,03	≤ 0,03
Cefquinom	0,03	0,06
Cefoperazon	≤ 0,06	≤ 0,06
Cefotaxim	≤ 0,015	≤ 0,015
Tulathromycin	2	4
Spiramycin	64	128
Apramycin	16	32
Tilmicosin	8	16
Spectinomycin	32	64
Florfenicol	0,25	0,5
Nalidixinsäure	1	2
Tiamulin	16	32
Colistin	4	4
Trimethoprim	0,25	0,5
Cotrimoxazol	0,06	0,12
Doxycyclin	0,25	0,5

6.1.1.3 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica ist ein Gram-negativer Krankheitserreger des Respirationstraktes. Die Übertragung erfolgt vor allem durch direkten Kontakt. Entsprechend treten Infektionen am häufigsten bei engem Kontakt der Tiere, z.B. in Tierheimen oder Hunde- bzw. Katzenzuchten auf. Klinisch kranke Tiere zeigen respiratorische Symptome wie Niesen, Husten, muco-purulenten Augen- und Nasenausfluss und Dyspnoe, wobei Hunde und Katzen eine ähnliche Symptomatik aufweisen. Bei Hunden ist *B. bronchiseptica* Mitverursacher des Zwingerhustens. Aufgrund der schlechten Clearance-Rate sind Hunde und Katzen häufig für eine lange Zeitspanne symptomlose Träger und Ausscheider von *B. bronchiseptica*.

Trends der Resistenzentwicklung

Aufgrund der geringen Probenanzahl wurden die Ergebnisse der Studien 2008 (n=10) und 2009 (n=16) sowie 2010 (n=13) und 2011 (n=17) zusammenfassend ausgewertet.

Es wurden keine resistenten Isolate für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure, Gentamicin und Tetracyclin nachgewiesen. Auffallend war die hohe Rate an intermediären Isolaten gegenüber Cephalothin, wobei für diesen Wirkstoff kein speziesspezifischer Grenzwert im CLSI-Dokument vorhanden ist (Abb. 6.1.1.3.1 und 6.1.1.3.2). Im Studienzeitraum 2010–2011 fanden sich erstmals auch gegenüber diesem Wirkstoff resistente Isolate (Abb. 6.1.1.3.2).

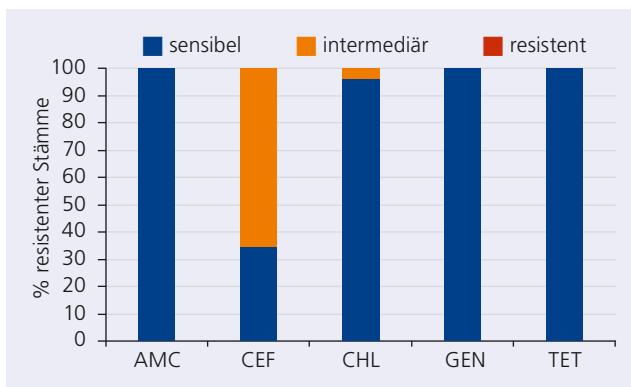


Abb. 6.1.1.3.1: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* von Hund und Katze, Deutschland 2008–2009 (n=26)

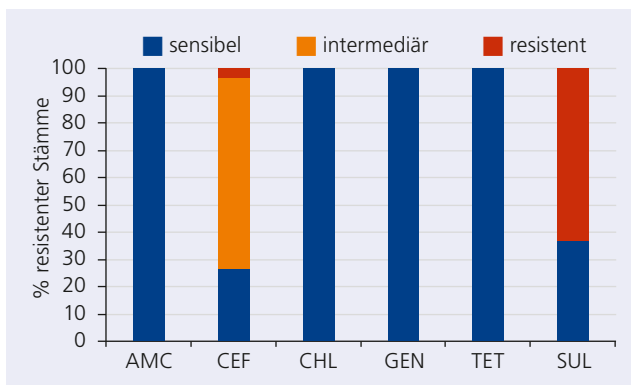


Abb. 6.1.1.3.2: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* von Hund und Katze, Deutschland 2010–2011 (n=30)

Tab. 6.1.1.3.1: Hund/Katze - MHK₉₀-Werte von *B. bronchiseptica* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)	
	2008–2009	2010–2011
Ampicillin	32	32
Cefoperazon	8	8
Cefotaxim	≥ 32	≥ 32
Cefquinom	32	32
Ceftiofur	≥ 64	≥ 128
Doxycyclin	0,5	1
Enrofloxacin	1	0,5
Florfenicol	4	4
Nalidixinsäure	16	8
Penicillin G	≥ 32	≥ 32
Spectinomycin	≥ 256	nicht getestet
Trimethoprim	16	nicht getestet
Cotrimoxazol	4	8
Tulathromycin	16	16

Die MHK₉₀-Werte ließen erkennen, dass bei einer Vielzahl von β -Lactamantibiotika mit einer verminderten Wirksamkeit zu rechnen ist (Tab. 6.1.1.3.1). Für Nalidixinsäure, die man als Indikator für eine beginnende Fluorchinolone-Resistenz ansehen kann, lagen die MHK₉₀-Werte hoch (8–16 mg/l). Trotzdem ist noch von einer guten Wirksamkeit von dem Fluorchinolone Enrofloxacin auszugehen (MHK₉₀ 0,5–1 mg/l).

Fazit

B. bronchiseptica-Isolate zeigten eine Unempfindlichkeit gegenüber vielen β -Lactamantibiotika. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien lagen die Ergebnisse für die meisten übrigen getesteten Wirkstoffe auf gleichem Niveau.

► U. Steinacker

Reviewer: K. Kadlec

6.1.1.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonaden sind Gram-negative Erreger, die zur normalen Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes von Tieren und Menschen gehören bzw. in ihrer Umgebung vorkommen. Bei Hunden und Katzen rufen insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* und *Pseudomonas fluorescens* – in der Regel als Sekundärerreger – eitrige Infektionen in diversen Organsystemen hervor. Häufige klinische Bilder sind Wundinfektionen der Haut, Dermatitis und Otitiden. Besonders in Kliniken kann *P. aeruginosa* darüber hinaus als Erreger nosokomialer Infektionen eine Rolle spielen. Hervorzuheben ist die Widerstandsfähigkeit der Gattung gegenüber einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen und Desinfektionsmitteln, weshalb nur ein sehr eingeschränktes Spektrum an Wirkstoffen für eine Therapie zur Verfügung steht. Viele neuere in der Humanmedizin eingesetzte *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika stehen für die Tiermedizin nicht bzw. nur im Ausnahmefall zur Verfügung.

Trends der Resistenzentwicklung

Obwohl aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten aktuelle Resistenzdaten von großer Bedeutung sind, liegen diese nur in sehr geringem Umfang vor.

In der GERM-Vet Studie 2009 wurden 46 *Pseudomonas*-spp.-Isolate von Hunden und Katzen aus dem Bereich Haut, Ohr und Maul untersucht. Davon stammten 38 Stämme von Hunden (*P. aeruginosa*: n=29, *P. fluorescens*: n=5, *Pseudomonas* spp.: n=4) und acht von Katzen (*P. aeruginosa*: n=4, *P. fluorescens*: n=2, *Pseudomonas* spp.: n=2). Während von den caninen Isolat 18 aus Otitiden, 13 aus Infektionen der Haut und sieben aus Schleimhautinfektionen isoliert wurden,

wurden die feline Stämme überwiegend aus Schleimhautinfektionen (n=6) und jeweils ein Stamm aus einer Otitis bzw. einer Infektion der äußeren Haut isoliert.

Die Isolate wurden auf Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen getestet. Erwartungsgemäß zeigten nahezu alle Stämme hohe MHK-Werte gegenüber den getesteten Penicillinen, älteren Cephalosporinen und Makroliden. Zur Beurteilung der ermittelten MHK-Werte von Enrofloxacin standen spezifische CLSI-Grenzwerte für Hunde und Katzen (Enrofloxacin-sensibel: ≤ 0,5 mg/l, intermediär: 1–2 mg/l, resistent: ≥ 4 mg/l) zur Verfügung. Die Klassifizierung gegenüber Gentamicin erfolgte in einem ersten Schritt für alle untersuchten *Pseudomonas*-spp.-Isolate auf Grundlage des unspezifischen CLSI-Grenzwertes, anschließend wurden *P. aeruginosa*-Stämme von Hunden nach dem veterinärspezifischen Grenzwert beurteilt. Die Bewertung der Empfindlichkeit gegenüber weiteren Wirkstoffen erfolgte auf der Basis unspezifischer CLSI-Grenzwerte.

Unter Verwendung dieser Grenzwerte wurden für Amoxicillin/Clavulansäure, Chloramphenicol, Tetracyclin bzw. Enrofloxacin Resistenzraten von 96%, 85%, 70% bzw. 20% ermittelt (Abb. 6.1.1.4.1). Dabei ist zu beachten, dass zudem für Enrofloxacin eine große Anzahl intermediärer Isolate identifiziert wurde (41%, Abb. 6.1.1.4.1). Für Gentamicin lag die Resistenzrate insgesamt bei 9% (intermediär 11%); für *P. aeruginosa* vom Hund wurden 14% resistente Stämme (intermediär: 10%) detektiert. Für die prinzipiell wirksamen Stoffe Cefotaxim, Spectinomycin, Colistin und die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) sind die MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte in Tab. 6.1.1.4.1 aufgeführt. Die MHK-Werte aller anderen getesteten Wirkstoffe lassen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine therapeutische Unwirksamkeit schließen.

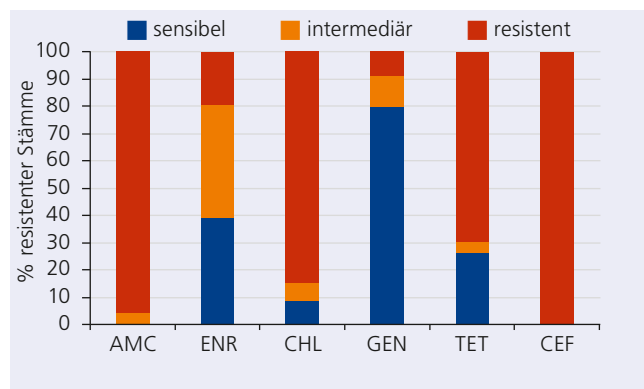


Abb. 6.1.1.4.1: Resistenzraten von *Pseudomonas* spp. aus Otitiden und Infektionen der Haut/Schleimhaut von Hunden (n=38) und Katzen (n=8), Deutschland 2009

Fazit

Pseudomonas-spp.-Isolate aus Otitiden und Dermatitis von Hunden und Katzen waren zu ca. 9% (14% bei *P. aeruginosa* vom Hund) Gentamicin-resistent. Gegenüber Enrofloxacin zeigten sich ca. 20% der untersuchten *Pseudomonaden* resistent. Hinzu kommt ein Anteil von ca. 41% intermediärer Stämme. Es ist daher von einer deutlich eingeschränkten Therapieoption auszugehen.

► A. Lübke-Becker, L.H. Wieler
Reviewer: C. Kehrenberg, A. Römer

Tab. 6.1.1.4.1: Hund/Katze – MHK_{50/90}-Werte von *Pseudomonas*-spp.-Isolate für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Cefotaxim	16	≥ 64
Colistin	1	2
Spectinomycin	≥ 512	≥ 512
Cotrimoxazol	8/152	32/608

6.1.2. Infektionen des Urogenitaltraktes

6.1.2.1 *Pseudomonas* spp.

Pseudomonas spp. sind Gram-negative Erreger, die zur normalen Mikrobiota des Gastrointestinaltraktes von Tieren und dem Menschen gehören, sowie in deren Umgebung vorkommen. Bei Hunden und Katzen können Erreger dieser Gattung neben Infektionen der Haut und Wundinfektionen auch Infektionen des Urogenital- und des Respirationstraktes hervorrufen. In der Regel erfolgt eine Infektion bei Vorhandensein einer zugrunde liegenden Primärerkrankung. Besonders in Kliniken mit Intensivversorgung kommt *P. aeruginosa* auch als Erreger nosokomialer Infektionen vor, wozu die Widerstandsfähigkeit gegenüber vielen antimikrobiellen Wirkstoffen und Desinfektionsmitteln beiträgt. Zur Therapie stehen in der Veterinärmedizin nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung, da neuere in der Humanmedizin eingesetzte *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika nicht oder nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden dürfen.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2009 konnten lediglich 19 *Pseudomonas*-spp.-Isolate aus dem Urogenitaltrakt gesammelt werden (16 von Hunden: *P. aeruginosa* [n=8], *P. fluorescens* [n=1], *Pseudomonas* spp. [n=7]; 3 von Katzen: *P. aeruginosa* [n=1], *Pseudomonas* spp. [n=2]), was dafür spricht, dass die Spezies als Verursacher von Harnwegsinfektionen (8 Isolate von Hund und Katze) bzw. Infektionen des Genitale (11 Isolate vom Hund) eher von untergeordneter Bedeutung ist.

Zur Beurteilung der Erregerempfindlichkeit (Abb. 6.1.2.1.1) von *Pseudomonas*-spp.-Isolaten aus dem Urogenitaltrakt gegenüber ausgewählten Antibiotika wurden die CLSI-Grenzwerte verwendet, die bereits in Kapitel 6.1.1.4 für *Pseudomonas*-spp.-Isolate aus Infektionen von Haut, Ohr und Maul beschrieben wurden. Allerdings liegen für Enrofloxacin keine CLSI-anerkannten Grenzwerte für Katzenisolate aus dem Urogenitaltrakt vor. Die untersuchten Wirkstoffe waren u.a. Gentamicin, Enrofloxacin, Chloramphenicol und Tetracyclin.

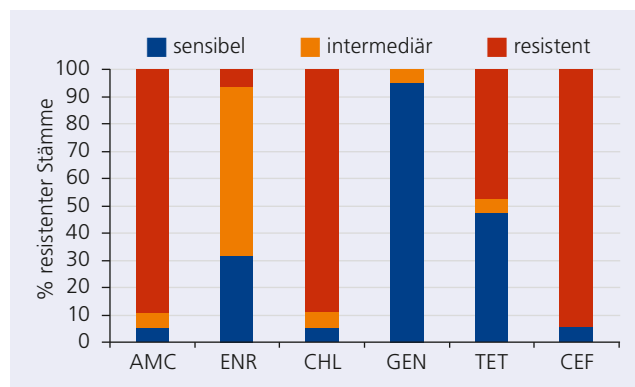


Abb. 6.1.2.1.1: Resistenzraten von *Pseudomonas* spp. aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hund (n=16) und Katze (n=3), Deutschland 2009

Von den 19 untersuchten Isolaten waren jeweils 17 gegen Amoxicillin/Clavulansäure und Chloramphenicol sowie 9 Isolate gegen Tetracyclin resistent. Eines der 16 untersuchten Hundeisolate war resistent gegenüber Enrofloxacin. Aufgrund fehlender Grenzwerte für Katzenisolate wurden nur die MHK-Werte der Hundeisolate bewertet. Wie bei den Isolaten aus Otitiden und Dermatitis fand sich auch hier ein hoher

Anteil von intermediär empfindlichen Isolaten gegen Enrofloxacin (n=10).

Keines der untersuchten Isolate war Gentamicin-resistent. Ein Isolat mit intermediärer Resistenz gegen Gentamicin wurde detektiert (Abb. 6.1.2.1.1).

Für die prinzipiell wirksamen Antibiotika Cefotaxim, Spectinomycin, Colistin und die Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) konnten aufgrund fehlender Grenzwerte lediglich die MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte ermittelt werden (Tab. 6.1.2.1.1).

Tab 6.1.2.1.1 Hund/Katze – MHK_{50/90}-Werte von *Pseudomonas*-spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Wirkstoff	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Cefotaxim	16	≥ 64
Colistin	1	2
Spectinomycin	256	≥ 512
Cotrimoxazol	4/76	16/304

Fazit

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Empfindlichkeit von caninen und feline *Pseudomonas*-spp.-Isolaten aus Infektionen des Urogenitaltraktes vor. Der Anteil von caninen Stämmen mit Resistenz gegen Enrofloxacin betrug 6,3%. Darüber hinaus zeigte ein hoher Prozentsatz von Stämmen intermediäre Resistenz gegen diesen Wirkstoff. Es konnten keine Gentamicin-resistenten Isolate und nur ein moderater Anteil von intermediär resistenten Stämmen (5,3%) festgestellt werden. Damit stellt sich die Resistenzsituation insgesamt nur wenig günstiger dar als bei Isolaten von Infektionen aus dem Bereich der Haut und des Ohres.

► A. Lübke-Becker, L.H. Wieler
Reviewer: C. Kehrenberg

6.1.2.2 *Escherichia coli*

Escherichia coli ist der am häufigsten isolierte bakterielle Erreger von Infektionskrankheiten des Urogenitaltraktes bei Hund und Katze. Diese *Enterobacteriaceae*-Spezies ist für die schnelle Ausbildung und die Weitergabe von Resistenzen bekannt, was die Notwendigkeit der Resistenzbestimmung und eines fortlaufenden Monitorings erklärt.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2009 und 2010 wurden insgesamt 45 *E. coli*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden (n=32) und Katzen (n=13) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen untersucht. Für sieben der getesteten Wirkstoffe waren klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar.

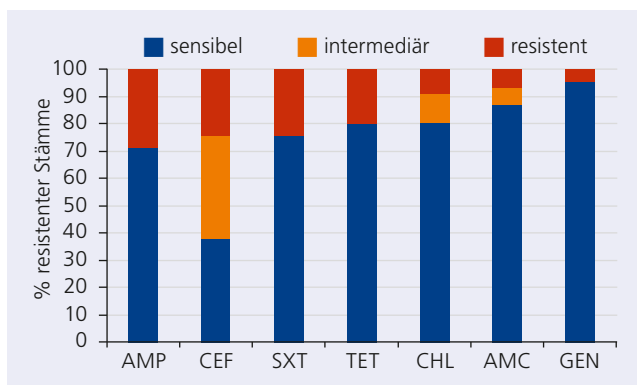


Abb. 6.1.2.2.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Urogenitaltrakt von Hunden (n=32) und Katzen (n=13), Deutschland 2009 und 2010

Für die getesteten *E. coli*-Isolate wurden 29%, 25%, 24% und 20% resistente Isolate gegenüber Ampicillin, den potenzierten Sulfonamiden, Cephalothin sowie gegenüber Tetracyclin festgestellt. Dabei ist zu beachten, dass zudem für Cephalothin eine große Anzahl intermediärer Isolate identifiziert wurde (37,8%, Abb. 6.1.2.2.1). Unter 10% der Stämme wiesen MHK-Werte im resistenten Bereich für Chloramphenicol (8,9%), Amoxicillin/Clavulansäure (6,7%) und Gentamicin (4,5%) auf. Allerdings lag der Anteil intermediärer Isolate für Chloramphenicol bei 11,1% und für Amoxicillin/Clavulansäure bei 6,7% (Abb. 6.1.2.2.1).

Für Enrofloxacin stand ein klinischer CLSI-Grenzwert nur für den Hund zur Verfügung (sensibel: ≤ 0,5 mg/l, intermediär: 1–2 mg/l, resistent: ≥ 4 mg/l). Für die Hundeisolate wurde eine Resistenzrate von 15,6% ermittelt. Zwei Katzenisolate wichen mit einem MHK-Wert von 16 bzw. ≥ 16 mg/l von der normalverteilten Population ab.

Für *E. coli* aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden und Katzen liegen repräsentative vergleichbare Daten aus der GERM-Vet Studie 2006/2007 vor. In diesem Zeitraum wurden 63 Isolate untersucht.

Dabei lagen im Studienjahr 2006/2007 die Resistenzraten für Ampicillin (27%), Cephalothin (22%), Tetracyclin (21%) und Gentamicin (5%) auf vergleichbarem Niveau. Geringfügig niedrigere Resistenzraten wurden im Vergleichszeitraum 2006/2007 gegenüber Chloramphenicol (5%) und Amoxicillin/Clavulansäure (3%) festgestellt.

► A. Lübke-Becker, L.H. Wieler
Reviewer: C. Kehrenberg

6.1.3 Enteritis

6.1.3.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli ist ein Bestandteil der physiologischen Mikrobiota des Intestinaltraktes von Säugetieren. Definierte Pathovaren wie z.B. enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC) oder Shiga-Toxin bildende *E. coli* (STEC) können jedoch ernsthafte Infektionskrankheiten des Darmes hervorrufen.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2009 und 2010 wurden insgesamt 52 *E.-coli*-Stämme aus Infektionen des Gastrointestinaltraktes von Hunden (n=32) und Katzen (n=20) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen untersucht. Für sieben der getesteten Wirkstoffe waren klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar.

Die höchsten Anteile resistenter Isolate traten gegenüber Ampicillin (gesamt 73%: Hund 100%, Katze 30%), Tetracyclin (13,5%), der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Co-trimoxazol, 11,5%) und Cephalothin (8%) auf (Abb. 6.1.3.1.1). Zusätzlich wurden 44,2% der Isolate für Cephalothin als intermediär eingestuft. Eine Resistenzrate von 6% konnte für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure festgestellt werden. Gegenüber Chloramphenicol und Gentamicin zeigten 4% bzw. 2% der Isolate MHK-Werte im resistenten Bereich. Für Enrofloxacin konnten 2 Isolate (4%) ermittelt werden, welche mit einem MHK-Wert von ≥ 16 mg/l deutlich von der normalverteilten Population abwichen.

Der erhebliche Unterschied der Resistenzraten für Ampicillin zwischen Hunde- und Katzenisolaten bei vergleichbarer Verteilung der MHK-Werte beruht darauf, dass zur Beurteilung der MHK-Werte für Hunde spezifische CLSI-Grenzwerte

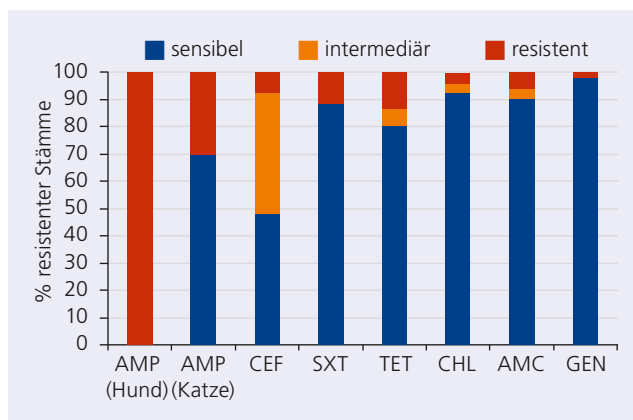


Abb. 6.1.3.1.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Gastrointestinaltrakt von Hunden (n=32) und Katzen (n=20), Deutschland 2009 und 2010

zur Verfügung standen (sensibel: $\leq 0,25$ mg/l, intermediär: 0,5 mg/l, resistent: ≥ 1 mg/l), die Beurteilung der Empfindlichkeit der Katzenisolate jedoch auf der Basis unspezifischer CLSI-Grenzwerte (sensibel: ≤ 8 mg/l, intermediär: 16 mg/l, resistent: ≥ 32 mg/l) erfolgte.

Für *E. coli* von Hund und Katze aus Infektionen des Gastrointestinaltraktes liegen repräsentative vergleichbare Daten aus der GERM-Vet Studie 2006/2007 vor. Dabei lagen 2006/2007 die Resistenzraten für Ampicillin (Hund 100%), Tetracyclin (14%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (13%), Cephalothin (8%), Chloramphenicol (4%) und Gentamicin (1% intermediäre Isolate, kein resistentes Isolat) auf vergleichbarem Niveau. Während sich die Resistenzrate gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (3%) im Vergleichszeitraum 2006/2007 geringfügig niedriger darstellte, war der Anteil gegenüber Ampicillin-resistenter Isolate der Katze deutlich niedriger (17%). Insgesamt wurden 2009/2010 jedoch nur halb so viele Isolate von Katzen untersucht.

➤ A. Lübke-Becker, L.H. Wieler
Reviewer: C. Kehrenberg

6.2 Pferd

6.2.1 Infektionen des Respirationstraktes/ Infektionen von Haut, Ohr und Maul

6.2.1.1. *Pseudomonas* spp.

Pseudomonas spp. sind Gram-negative opportunistische Krankheitserreger bei Mensch und Tier. Sie können – in der Regel als Sekundärerreger – neben Haut- und Wundinfektionen auch Infektionen des Urogenital- und des Respirationstraktes verursachen. Hervorzuheben ist die weit verbreitete Unempfindlichkeit von Pseudomonaden gegenüber einer Vielzahl von Wirkstoffen.

Trends der Resistenzentwicklung

Im Jahr 2011 wurden 22 Isolate von Pferden aus verschiedenen Indikationen untersucht und mit den Ergebnissen aus den Vorjahren (2009 n=31, 2010 n= 50) verglichen.

Innerhalb dieses gesamten Zeitraumes (Abb. 6.2.1.1.1 bis 6.2.1.1.3) wurden sehr hohe Resistenzraten für Amoxicillin/Clavulansäure (bis zu 97%), Chloramphenicol (bis zu 97%) und Cephalothin (bis zu 100%) ermittelt. Auch die Resistenzrate von Tetracyclinen ist von 2009 auf 2011 deutlich angestiegen (von 22% in 2009 auf 72% im Jahr 2011). Nur Gentamicin wies rückläufige Resistenzraten auf. Die MHK_{90} -Werte (Tab. 6.2.1.1.1) hingegen blieben, außer bei Cefotaxim (von 64 mg/l auf 16 mg/l) und Nalidixinsäure (von 128 mg/l auf 64 mg/l), stabil.

Allerdings wurden in 2011 zu wenige Isolate untersucht, sodass keine Rückschlüsse auf eine signifikante Veränderung der Resistenzraten möglich sind.

Tab. 6.2.1.1.1: Pferd – MHK_{90} -Werte von *Pseudomonas* spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-akzeptierten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)		
	2009	2010	2011
Ampicillin	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Cefoperazon	32	32	8
Cefotaxim	≥ 32	32	16
Cefquinom	16	8	8
Ceftiofur	64	64	32
Colistin	8	2	4
Florfenicol	256	256	256
Doxycyclin	32	32	32
Nalidixinsäure	128	≥ 128	64
Enrofloxacin	2	8	2
Trimethoprim	≥ 128	2	-
Cotrimoxazol	≥ 32	≥ 32	16
Tulathromycin	≥ 64	≥ 64	≥ 64

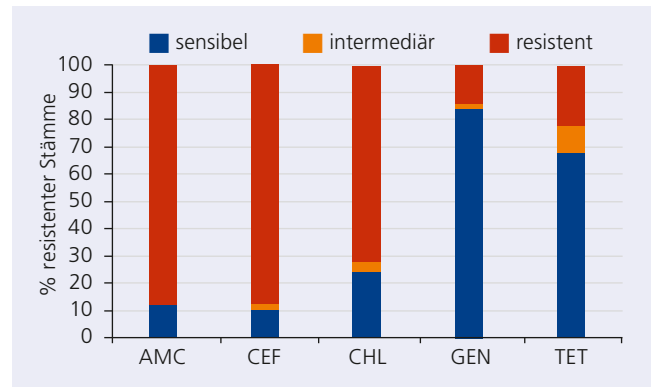


Abb. 6.2.1.1.1 Resistenzraten von *Pseudomonas* spp. vom Pferd (n=31), Deutschland 2009

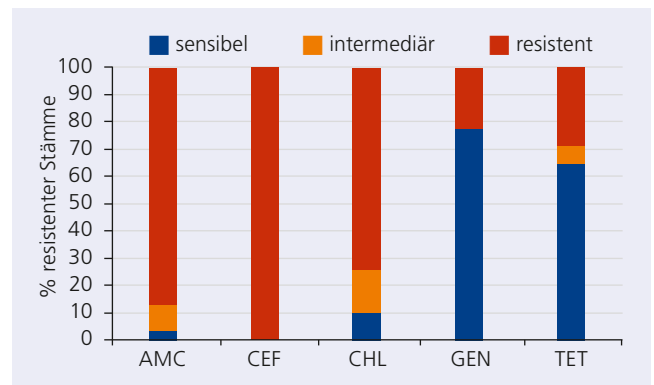


Abb. 6.2.1.1.2 Resistenzraten von *Pseudomonas* spp. vom Pferd (n=50), Deutschland 2010

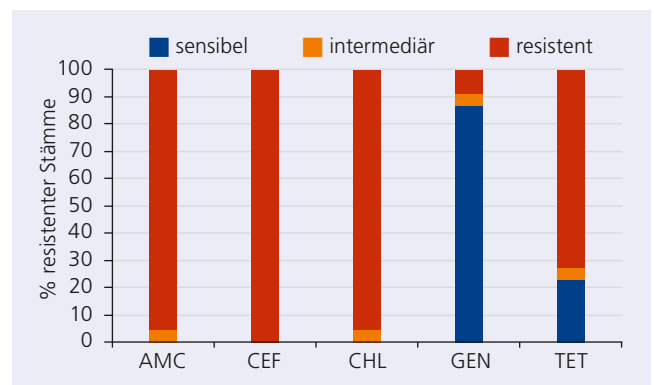


Abb. 6.2.1.1.3 Resistenzraten von *Pseudomonas* spp. vom Pferd (n=22), Deutschland 2011

Fazit

Wie erwartet lassen die Resistenzdaten der von Pferden isolierten *Pseudomonas*-spp.-Isolate auf eine Unwirksamkeit gegenüber eines Großteils der untersuchten Wirkstoffe schließen.

► K. Heidemanns
Reviewer: A. Römer

6.2.1.2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus ist ein weltweit verbreiteter, fakultativ pathogener Erreger. Bei Menschen und zahlreichen Tierarten gehört er zu den Besiedlern des oberen Respirationstraktes und der Haut. Er ist einer der wichtigsten Verursacher für Behandlungs-assoziierte Wundinfektionen in Pferdekliniken und kann vom Mensch auf das Tier und umgekehrt übertragen werden.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2011 wurden 36 Isolate von Pferden aus verschiedenen Indikationen untersucht (2009 n=36, 2010 n=38).

Die höchsten Resistenzraten wurden wie auch in den Studienjahren zuvor für Ampicillin und Penicillin ermittelt.

Gegenüber Erythromycin wiesen die untersuchten *S.-aureus*-Isolate im Gegensatz zu den Vorjahren 2009 und 2010 keine Resistenzen auf, wohingegen die Resistenzrate für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure mit den Jahren deutlich zunahm. Der auffällige Anstieg der Oxacillin-Resistenz von unter 20% (2009) auf 34,5% im Jahr 2011 könnte mit der zunehmenden Anzahl von MRSA-Fällen bei Pferden assoziiert sein (Abb. 6.2.1.2.1–6.2.1.2.3).

Bei den MHK_{90} -Werten ließen sich Anstiege der MHK -Werte bei den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation erkennen. Der Anstieg des MHK_{90} -Wertes für Enrofloxacin auf 4 mg/l sollte weiterhin beobachtet werden (Tab. 6.2.1.2.1).

Tab. 6.2.1.2.1 Pferd - MHK_{90} -Werte von *S. aureus* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)		
	2009	2010	2011
Cefoperazon	8	16	32
Cefotaxim	8	8	16
Cefquinom	2	2	4
Ceftiofur	4	8	8
Clindamycin	0,25	0,25	0,12
Enrofloxacin	0,25	0,12	4
Pirlimycin	1	1	0,5
Quinupristin/Dalfopristin	0,5	0,5	0,5
Spiramycin	8	8	4
Tulathromycin	16	8	8
Tilmicosin	2	2	2
Tylosin	1	2	2

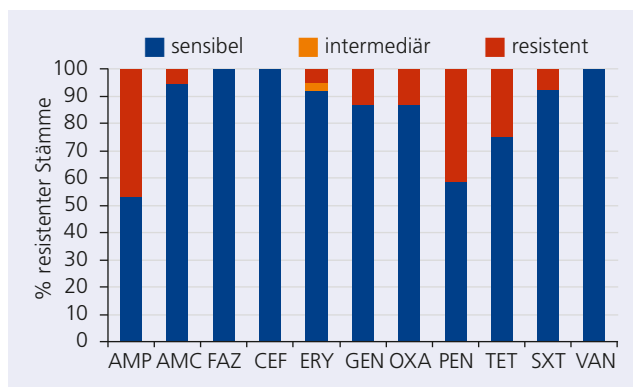


Abb. 6.2.1.2.1 Resistenzraten von *S. aureus* vom Pferd (n=36), Deutschland 2009

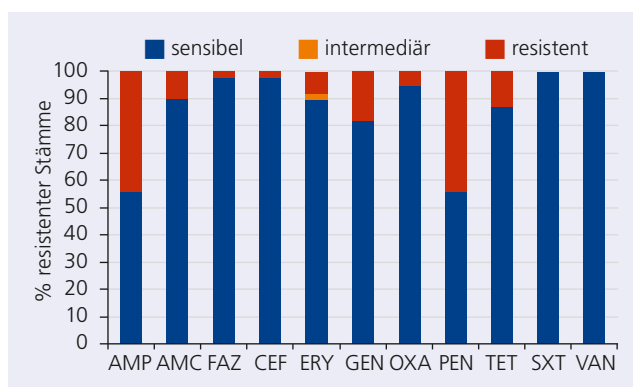


Abb. 6.2.1.2.2 Resistenzraten von *S. aureus* vom Pferd (n=38), Deutschland 2010

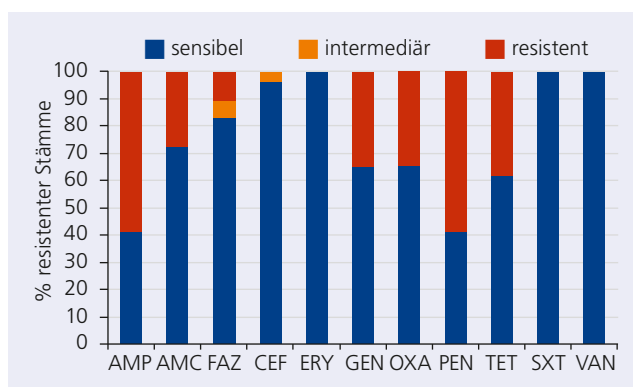


Abb. 6.2.1.2.3 Resistenzraten von *S. aureus* vom Pferd (n=36), Deutschland 2011

Fazit

S.-aureus-Isolate vom Pferd werden seit dem Studienjahr 2009 im Monitoring des BVL berücksichtigt. Innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes war ein deutlicher Anstieg der Resistenzraten für Penicilline, Gentamicin und Tetracyclin zu verzeichnen. Eine gute Wirksamkeit ist für die Makrolide, für Clindamycin und die Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zu erwarten.

► K. Heidemanns
Reviewer: A. Römer

6.2.2 Infektionen des Urogenitaltraktes

6.2.2.1 *Klebsiella* spp.

Klebsiella spp. werden regelmäßig aus Cervixtupfern von Stuten isoliert. Selbst klinisch inapparente Infektionen des Genitaltraktes können beim Pferd zur verminderten Futteraufnahme und zu Aborten führen.

Trends der Resistenzentwicklung

In den Studienjahren 2008 und 2009 wurden 14 bzw. 16 *Klebsiella*-spp.-Isolate aus dem Genitaltrakt von Stuten isoliert und aufgrund der geringen Isolatanzahlen gemeinsam ausgewertet. Wie erwartet wurden für Ampicillin und Penicillin G aufgrund der natürlichen Resistenz eine hohe Resistenzrate bzw. ein hoher MHK₉₀-Wert (77% bzw. MHK₉₀ ≥ 32mg/l) ermittelt. Für die Wirkstoffe Gentamicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wurde kein bzw. für Cephalothin, Amoxicillin/Clavulansäure, Chloramphenicol und Tetracyclin jeweils ein resistentes Isolat detektiert (Abb. 6.2.2.1.1).

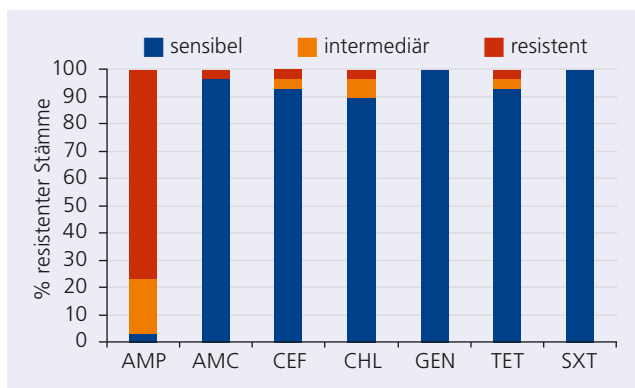


Abb. 6.2.2.1.1: Resistenzraten von *Klebsiella* spp. vom Pferd (n=30), Deutschland 2009

Die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin und die Cephalosporine lagen im niedrigen Bereich (Tab. 6.2.2.1.1).

Tab. 6.2.2.1.1: Pferd – MHK₉₀-Werte von *Klebsiella* spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)
	2008/2009
Apramycin	4
Cefoperazon	0,5
Cefotaxim	0,06
Cefquinom	0,06
Ceftiofur	0,5
Colistin	0,5
Doxycyclin	4
Enrofloxacin	0,12
Nalidixinsäure	4
Penicillin G	≥ 32
Florfenicol	8
Trimethoprim	1

Fazit

Bei *Klebsiella* spp. aus Infektionen des Genitaltraktes lassen die ermittelten Resistenzdaten auf eine gute Wirksamkeit für fast alle getesteten Wirkstoffe schließen.

➤ K. Heidemanns
Reviewer: A. Römer

Bewertung der Daten zur Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen: Klinische Grenzwerte versus epidemiologische Cut-off-Werte

In der öffentlichen Diskussion wird oftmals nicht zwischen einem Resistenzbegriff, der sich auf die Therapierbarkeit von Erkrankungen des Menschen bzw. des Tieres bezieht (klinische Resistenz) und der mikrobiologischen Resistenz, die dem vorbeugenden Verbraucherschutz dient, unterschieden. Hier sollen allgemeinverständlich die unterschiedlichen Begriffe zur Bewertung der Empfindlichkeit von Bakterien erläutert werden und – basierend auf vorhandenen Regelwerken – eine einheitliche Sprachregelung vorgeschlagen werden, um Missverständnisse zu vermeiden.

Resistenz beschreibt eine graduell variierende Unempfindlichkeit von Bakterien gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen (Antibiotika). Das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung liegt, je nach verwendetem Verfahren, in Form eines Hemmhofdurchmessers (HHD) in mm (Agardiffusion) oder in Form der minimalen Hemmkonzentration (MHK) in mg/l (Bouillon-Mikro- bzw. Makrodilution, Agardilution oder E-Test) vor.^{1–3}

Für die Beurteilung der Ergebnisse dieser Prüfung bedarf es Bewertungskriterien, die für die jeweilige Fragestellung konkretisieren, ob der Erreger gegenüber dem antimikrobiellen Wirkstoff als empfindlich oder als resistent zu betrachten ist. Zur Bewertung von HHD- und MHK-Werten ist prinzipiell zwischen den Begriffen „klinischer Grenzwert“ (Breakpoint) und dem vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing formulierten „epidemiologischen Cut-off-Wert“ (ECOFF) zu unterscheiden.^{1,4–6}

Klinische Grenzwerte

Humanmedizinische und veterinärspezifische klinische Grenzwerte dienen der Interpretation der Ergebnisse der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung von Mikroorganismen in Hinblick auf einen möglichen Therapieerfolg bei Anwendung der entsprechenden antimikrobiellen Wirkstoffe. Unter Verwendung klinischer Grenzwerte werden Infektionserreger als „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ beurteilt. Je nach Wirkstoff und Erreger kann die Kategorie „intermediär“ gegebenenfalls auch fehlen.^{4,7–9}

Sensibel

Die Klassifizierung „sensibel“ impliziert, dass eine von diesem Erreger verursachte Infektion unter Verwendung der zugelassenen Dosierung des entsprechenden Wirkstoffes mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgreich behandelt werden kann.¹

Intermediär

Die Klassifizierung „intermediär“ impliziert, dass die Behandlung einer von diesem Erreger verursachten Infektion erfolg-

reich sein kann, sofern eine ausreichende Konzentration des Wirkstoffes am Infektionsort erzielt wird oder eine höhere Dosierung verwendet werden kann.¹ Ein Erreger kann u.U. an leicht zugänglichen Infektlokalisationen (z.B. Harnwege) auch bei Verabreichung der Regeldosierung eliminiert werden, während der gleiche Erreger in schlechter zugänglichen Infektlokalisationen (z.B. Lungen, Meningen) u.U. auch bei Anwendung der höchst zugelassenen Dosierung nicht eliminiert werden kann. Die Kategorie stellt zudem eine Pufferzone dar, die verhindern soll, dass geringfügige, den Testsystemen inhärente technische Variationen zu gravierenden Unterschieden in der Interpretation der Testergebnisse führen.

Resistent

Die Klassifizierung „resistent“ bedeutet, dass die unter Verwendung der zugelassenen Höchstdosierung des entsprechenden Wirkstoffes am Infektionsort erreichbare Wirkstoffkonzentration nicht ausreicht, um den Erreger effizient in seinem Wachstum zu hemmen bzw. abzutöten.¹ Dementsprechend ist ein Behandlungserfolg mit diesem Wirkstoff eher unwahrscheinlich. Als „klinisch resistent“ klassifizierte Erreger verfügen häufig über spezielle Resistenzmechanismen.

Der behandelnde Arzt/Tierarzt kann bei Verwendung klinischer Grenzwerte zur Beurteilung des Antibiogramms abschätzen, welche antimikrobiell wirksamen Substanzen für die betreffende Erkrankung in Betracht kommen und welche nicht. Klinische Grenzwerte stellen somit eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Auswahl des im Einzelfall am besten geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffs dar.^{1,5,6}

Klinische Grenzwerte sind spezifisch für eine Kombination aus Wirkstoff–Infektionserreger–Infektionsort–Mensch bzw. Tierart. Die Erarbeitung klinischer Grenzwerte ist ein aufwendiger und vielschichtiger Prozess, bei dem u.a. die Dosierung des Wirkstoffes, dessen Applikationsart und -form, pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter, die am Infektionsort erreichbare Wirkstoffkonzentration sowie die MHK-Werte der zu bekämpfenden Erreger und die Ergebnisse klinischer Wirksamkeitsprüfungen Berücksichtigung finden müssen.^{1–3,6}

In der Humanmedizin finden zunehmend die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegten klinischen Grenzwerte Beachtung (www.eucast.org). Hierzu hat sich auf Initiative von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und des Robert Koch-Instituts (RKI) im Juni 2012 ein Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) gegründet. Ein wichtiges Ziel des NAK ist die flächendeckende Etablierung der klinischen EUCAST-Grenzwerte in allen auf dem Gebiet der Humanmedizin tätigen Laboren in Deutschland. Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Harmonisierung der Interpretation der Ergebnisse der In vitro-Empfindlichkeitsprüfung. Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungskriterien beruhen, sind nicht miteinander vergleichbar.¹⁻⁴

In der Veterinärmedizin werden wegen fehlender europäischer Bewertungskriterien sowohl in Monitoringstudien für tierpathogene Erreger (z.B. GERM-Vet, werkstoffspezifische Studien) als auch im Rahmen der Zulassung von veterinärmedizinisch genutzten Antibiotika zurzeit die vom amerikanischen Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publizierten klinischen Grenzwerte angewendet.⁹ Für den Bereich des Monitorings der Empfindlichkeit tierpathogener Erreger in Deutschland, das Hinweise zu Therapieoptionen für Tierärzte liefern soll, gibt es derzeit keine gesetzliche Verpflichtung, sich einheitlich an diese Grenzwerte zu halten. Für das Monitoring des Resistenzverhaltens bei Zoonoseerregern sollten zur Beurteilung humanmedizinische Grenzwerte Anwendung finden.

Epidemiologische Cut-Off Werte (ECOFFs)

Der ECOFF-Wert trennt auf der Grundlage von HDD- oder MHK-Werten eine natürliche, empfindliche Population „Wildtyp-Population“ von einer „Nicht-Wildtyp-Population“. Die „Wildtyp-Population“ umfasst die Population von Mikroorganismen mit den niedrigsten MHK-Werten bzw. den höchsten HDD-Werten, von der anzunehmen ist, dass sie über keinerlei erworbene bzw. durch Mutation entstandene Resistenzmechanismen verfügt. In der sogenannten „Nicht-Wildtyp-Population“ werden Mikroorganismen mit höheren MHK-Werten bzw. niedrigeren HDD-Werten zusammengefasst. Bei der „Nicht-Wildtyp-Population“ geht man davon aus, dass die Bakterien über erworbene bzw. durch Mutation entstandene Resistenzmechanismen verfügen.^{1,4} Diese Bakterienstämme werden auch als „mikrobiologisch resistent“ bezeichnet. Durch die Anwendung des ECOFFs können bereits frühzeitig Verschiebungen von MHK- oder HDD-Werten innerhalb einer Bakterienpopulation erkannt und somit wichtige Hinweise auf eine mögliche Resistenzentwicklung gewonnen werden. Es ist zu beachten, dass ECOFFs keine Aussagen zu möglichen Behandlungserfolgen erlauben.²⁻⁴ So sind Mikroorganismen aus der „Wildtyp-Population“ nicht automatisch klinisch empfindlich gegenüber einem bestimmten Wirkstoff. Andererseits sind Mikroorganismen aus der „Nicht-Wildtyp-Population“, die über Resistenzmechanismen verfügen, nicht automatisch klinisch resistent und damit bei Verwendung des betreffenden Wirkstoffs nicht behandelbar.

Die Richtlinie 2003/99/EG zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern verpflichtet die Mitgliedstaaten der EU u.a. dazu, vergleichbare Daten über das Auftreten von Antibiotikaresistenzen bei Zoonoseerregern von Tieren und von diesen stammenden Lebensmitteln zu erfassen. Hieraus ergibt sich, dass diese Daten auf epidemiologischer Basis bewertet werden müssen bzw. humanmedizinische Grenzwerte Anwendung finden. Diese Daten werden von den Mitgliedstaaten jährlich an die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) übermittelt und im Bericht zur Antibiotikaresistenz in der EU veröffentlicht. Die Durchführung des Antibiotikaresistenz-Monitorings im Rahmen der Richtlinie 2003/99/EG erfolgt entsprechend den Empfehlungen der EFSA^{10,11} und den darauf basierenden Vorgaben der Kommission zum Antibiotikaresistenz-Monitoring bei *Salmonella* und *Campylobacter* (Entscheidungen 2007/407 und 2007/516).^{12,13}

Die Zoonoseerreger stammen von gesunden Tieren und den von diesen gewonnenen Lebensmitteln, sodass sich die Empfehlungen zur Bewertung der Ergebnisse von den Empfehlungen beim Antibiotikaresistenz-Monitoring für Bakterien klinisch kranker Tiere grundsätzlich unterscheiden. Ziel des Zoonosen-Monitorings ist es, bei neuen antimikrobiellen Wirkstoffen frühzeitig Hinweise auf Resistenzmechanismen zu erhalten und bei etablierten Substanzen die Bakterienisolate, die nicht der „Wildtyp-Population“ zuzuordnen sind, zu erfassen.

Vergleich klinischer Grenzwerte und ECOFFs (Klinische und mikrobiologische Resistenz)

Das Ziel einer Untersuchung legt fest, welche Bewertungskriterien – klinische Grenzwerte oder ECOFFs – anzuwenden sind.^{2,3} Für Untersuchungen mit dem Ziel, eine Entscheidungshilfe für die Therapie zu geben, (z.B. bei der Untersuchung von Bakterien aus akuten Infektionsprozessen), ist die Anwendung klinischer Grenzwerte angeraten. Für Untersuchungen von Mikroorganismen ohne klinischen Kontext zur Erkennung von Veränderungen in der Resistenzentwicklung [z.B. Bakterien der physiologischen Flora (Kommensalen) oder Bakterien aus Lebensmitteln bzw. der Umwelt], ist die Anwendung von ECOFFs sinnvoll (Abb. 1).¹⁻⁶ Wenn man wissen möchte, welche Bedeutung diese Bakterien für die menschliche Gesundheit haben, empfiehlt sich auch hier die Verwendung klinischer Grenzwerte.

Neue Daten und Erkenntnisse können dazu führen, dass Grenzwerte verändert werden. Daher sollten immer die aktuell gültigen Grenzwerte zur Anwendung kommen.¹⁻³ In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die in einem Dokument zur Empfindlichkeitsbestimmung beschriebene Methodik der MHK- bzw. HDD-Bestimmung und die im gleichen Dokument gelisteten klinischen Grenzwerte bzw. ECOFFs eine Einheit darstellen. Die Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung gemäß einer Methodik (z.B. CLSI) und die Auswertung der Ergebnisse gemäß Interpretationskriterien aus einer anderen Durchführungsvorschrift (z.B. EUCAST, BSAC) ist nicht zulässig.¹⁻³

Klinische Grenzwerte und ECOFFs können sehr eng beieinander liegen oder sogar identisch sein. Es gibt aber auch

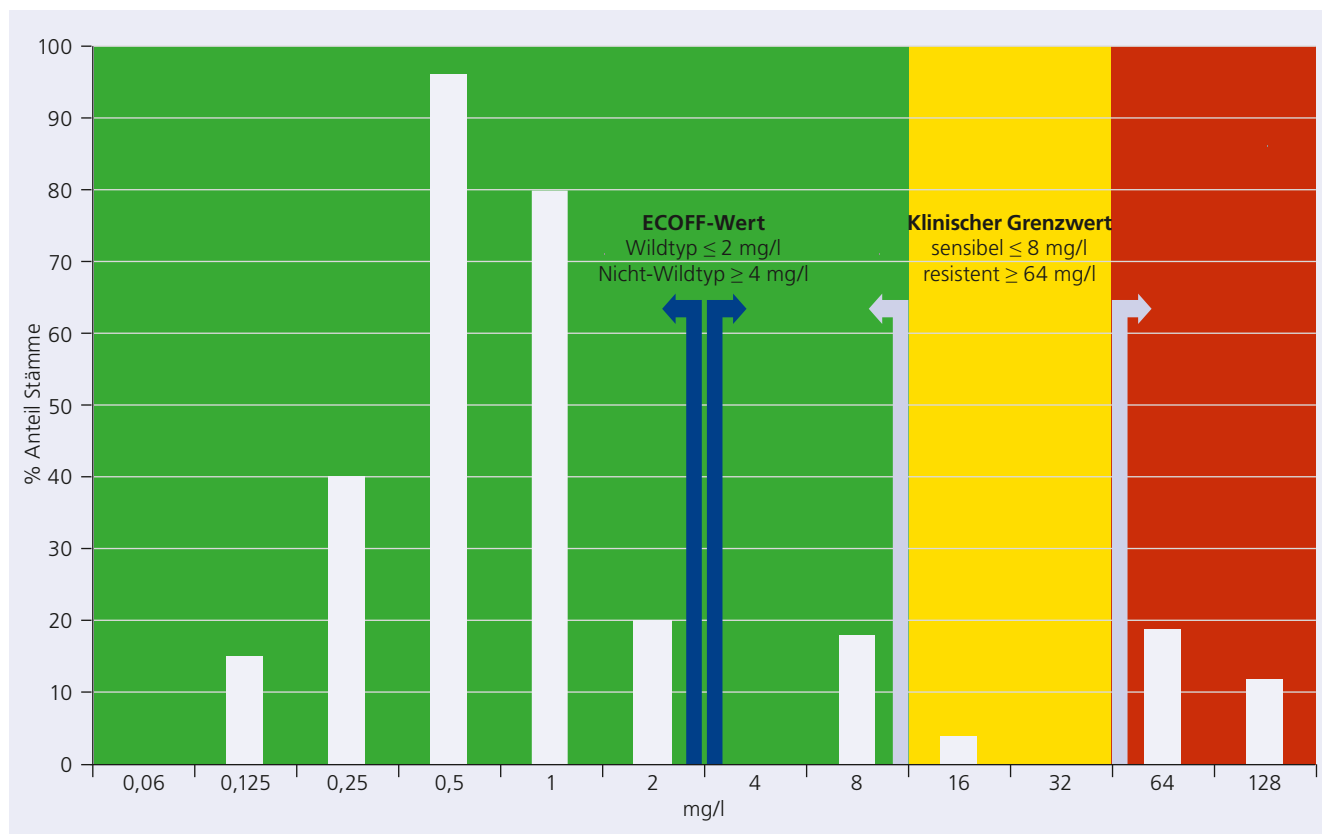


Abb. 1: Bewertung von Bakterienstämmen anhand der MHK-Werte gegenüber einem antimikrobiellen Wirkstoff unter Verwendung epidemiologischer Cut-off-Werte (ECOFF-Werte) und klinischer Grenzwerte

Beispiele, in denen beide Typen der Bewertungskriterien weit auseinander liegen.

Die GERMAP-Berichte umfassen bisher ausschließlich Daten zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei erkrankten Menschen und Tieren, die mit Hilfe von klinischen Grenzwerten beurteilt wurden.

► H. Kaspar, M. Kresken, B. Pfefferkorn, S. Schwarz, J. Wallmann
Reviewer: B. Wiedemann, A. Römer

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Generation, presentation and application of antimicrobial susceptibility test data for bacteria of animal origin: a report. CLSI document VET05-R. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2011.
2. Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, et al. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Vet Microbiol* 2010;141:1–4.
3. Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, et al. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:601–4.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values. Unter: <http://www.srga.org/EUCASTwt/eucastdefinitions.htm> (abgerufen am 01.11.2013)
5. Bywater R, Silley P, Simjee S. Antimicrobial breakpoints – definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol* 2006;118:158–9.

6. Simjee S, Silley P, Werling HO, Bywater R. Potential confusion regarding the term 'resistance'. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:228–9.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 23rd informational supplement. CLSI document M100-S23. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2013.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. CLSI document VET01-A4. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2013.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; 2nd informational supplement. CLSI document VET01-S2. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2013.
10. EFSA: Report of the Task Force on Zoonoses Data Collection including a proposal for a harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in *Salmonella* in fowl (*Gallus gallus*), turkeys and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C. coli* in broilers. *The EFSA Journal* 2007;96:1–46.
11. EFSA: Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals. *The EFSA Journal* 2008;141:1–44.
12. EFSA: The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2008. *ESFA Journal* 2010;8:1658, (S. 13)
13. EFSA: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010. *EFSA Journal* 2012;10:2598, (S. 11).

7 Demographische Daten und Datenquellen

7.1 Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin

Das Datenmaterial stammt zum Großteil aus prospektiven, multizentrischen Untersuchungen, die in dem Zeitraum von 1995 bis 2011 (z.T. auch 2012) in Deutschland durchgeführt wurden. Weiterhin wurden die Resistenzdaten der Nationalen Referenzzentren (NRZ) analysiert. Nachfolgend werden die betreffenden NRZ und wichtigsten Resistenz-Surveillance-Programme und Systeme in Deutschland vorgestellt.

Studien der PEG

Resistenzstudie

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) untersucht seit 1975 im Rahmen einer Längsschnittstudie die Resistenzsituation bei verschiedenen Bakterienarten im mitteleuropäischen Raum. Die Erhebungen werden seit 1995 alle drei Jahre, zuletzt im Zeitraum 2010/11, vorgenommen. An den Untersuchungen sind vorwiegend Laboratorien in Deutschland sowie einige Zentren in der Schweiz und Österreich beteiligt.

Ein Merkmal der Studie ist der hohe Qualitätsstandard, der u.a. dadurch gewährleistet wird, dass alle in einer Erhebungsperiode gesammelten Isolate unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika geprüft werden. Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse, da Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungsgrenzen beruhen, nur schwer miteinander vergleichbar sind. Eine weitere Verbesserung der Datenqualität wurde dadurch erreicht, dass im Rahmen der letzten Studie alle Stämme in einem Referenzlabor getestet wurden.

Die Ergebnisse der Studien stehen auf der Website der AG zur Verfügung (<http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten/>). Sie können dort u.a. über eine interaktive Datenbank abgefragt werden. Mit Hilfe dieser Ergebnisse können das jeweilige Ausmaß sowie zeitliche Schwankungen in der Resistenzlage dargestellt werden. Die Analyse der Daten soll Tendenzen in der Resistenzentwicklung aufzeigen und darüber hinaus zum Verständnis der jeweils vorherrschenden Mechanismen der Ausbreitung resistenter Bakterien beitragen.

Die letzte Studie wurde in der Form von vier Teilprojekten unter der Beteiligung von mehr als 50 Laboren durchgeführt. Insgesamt wurden ca. 8.500 Bakterienstämme und mehr als 500 *Candida*-Isolate aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich auf ihre Empfindlichkeit gegen Antinfektiva geprüft.

1. Projekt mit Isolaten aus dem Hospitalbereich (Teilprojekt H),
2. Projekt mit Isolaten aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich (Teilprojekt N),
3. Projekt mit *Candida*-Isolaten aus Blut u.a. sterilen Körperregionen (Teilprojekt C),
4. Projekt mit Gonokokken (Teilprojekt G)

Die Stämme der betreffenden Spezies, die im Rekrutierungszeitraum isoliert werden, werden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Damit soll vermieden werden, dass Stämme mit auffälligen Eigenschaften in der Studie überrepräsentiert sind. Allerdings werden von sehr häufig isolierten Bakterienarten, wie *Escherichia coli*, nicht die ersten aufeinander folgenden Isolate, sondern z.B. jedes zweite, dritte usw. Isolat in die Studie aufgenommen.

Als Methode der Empfindlichkeitsprüfung wird die Mikrodiffusion nach der Norm DIN EN ISO 20776-1 (früher DIN-Norm 58940) unter Verwendung industriell hergestellter Mikrodiffusionsplatten, die die Antibiotika in vakuumgetrockneter Form enthalten, verwendet. Um methodische Fehler erkennen und die Reproduzierbarkeit der MHK-Werte bestimmen zu können, werden Referenzstämme mit in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen.

Die Ergebnisse der Identifizierung und der Empfindlichkeitsprüfung (MHK-Werte) werden zusammen mit Informationen über die Art und Herkunft des Untersuchungsmaterials sowie Angaben über das Alter und das Geschlecht der Patienten auf Datenbögen dokumentiert und mit Hilfe des Statistikprogramms SAS ausgewertet.

Zur Einstufung der Bakterienisolate als „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ finden seit dem Jahr 2010 die jeweils aktuellen Spezies-spezifischen klinischen Bewertungsgrenzen („species-related clinical MIC breakpoints“) des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Berücksichtigung. Zuvor waren die Daten mit den damals gültigen Grenzwerten des DIN-Normenausschusses Medizin ausgewertet worden. Die Änderung von Grenzwerten hat zur Folge, dass die in diesem Bericht für die Jahre bis 2007 dargestellten Resistenzraten von den Angaben in den Berichten GERMAP 2008 und GERMAP 2010 abweichen können.

Projekt mit Isolaten aus dem Hospitalbereich (Teilprojekt H)

Das Protokoll entspricht dem früherer Resistenzhebungen, sodass die Ergebnisse ohne Einschränkungen miteinander vergleichbar sind. Die untersuchten Bakterienstämme stammen zu ca. 60–65% von Patienten auf Allgemeinstationen, ca. 25% von Patienten auf Intensivstationen und 10–15% von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Ergebnisse der

Erhebungen von 2007 und 2010 weisen aus, dass die Erreger überwiegend aus Wundmaterial (ca. 25%), Atemwegmaterial (20%), Harnwegmaterial (15–18%) und Blutkulturen (11–12%) angezüchtet wurden. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (56–58%). Das Durchschnittsalter (Median) der Patienten ist in den letzten Jahren gestiegen und betrug zuletzt 64 Jahre.

Projekt mit Isolaten aus dem niedergelassenen (ambulantem) Versorgungsbereich (Teilprojekt N)

Im Jahr 2010 wurde erstmals auch die Resistenzhäufigkeit bei verschiedenen bakteriellen Erregern, die aus dem ambulanten Versorgungsbereich an die mikrobiologischen Labore eingeschickt wurden, untersucht. Dies waren *Escherichia coli* (nur Urinisolate), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* (non CF-Isolate) sowie *Staphylococcus aureus* und Streptokokken. Mit den erhobenen Daten soll eine Grundlage für die Erfassung von Resistenzrends in den nächsten Jahren gelegt werden.

Weitergehende Information zu den Teilprojekten H und N sowie zu den übrigen Teilprojekten finden sich in den Abschlussberichten, die auf der Website der PEG zum kostenlosen Download zur Verfügung stehen. Die Finanzierung der Resistenzstudie erfolgt durch finanzielle Zuwendungen aus der pharmazeutischen Industrie sowie aus Eigenmitteln.

→ www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten/

Blutkulturstudie

Von der Arbeitsgemeinschaft sind seit 1983 vier Studien durchgeführt worden. In die vierte PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 wurden insgesamt 7.652 Erreger von 7.310 Sepsis-Episoden eingeschlossen. An der Studie waren 13 Labore aus Deutschland und ein Labor aus Österreich beteiligt. Dabei wurden alle ätiologisch bedeutsamen Isolate aus Blutkulturen als Non-Copy-Strains eingebracht. Bakterienarten, die als Teil der residenten Hautflora vorkommen (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken) und Kontaminanten sein können, wurden nur bei mehrfachem Nachweis berücksichtigt. Die Anzüchtung und Identifizierung der Bakterien erfolgte in jedem Institut mit den dort üblichen Labormethoden. Zur Ermittlung der Antibiotikaempfindlichkeit wurden die MHK-Daten der 11 Labore herangezogen, die mit industriell hergestellten, antibiotikahaltigen Mikrotitrationsplatten nach Vorgabe der Arbeitsgruppe gearbeitet hatten. Die verwendeten Grenzwerte entsprechen weitestgehend denen der PEG-Resistenzstudie. Die Ergebnisse wurden im Chemotherapie Journal publiziert (Becker A, Rosenthal E, Studiengruppe. Antibiotikaempfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007. Chemother J 2010;19:28-39).

GENARS

1999 haben die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), die PEG und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) die Einrichtung eines resistenzepidemiologischen Netzwerkes mit dem Namen German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS) gegründet und finanziell unterstützt. Von 2002 bis 2005 wurde das Projekt vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert und von Juli 2005 bis Ende 2006 durch das Robert Koch-

Institut geleitet. GENARS war ein über Deutschland verteiltes Netzwerk von medizinisch-mikrobiologischen Laboratorien an Universitätskliniken. GENARS wurde als eigenständiges Projekt 2006 beendet. Der Grundgedanke wird in einer hinsichtlich des Umfangs teilnehmender Laboratorien erweiterten Form in ARS (Antibiotika Resistenz Surveillance; s. unten) fortgeführt.

Ziele dieses Projektes waren die kontinuierliche Erfassung der Resistenzdaten aller Isolate aus dem gesamten Spektrum klinischen Materials aus der Laborroutine, die Messung der Antibiotikaresistenz durch Bestimmung der MHK, die Einsendung der (nicht interpretierten) tatsächlich ermittelten MHK-Werte (um Resistenzentwicklungen rechtzeitig erfassen zu können) und eine möglichst zeitnahe Auswertung. Da in der Routine klinisch mikrobiologischer Laboratorien den Isolaten aus unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien nicht immer die gleiche klinische Bedeutung zugemessen wird, gelangten nicht in jedem der Laboratorien alle isolierten Bakterien in die für das GENARS-Projekt vereinbarte Resistenzbestimmung. Die in GENARS zusammengeführten Resistenzdaten stammten aus Frankfurt, Hannover, Jena, Leipzig, Kiel, Köln und Ulm.

→ www.genars.de

EARS-Net

EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), früher EARSS, ist das von der Europäischen Union geförderte Netzwerk, das Daten der nationalen Surveillance-Systeme der EU-Mitgliedsstaaten zusammenführt und analysiert. Im Rahmen des EARS-Net werden Daten aus der Laborroutine über die Resistenzsituation von Blutkulturisolaten bei sieben „Indikator“-Bakterienspezies gegenüber bestimmten Antibiotika gesammelt: *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *P. aeruginosa*.

Im Jahr 2011 war Deutschland mit 19 mikrobiologischen Laboratorien, die 189 Krankenhäuser versorgen, am EARS-Net beteiligt. Als Methoden der Empfindlichkeitsprüfung kommen verschiedene Testverfahren gemäß der DIN-Norm oder den Richtlinien des CLSI zur Anwendung. Zur Qualitätssicherung werden Ringversuche durch das United Kingdom National External Quality Assurance Scheme (UK NEQAS) durchgeführt.

Die Koordination der nationalen Surveillance erfolgt durch das RKI.

→ www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx

ARS

Mit dem Surveillance-System ARS wurde am Robert Koch-Institut eine kontinuierliche laborgestützte Resistenz-Surveillance etabliert, die auf den organisatorischen Strukturen und methodischen Erfahrungen der Surveillance-Systeme EARS-Net und GENARS aufbaut, diese integriert und auf eine breitere Basis stellt. Das übergeordnete Ziel der Resistenz-Surveillance besteht in der Erfassung und Bereitstellung von Referenzdaten zur Resistenzlage in der stationären sowie in der ambulanten Versorgung.

Die Surveillance erstreckt sich auf alle klinisch relevanten bakteriellen Erreger aus allen Materialien. ARS basiert auf den Ergebnissen der Resistenzbestimmung im Rahmen der Routinediagnostik der teilnehmenden Laboratorien. Z. Zt. gehören 24 Labore zum Netzwerk. ARS macht keine Vorgaben zur klinischen Relevanz der Isolate und welche Verfahren zur Erregeridentifizierung bzw. zur Empfindlichkeitsprüfung (ISO-Norm 20776-1; DIN-Norm 58940, Richtlinien des amerikanischen Clinical Laboratory Standards Institute [CLSI]) einzusetzen sind. Es werden sowohl qualitative (SIR-Bewertungen) als auch quantitative Resistenzergebnisse (MHK-Werte) akzeptiert. Die meisten Labore verwenden für die SIR-Bewertungen inzwischen die EUCAST-Grenzwerte. Die Standardauswertungen basieren auf SIR-Bewertungen; dabei werden die Bewertungsergebnisse, die auf der Anwendung verschiedener Normen basieren, zusammengefasst. Die ARS-Labore nehmen im Rahmen von EARS-Net an den Ringversuchen des United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) zur externen Qualitätssicherung teil.

Im Jahr 2012 haben 16 Labore aktiv an ARS teilgenommen: sie haben Daten zu ca. 875.000 klinischen Proben aus 329 Krankenhäusern sowie zu ca. 372.000 klinischen Proben aus 5.950 Arztpraxen übermittelt. Resistenzergebnisse für die häufigsten bakteriellen Erreger in der ambulanten und stationären Versorgung sind über eine interaktive Datenbankabfrage öffentlich verfügbar.

ARS wurde von 2007 bis Mitte 2010 als Drittmittelprojekt vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert; seitdem wird es gemäß den Vorgaben der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie DART als kontinuierliche Aufgabe des RKI fortgeführt.

→ <https://ars.rki.de/>

SARI

SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) war Teil eines initial vom BMBF geförderten (2000 – 2006) Forschungsnetzwerkes zur Verbreitung von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern und wird nun am Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité – Universitätsmedizin Berlin weitergeführt. SARI konzentriert sich auf Intensivstationen d.h. Hochrisikobereiche, was den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzsituation in einem Krankenhaus anbelangt. Dabei werden monatlich zum einen Resistenzen der 13 häufigsten Erreger gegen ausgewählte Antibiotika erfasst (ohne „copy strains“), zum anderen der monatliche Antibiotikaverbrauch. Bei der halbjährlichen Auswertung und Feedback an die Teilnehmer werden nicht nur Resistenzraten, sondern auch Resistenzdichten (resistente Erreger/1.000 Patiententage als Maß für die burden of resistance) berechnet.

SARI umfasst derzeit Daten von 100 Intensivstationen in Deutschland (60 Stationen nehmen an SARI und 40 Stationen an SARI-light teil). Die Empfindlichkeitstestungen werden entweder entsprechend der DIN-Methode (D-Zentren) oder nach der Methode des CLSI (C-Zentren) durchgeführt.

→ <http://sari.eu-burden.info/>

ResiNet (*Helicobacter pylori*)

Bei ResiNet handelt es sich um eine bundesweite, multizentrische Surveillance-Studie zur prospektiven Erfassung und Analyse der antimikrobiellen Resistenzentwicklung und deren Risikofaktoren bei *Helicobacter pylori* in Deutschland. Die Studie wurde 2001 durch das Nationale Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* initiiert und wird seitdem kontinuierlich als eine der wesentlichen, durch das RKI geförderten Aufgaben des NRZ weitergeführt.

Die Ziele der Studie sind die Identifikation von Risikofaktoren für die Resistenzentwicklung bei *H. pylori*, die Identifizierung geeigneter Interventionsmaßnahmen, um die Resistenzentwicklung einzudämmen, sowie die Gewinnung einer belastbaren Datengrundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der *H.-pylori*-Infektion.

ResiNet ist eine prospektive Studie, bei der klinische (Krankheitsbild) und anamnestische Daten (u. a. soziodemographische Daten, Vorkrankheiten, vorausgegangene antimikrobielle Behandlungen im Zusammenhang mit *H.-pylori*- oder anderen Infektionen) anhand eines standardisierten Fragebogens in pseudonymisierter Form erhoben werden. Zusätzlich werden Magenbiopsien der Studienpatienten mikrobiologisch kultiviert und die Isolate mittels Etest® auf ihre Empfindlichkeit gegen die zur Therapie geeigneten Antiinfektiva untersucht.

Zurzeit sind bundesweit 11 mikrobiologische Zentren an ResiNet beteiligt. Jedem Zentrum sind durchschnittlich zwei bis drei Gastroenterologen angeschlossen. Diese rekrutieren in vorher festgelegten Studienwochen Patienten, die, eine medizinische Indikation vorausgesetzt, traskopiert und biopsiert werden. In den mikrobiologischen Zentren wird eine mikrobiologische Anzucht des Erregers mit anschließender Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Dazu verwenden alle Zentren einheitliche, standardisierte Methoden, identische Qualitätskontrollstämmen und zur jeweiligen Untersuchungswoche jeweils identische Nährmedien-Chargen.

Alle Daten, einschließlich der Ergebnisse der jeweiligen Empfindlichkeitstestung, werden an das NRZ für *Helicobacter pylori* übermittelt, dort zentral in einer Datenbank erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse werden auf der Website des NRZ allen interessierten Kreisen zur Verfügung gestellt. Die Studienergebnisse sind u. a. wesentliche Grundlagen bei der Erarbeitung nationaler Leitlinien zum klinischen Management der *H.-pylori*-Infektion.

→ www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html

G-TEST

G-TEST (German tigecycline evaluation surveillance trial) ist eine von der deutschen Tochter der Firma Wyeth (jetzt Pfizer) initiiertes Resistenz-Surveillance-Programm. Im Rahmen von drei deutschlandweiten Studien in den Jahren 2005, 2007 und 2009 wurden insgesamt mehr als 6.000 Bakterienisolate von ausgewählten aeroben Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienspezies, die vor sowie ein Jahr und drei Jahren nach der Markteinführung von Tigecyclin gesammelt wurden, auf ihre Empfindlichkeit gegen diesen Wirkstoff im Vergleich zu anderen Antibiotika untersucht. In die Untersuchungen wurden jeweils 15 Laboratorien für medizinische Mikrobiolo-

gie, die geographisch über Deutschland verteilt waren, eingebunden. Jedes Labor wurde gebeten, maximal 200 Isolate von hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbenen oder nosokomialen Infektionen in die Studie einzuschließen. Die Identifizierung der Erreger erfolgte mit Standardlabormethoden. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Die Bestimmung der MHK-Werte erfolgte mittels Mikrodilution entsprechend der DIN-ISO-Norm. Zur Bewertung der MHK-Werte wurden primär die vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte herangezogen.

Nationale Referenzzentren

Im Rahmen der Neustrukturierung der Infektionsepidemiologie in Deutschland werden seit 1995 sogenannte NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit berufen. Die Berufung erfolgt jeweils für eine dreijährige Periode in Abstimmung mit Vertretern des Robert Koch-Instituts (RKI), der Kommission Infektionsepidemiologie und den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Eine jeweils aktuelle Übersicht über die berufenen NRZ ist auf den Internetseiten des RKI zu finden.

→ www.rki.de

Für die Erstellung des vorliegenden Berichtes wurden Resistenzdaten aus folgenden NRZ herangezogen:

- Nationales Referenzzentrum für Gram-negative Krankenhausreger
→ <http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>
- Nationales Referenzzentrum für *Helicobacter pylori*
→ www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html
- Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
→ www.meningococcus.de
- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
→ <http://www.fz-borstel.de/cms/forschungszentrum/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien.html>
- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger
→ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellen/salmo_node.html
- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
→ http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Staphylokokken/staphylo_node.html
- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
→ www.streptococcus.de
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen
→ www.nrz-myk.de
(früher: www.nrz-mykosen.de)
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
→ www.nrz-hygiene.de

Allgemeiner Aufgabenkatalog (nicht alle Punkte sind für jedes NRZ zutreffend)

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren; Initiierung von Untersuchungen zur Qualitätssicherung
2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge
3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. von diagnostikspezifischen Referenzpräparaten, mit Ausnahme von Stämmen der ATCC (American Type Culture Collection) und DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)
4. Aufbau und koordinierende Pflege eines Netzwerkes diagnostischer Einrichtungen
5. Beratungstätigkeit für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit
6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der WHO einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen
7. In Abstimmung mit dem RKI Auswertung und Interpretation der Daten mit dem Ziel, die epidemiologische Situation möglichst repräsentativ für Deutschland zu beschreiben; Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillance-Projekten
8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchsfahren sowie umgehende Mitteilung an das RKI; Unterstützung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes und des RKI bei ergänzenden Untersuchungen im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen
9. Epidemiologische Analyse und Bewertung der Resistenz- und Virulenzentwicklung
10. Regelmäßige Berichterstattung sowie Beratung des RKI zu den entsprechenden Sachfragen und Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des RKI für Diagnostik,
11. Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

➤ M. Kresken, E. Straube, E. Meyer
Reviewer: M. Mielke

7.2 Resistenz-Surveillance-Studien in der Tiermedizin

System der Empfindlichkeitsprüfungen

Seit dem Jahr 2001 werden durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitoring (GERM-Vet) deutschlandweit pathogene Bakterien von akut erkrankten Lebensmittel liefernden Tieren auf ihr Empfindlichkeitsverhalten gegenüber ausgewählten antibakteriellen Wirkstoffen geprüft. Hinzu kommen seit dem Studienjahr 2006/2007 auch Isolate von erkrankten Heimtieren. Es werden in jährlichen Studien Daten erhoben, die geeignet sind, bereits frühzeitig Veränderungen der Empfindlichkeit bei Bakterien und die Ausbreitung von Resistenzen zu erkennen. Seit dem Jahr 2001 bzw. seit dem Jahr 2006 ist es damit möglich, in Deutschland umfassend für alle wichtigen Tierarten und die therapierelevanten bakteriellen Infektionserreger für zumindest 25 Indikationen auf umfassende und fundierte Resistenzdaten zurückzugreifen.

Untersuchungsdesign

Die Entscheidung, welche Bakterienspezies bei welcher klinischen Erkrankung erfasst werden, basiert vor allem auf der Bedeutung des Erregers am jeweiligen Krankheitsgeschehen. Die Einsendung der Bakterienisolate erfolgt nach einem detaillierten Stichprobenplan durch externe Institutionen (Veterinäruntersuchungsämter, Tiergesundheitsdienste der Länder, universitäre Einrichtungen, private veterinärmedizinische Labore). Bakterienstämme von Tieren, die in den letzten vier Wochen vor der Probenahme antibiotisch behandelt wurden, werden für die Untersuchungen nicht berücksichtigt. Damit die Prüfung von „Copy-Stämmen“ ausgeschlossen werden kann, werden jeweils maximal zwei Stämme der gleichen Bakterienspezies bzw. -gattung aus einer Tierherde in die Untersuchungen eingeschlossen. Die Überprüfung dieses Parameters erfolgt anhand von feststehenden Herdennummern. Der regionale Anteil an der Anzahl der zu untersuchenden Bakterienstämme pro Spezies/Gattung orientiert sich an den Tierbestandszahlen der einzelnen Länder. Zu den Bakterienstämmen werden u.a. epidemiologische Parameter wie Herdengröße, Nutzungsrichtung, Haltungsform, Tialter und Geschlecht erfasst, damit weitere wichtige Informationen für eine Bewertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung und Weiterverbreitung von Resistenzen zur Verfügung stehen.

Probenumfang

Die Genauigkeit, mit der der Anteil des Vorkommens einer neuen Resistenz in einer Bakterienpopulation geschätzt werden kann, hängt von der Häufigkeit des Vorkommens (Prävalenz) des Merkmales in der Bakterienpopulation ab. Wird für eine Resistenz eine Prävalenz von 10% als Mittelwert in der Population geschätzt und beträgt die Stichprobe $n=280$ Bakterienstämme, so liegt der tatsächliche Wert in 95 von 100 Fällen zwischen 7% und 13%. Mit diesem Stichprobenumfang ist es möglich, jährliche Veränderungen mit ausrei-

chender Sicherheit zu identifizieren. Mit dieser Stichprobengröße kann ein „kleiner“ Effekt mit ausreichender Teststärke identifiziert werden. Sofern weitere Einflussfaktoren bezüglich der Zielaussage zu berücksichtigen sind, ist der Stichprobenumfang entsprechend zu erhöhen. Soll nur einmalig die Resistenzsituation erfasst werden, kann eine kleinere Stichprobe gewählt werden. Da die Stichprobengröße auf die Aussagekraft der Ergebnisse einen entscheidenden Einfluss hat, werden die Berechnungen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und einer Teststärke von $1-\beta = 0,80$ durchgeführt.

Methode der Sensibilitätsprüfung

Die Empfindlichkeitsbestimmung der zu untersuchenden Bakterienstämme gegenüber den verschiedenen Antibiotika erfolgte mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode nach den Angaben des Dokuments M31-A3 des Approved Standard des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI, 2008).¹ Zur Herstellung des Inokulums wird Kationen-angereicherte Müller-Hinton-Bouillon verwendet. Zur Empfindlichkeitstestung von *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* wird 2% lysiertes Pferdeblut (Oxoid GmbH, Wesel) supplementiert. Die Inokulumdichte von $2-8 \times 10^5$ CFU/ml wird nach CLSI-Vorschrift eingestellt und regelmäßig durch Keimzahlbestimmungen überprüft. Als Testsysteme für die Empfindlichkeitsprüfungen werden industriell gefertigte Mikrotitrationsplatten (MCS Diagnostics, Sensititre, UK) benutzt, die die Wirkstoffe in vakuumgetrockneter Form enthalten. Die inokulierten Mikrotiterplatten werden 16–24 h aerob bei 34–38°C inkubiert und danach visuell abgelesen. Zur Qualitätssicherung werden die im CLSI-Dokument vorgeschriebenen Referenzstämme mitgeführt.

Insgesamt werden im GERM-Vet-Programm 22 Einzelwirkstoffe und 2 Wirkstoffkombinationen jeweils in 10 bzw. 12 Verdünnungsstufen pro untersuchtem Bakterienstamm getestet, wobei die Auswahl der Wirkstoffe unter Berücksichtigung human- und veterinärmedizinischer Therapieaspekte durchgeführt wird. Es werden aus Praktikabilitätsgründen stets alle Bakterienstämme gegen 24 Substanzen getestet, sodass es in Einzelfällen auch zur Prüfung von Wirkstoffen kommt, die für die jeweilige Bakterienspezies unter Umständen keine Bedeutung haben oder diese Bakterienspezies innerhalb klinisch erreichbarer Wirkstoffkonzentrationen gegenüber einem Wirkstoff intrinsisch resistent sind (z.B. Unwirksamkeit von Penicillin G oder Erythromycin gegenüber *E. coli*). Auch der Entzug der Zulassung für einen Wirkstoff (z.B. Verbot der Anwendung von Chloramphenicol bei Lebensmittel liefernden Tieren) wird nicht berücksichtigt.

Grenzwerte (breakpoints)

Die Einstufung der ermittelten MHK-Werte in die Kategorien „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ erfolgt durch klinische Grenzwerte, wie sie in den Dokumenten M31-A3 und M100-S18 angegeben sind. Das CLSI-Dokument M31-A3 war zum Zeitpunkt der Auswertung das einzige international anerkannte Dokument, das veterinärspezifische, klinische Grenzwerte beinhaltet, wobei hier der Hinweis notwendig

ist, dass die Mehrzahl dieser Grenzwerte, insbesondere aber für die älteren Antibiotika, aus dem humanmedizinischen Bereich übernommen worden sind. Die im CLSI-Dokument aufgeführten veterinärspezifischen Grenzwerte gelten ausschließlich für die angegebenen Bakterienspezies/Indikation/

Tierspezies-Kombinationen. Bei den Wirkstoffen, für die es im CLSI Dokument M31-A3 (CLSI, 2008¹) bzw. M100-S18 (CLSI, 2007²) keine festgelegten Grenzwerte gibt, wird auf eine Einstufung als „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ verzichtet (Tab. 7.2.1). Stattdessen werden zur Bewertung der

Tab. 7.2.1: Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, Testbereiche und Grenzwerte der im Veterinärtel geprüften Antibiotika

Antibiotikaklasse	Antibakterieller Wirkstoff	Abkürzung	Testbereich (mg/l)	Grenzwert resistent ab (mg/l)
Penicilline	Benzylpenicillin	PEN	0,015–32	≥ 0,25 ^a ≥ 4 ^b ≥ 16 ^c
Aminopenicilline	Ampicillin	AMP	0,03–64	≥ 32 ^d ≥ 0,5 ^a ≥ 8 ^b ≥ 16 ^c ≥ 1 ^e
β-Lactam/β-Lactamase-Inhibitoren	Amoxicillin/Clavulansäure (Verhältnis 2:1)	AMC	0,03/0,015–64/32	≥ 8/4 ^a ≥ 32/16 ^f
Isoxazolylpenicilline	Oxacillin + 2% NaCl	OXA	0,015–8	≥ 4 ^g ≥ 0,5 ^a
Cephalosporine	Cephalothin	CEF	0,06–128	≥ 32
	Cefazolin	CFZ	0,03–64	≥ 32
	Cefoperazon	CFP	0,06–32	
	Cefotaxim	CTX	0,015–32	
	Ceftiofur	XNL	0,03–64	≥ 8 ^{h,i,j}
	Cefquinom	CQN	0,015–32	
Tetracycline	Tetracyclin	TET	0,12–256	≥ 8 ^{b,h} ≥ 16 ^f ≥ 2 ⁱ
	Doxycyclin	DOX	0,06–128	
Makrolide	Erythromycin	ERY	0,015–32	≥ 8 ^{a,c} ≥ 1 ^b
	Spiramycin	SPI	0,06–128	
	Tilmicosin	TIL	0,06–128	≥ 32 ^k
	Tulathromycin	TUL	0,03–64	≥ 64 ^h
	Tylosintartrat	TYL	0,06–128	
Lincosamide	Pirlimycin	PIR	0,03–64	≥ 4 ^l
	Clindamycin	CLI	0,03–64	≥ 4 ^a
Aminoglycoside	Gentamicin	GEN	0,12–256	≥ 16 ^f ≥ 8 ^l
	Apramycin	APR	0,03–64	
	Spectinomycin	SPE	0,12–256	≥ 128 ^h
Phenicol	Florfenicol	FFN	0,12–256	≥ 8 ^{h,m}
	Chloramphenicol	CHL	0,5–256	≥ 16 ^b ≥ 32 ^f
Pleuromutiline	Tiamulin	TIA	0,03–64	≥ 32 ⁿ
(Fluor)chinolone	Enrofloxacin	ENR	0,008–16	≥ 2 ^{h,o}
	Nalidixinsäure	NAL	0,06–128	≥ 4 ^{a,d,r}
Glykopeptide	Vancomycin	VAN	0,015–32	≥ 32 ^{a,c}
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	TMT	0,06–128	≥ 16 ^a
Streptogramine	Quinupristin/Dalfopristin	Q/D	0,015–32	≥ 4 ^p
Polypeptide	Colistin	COL	0,03–16	
Sulfonamide	Sulfmethoxazol	SUL	0,5–1024	
Carbapeneme	Imipenem	IPM	0,06–128	≥ 16 ^p
Diaminopyrimidin/Sulfonamid-Kombinationen	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (1:19)	SXT	0,015/0,29–32/608	≥ 4/76 ^{a,d}

^a Gilt für (andere) *Staphylococcus* spp.; ^b Gilt für *Streptococcus* spp.; ^c Gilt für *Enterococcus* spp.; ^d Gilt für *Enterobacteriaceae*; ^e Gilt für *E. coli* (Hund); ^f Gilt für andere Bakterien; ^g Gilt für *S. aureus* und *S. (pseud)intermedius*; ^h Gilt für *M. haemolytica* und *P. multocida* (Rind); ⁱ Gilt für APP, *P. multocida* und *S. suis* (Schwein); ^j Gilt für *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *E. coli* (Mastitis); ^k Gilt für *M. haemolytica* (Rind), APP und *P. multocida* (Schwein); ^l Gilt für *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* (Hund und Pferd); ^m Gilt für APP, *P. multocida*, *B. bronchiseptica* und *S. suis* (Schwein); ⁿ Gilt für APP (Schwein); ^o Gilt für *P. multocida* und *E. coli* (Huhn und Pute); ^p humanmedizinischer Grenzwert; ^q Gilt für *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae* und *S. dysgalactiae* (Mastitis); ^r Gilt für andere Organismen beim Hund

Empfindlichkeit der Bakterien die aus der MHK-Verteilung der Population berechneten MHK_{50} - und MHK_{90} -Werte genutzt. Diese beiden Werte beschreiben, bei welchem MHK-Wert mindestens 50% bzw. 90% der untersuchten Population durch den entsprechenden Wirkstoff inhibiert werden.³

Für einige Wirkstoffe existieren nur Grenzwerte für den Hund. Soweit nicht anders im Text vermerkt, wurden diese auch für die Beurteilung feliner Isolate verwendet.

► H. Kaspar

Reviewer: J. Wallmann, R. Hauck

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. 3rd Edition. CLSI document M31-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA, 2008.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2007.
3. Schwarz, S., A. Böttner, H.M. Hafez, C. Kehrenberg, et al. Antimicrobial susceptibility testing of bacteria isolated from animals: methods for *in-vitro* susceptibility testing and their suitability with regard to the generation of the most useful data for therapeutic applications. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2003;116;353-61.

Danksagung

Wir möchten uns ganz besonders bei den Landesveterinäruntersuchungsämtern, den Tiergesundheitsdiensten der Länder, den privaten Laboren und den Universitätslaboren bedanken, die auf freiwilliger Basis und ohne jeglichen Kostenausgleich, durch die ausgesprochen konstruktive Kooperation die Ergebnisse unserer Arbeit erst ermöglichen.

Veterinärlabor Ankum	Ankum
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg	Arnsberg
Staatliches Tierärztliches Untersuchungsamt/Diagnostikzentrum	Aulendorf
LABOKLIN GmbH & CoKG	Bad Kissingen
Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (TLLV)	Bad Langensalza
Tierärztliche Hochschule Hannover, Außenstelle für Epidemiologie	Bakum
Landeslabor Berlin-Brandenburg	Berlin
LUA Sachsen, Veterinärmedizinische Diagnostik, Standort Chemnitz	Chemnitz
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe	Detmold
LVL Lebensmittel- und Veterinärlabor GmbH	Emstek
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)	Erlangen
Chemisches- und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart Fellbach	Fellbach
Landeslabor Brandenburg, Laborbereich Frankfurt/Oder	Frankfurt/Oder
Landesbetrieb Hessisches Landeslabor (LHL)	Gießen
Veterinärlabor Heidemark Mästerkreis GmbH	Haldensleben
LAVES Veterinärinstitut Hannover	Hannover
Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit	Hannover
Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (TLLV)	Jena
Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt ITL GmbH	Kiel
Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, Institut für Tierseuchendiagnostik	Koblenz
Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz, Institut für Lebensmittel tierischer Herkunft	Koblenz
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Rhein-Ruhr-Wupper	Krefeld
Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen	Leipzig
Vet Med-Labor, Institut für klinische Prüfung	Ludwigsburg
Ludwig-Maximilians-Universität, Tierärztliche Fakultät, Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen	München
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe	Münster
Landeslabor Schleswig-Holstein Lebensmittel-, Veterinär- und Umweltuntersuchungen	Neumünster
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)	Oberschleißheim
Veterinärinstitut Oldenburg, Niedersächsisches Landesamt f. Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	Oldenburg
Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.	Poing
Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei (LALLF) Mecklenburg-Vorpommern	Rostock
Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich 4 Veterinäruntersuchungen und -epidemiologie	Stendal

7.3 Antibiotikaverbrauchsdaten –

Methodik und Quellen

Methodik Mengenverbrauchsdaten Humanmedizin

Es gibt eine ganze Reihe von Quellen für Antibiotikaverbrauchsdaten in der Humanmedizin. Diese bieten sich jedoch in erster Linie für Marktforschungsfragen an. Verbrauchsdaten liegen hier in Absatzzahlen (z.B. Packungen) und/oder Umsatz (€) vor. Nur ausnahmsweise sind solche Daten für Versorgungsforschungsfragen verwendbar und die Daten als Mengenangaben verfügbar. Die entsprechenden Institute haben primär kommerzielle Interessen und bieten die Daten Pharmaherstellern bzw. –vertrieben und Marktforschungsinstitutionen an.

Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten (zwischen Krankenhausabteilungen, Krankenhäusern, Regionen, Nationen, etc.) müssen die Mengenangaben in der Regel in sogenannte Tagesdosen umgerechnet werden und auf einen Nenner (z.B. Pflagestage oder Krankenhausfälle) bezogen werden. Als Tagesdosen werden wiederum in der Regel sogenannte definierte Tagesdosen verwendet, meist als DDD bezeichnet (*defined daily doses*). Es ist des Weiteren erforderlich, die im Markt vorhandenen Präparate zu klassifizieren. Hier hilft als methodische Grundlage die „anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation“ (ATC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die auch für fast alle Substanzen DDDs definiert (www.whooc.no/atcddd).

Diese Klassifikation wurde für Analysen des deutschen ambulanten Arzneimittelmarktes erweitert, u.a. für bestimmte Substanzen oder deren Kombinationen, die ansonsten unberücksichtigt bleiben müssten, aber auch bezüglich der Tagesdosen von Arzneistoffen speziell für Kinder. DDDs nach ATC-WHO sind in erster Linie an den im ambulanten Setting üblicherweise verordneten Dosierungen orientiert. Mehrere Studien haben gezeigt, dass für den stationären Bereich die Verwendung von DDDs die tatsächliche Verbrauchsdichte um ~30% überschätzt. Eine offizielle Anpassung der DDDs an die im stationären Sektor üblichen Dosierungen wurde in den letzten Jahren nur sehr zögerlich und vereinzelt vorgenommen. Vielfach wird daher die Verbrauchsdichte im stationären Bereich mit empfohlenen Tagesdosen (*recommended daily doses*, RDD) oder sogar mit real verschriebenen Tagesdosen (*prescribed daily doses*, PDD) ausgedrückt.

Im ambulanten Bereich lässt sich die Antibiotikaverbrauchsdichte (synonym Verordnungsdichte) am besten mit DDD pro 1.000 (Versicherte oder Bevölkerung o.ä.) und Jahr oder besser Tag (DDD/1.000/Tag) ausdrücken; vereinzelt haben wir auch Verordnungszahlen verwendet im Sinne von Verordnungen pro 100 oder 1.000 Versicherte und Jahr. Für den Krankenhausbereich haben wir in der Regel DDD pro 100 Pflagestage (DDD/100) verwendet und an mehreren Stellen auch RDD pro 100 Pflagestage (RDD/100) aufgelistet. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der Nenner „Pflagestage“ (im Unterschied zu Fallzahlen als Nenner) sehr empfindlich auf Änderungen der Verweildauer reagiert; d.h. kürzere Verweildauern führen zu einem Anstieg der Verbrauchsdichte, der sich

bei einer Berechnung des Verbrauchs bezogen auf Fallzahlen nicht derartig darstellen lässt. Es gibt kaum Daten, die direkt Verordnungsraten (Antibiotikaverordnungen pro Patient und Zeiteinheit) ermittelt haben; meist handelt es sich um Apothekenabgabestatistiken – sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich, die dann umgerechnet werden.

Quellen Humanmedizin – ambulant

Ambulante Verordnungsdaten (zu den hier interessierenden rezeptpflichtigen Antibiotika) werden primär in den Apothekenrechenzentren erfasst und über ABDA (oder andere Dienstleister) aufbereitet zur Verfügung gestellt. ABDA Pharma-Daten-Service ist ein Unternehmensbereich der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, der sich mit der Entwicklung und Produktion von Arzneimitteldaten befasst (www.abdata.de). Zu den wichtigsten Instituten, die solche Primärdaten dann zu Marktforschungsanalysen verwenden und entsprechende Programme kommerziell anbieten, gehören IMS Health (www.imshealth.de) und Insight Health (www.insight-health.de).

GKV-Arzneimittelindex

Eine der wichtigsten Quellen für nicht-kommerzielle Anwendungen im ambulanten Bereich stellen die Versorgungsforschungsprojekte der Krankenkassen dar. Zu nennen ist hier das Projekt GKV-Arzneimittelindex. Dieses Projekt wird vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO, www.wido.de) im Auftrag der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Es untersucht seit 1980 den Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland mit dem Ziel verbesserter Transparenz und Wirtschaftlichkeit. Datengrundlage sind die Verordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung innerhalb eines Kalenderjahres, die in öffentlichen Apotheken eingelöst werden. Aus den kassenärztlichen Rezepten in der gesamten Bundesrepublik Deutschland wurde bis 2001 eine repräsentative Stichprobe gezogen; die so gewonnenen Daten werden mit Hilfe der Ausgaben-Statistiken der Gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnet. Ab 2001 stehen dem GKV-Arzneimittelindex alle Verordnungsdaten als Vollerhebung zur Verfügung, die dem Forschungsprojekt tiefergehende Analysen – beispielsweise auf der regionalen Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen – erlauben. Auf Initiative der Abteilung Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg und des WIdO wurde im Jahr 2003 erstmals eine Analyse des ambulanten Antibiotikaverbrauchs in Deutschland mit Diskussion regionaler Besonderheiten vorgelegt.

GKV-Arzneimittel-Schnellinformationssystem (GAmSi)

Das vom WIdO entwickelte Analysesystem (www.gamsi.de) ermöglicht eine monatliche Auswertung aller von den Apotheken bei den Krankenkassen auf Basis des § 300 SGB V eingereichter Arzneimittelrezepte. Alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen erhalten von den GKV-Spitzenverbänden monatlich einen regionalen Bericht. Die Daten liegen etwa acht Wochen nach Monatsende zur Auswertung vor. Somit können Kennzahlen für regionale Vergleichsmöglichkeiten gegeben werden.

Arzneiverordnungsreport

Seit 1985 berichtet der jährlich erscheinende „Arzneiverordnungs-Report“ (herausgegeben von U. Schwabe und D. Paffrath) über die vertragsärztlichen Arzneiverordnungen. Zahlreiche Experten aus Pharmakologie, Medizin und Ökonomie kommentieren das ärztliche Verordnungsverhalten. Primäres Ziel dieser Publikation ist eine verbesserte Markt- und Kostentransparenz. Wo immer möglich, werden Arzneimittel nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin beurteilt. Der Arzneiverordnungs-Report enthält jährlich ungefähr 50 arzneitherapeutische und vier marktbezogene Kapitel über die 3.000 führenden Präparate des deutschen Arzneimittelmarktes, auf die 96% aller Verordnungen entfallen. Das Projekt GKV-Arzneimittelindex im WIdO unterstützt dieses Standardwerk sowohl mit den Verordnungs- und Klassifikationsdaten als auch mit eigenen Beiträgen.

GEK-Arzneimittel-Report

Diese von der Gmünder ErsatzKasse (GEK) seit mehreren Jahren jährlich herausgegebene Broschüre wird vom Zentrum für Sozialpolitik Bremen bearbeitet und enthält Analysen zum Arzneimittelverbrauch der GEK-Versicherten (ca. 1,6 Mio.).

Arzneimittel-Atlas

Der vom Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) erstellte und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller finanzierte Arzneimittel-Atlas wird seit 2006 herausgegeben. Er analysiert Umsatzveränderungen für Arzneimittel, die für GKV-Versicherte verordnet worden sind.

ESAC/ESAC-Net

ESAC bedeutet „European Surveillance of Antimicrobial Consumption“. Dieses Projekt wurde mit EU-Fördermitteln 2001 gestartet, ist nach der dritten EU-Förderphase 2007–2010 inzwischen vom ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*, Stockholm) finanziert und dort als ESAC-Net angesiedelt. ESAC-Net sammelt nationale Daten zum Antibiotikaverbrauch und analysiert diese im europäischen Kontext. Über eine interaktive Datenbank können Antibiotikaverbrauchsdaten der teilnehmenden Länder auf der Basis der ATC-Klassifikation abgefragt werden. Ein entsprechender Datenbankzugang muss beantragt werden. Die Datenquellen sind insgesamt heterogen; in Ländern mit nicht-rezeptpflichtigen Antibiotika sind diese in den Analysen nicht enthalten. Vollständige oder repräsentative Krankenhausverbrauchsdaten sind nur aus wenigen Ländern verfügbar und entsprechend gelistet.

Quellen Humanmedizin – stationär

Zur Antibiotikaanwendungsdichte in deutschen Krankenhäusern liegen nur sehr wenige nicht-kommerzielle neuere Daten vor. Zur Verordnungsdichte pro Pflgetage liegt eine ältere Studie von Janknegt und Kollegen vor, in der Krankenhäuser unterschiedlicher Größe in den Niederlanden, Belgien und Nordrhein-Westfalen verglichen wurden. Die ermittelten Werte – entsprechend der damaligen ATC-WHO-Definition von Tagesdosen – lagen für die deutschen Kliniken bei 38 DDD/100 und waren damit höher als in den Niederlanden, jedoch niedriger als in Belgien (34 bzw. > 50 DDD/100). Eine im Jahr 1994 an vier südwestdeutschen Universitätskliniken durchgeführte

Erhebung zeigte bezüglich der Verordnung von antimikrobieller Therapie (inkl. Antimykotika und antivirale Substanzen) eine Tagesprävalenz von 33% in der Inneren Medizin, 28% in der Chirurgie und 40% in der Pädiatrie. Aus der 1997 durchgeführten NIDEP-Studie mit einer repräsentativen Klinikstichprobe ist bekannt, dass 17% der erfassten Krankenhauspatienten mit einem Antibiotikum behandelt wurden. Eine 2011 vom NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchgeführte nationale Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen (NI) und Antibiotika-Anwendung, die im Rahmen der durch das ECDC initiierten europäischen Prävalenzstudien durchgeführt wurde, betrug die Prävalenz der Antibiotika-Anwendung 25,5% in allen 132 teilnehmenden Krankenhäusern.

Neuere Daten für den gesamten Krankenhausbereich werden für Deutschland nach Infektionsschutzgesetz §4 und §23 durch das MABUSE-Netzwerk („*Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation*“) resp. dem ADKA-if-RKI-Projekt erhoben. Verbrauchsdaten ausschließlich für Intensivstationen werden im Projekt SARI („*Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care*“) erfasst.

MABUSE-Netzwerk/ADKA-if-RKI-Projekt

Das Netzwerk ist eine Initiative der Infektiologie Freiburg und geht auf frühere Studien an baden-württembergischen Universitätskliniken, später an nichtuniversitären Krankenhäusern im Südwesten zurück. Es folgten (teilweise mit Unterstützung des BMBF 2002–2008) eine weitere Studie an Universitätskliniken (INTERUNI-II) sowie Pilotstudien in Kooperation mit IMS Health (bzw. dem dazugehörigen Resort GPI Krankenhausforschung) mit Daten aus den Jahren 2003 und 2004. Diese Analysen repräsentieren 145 Kliniken mit 688 auswertbaren Stationen (2003) bzw. 184 Kliniken mit 843 auswertbaren Stationen (2004). Die Studie von 2004, deren Ergebnisse hier vergleichend zu Ergebnissen aus dem ADKA-if-RKI-Projekt veröffentlicht werden, ist bezüglich der Verteilung der beteiligten Krankenhäuser in der Tab. 7.3.1 genauer beschrieben. Insgesamt werden damit Daten für eine Grundgesamtheit von 19.319.623 Pflgetagen (entsprechend 2.748.162 Fällen) abgebildet. Das entspricht einer „Stichprobe“ in der Größenordnung von ca. 10% aller Pflgetage in (nicht-pädiatrischen, nicht-psychiatrischen) Akutkrankenhäusern. Es wurden nur Kliniken evaluiert, die für mindestens 10 Monate im Jahr 2004 vollständige Apothekenabgabe- wie auch administrative Daten liefern konnten.

Das MABUSE-Netzwerk arbeitet seit 2007 mit dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in einem Projekt an der prospektiven Erhebung von Krankenhausverbrauchsdaten (Quartalsdaten) zusammen (www.if-freiburg.de bzw. www.adka.de). Das sog. ADKA-if-Projekt ist im Jahre 2010 eine Kooperation mit dem Robert Koch-Institut eingegangen (ADKA-if-RKI-Projekt; www.antiinfektiva-surveillance.de). Erstmals konnten für 2011 insgesamt 75 Krankenhäuser mit 705 auswertbaren Stationen analysiert werden, die über das gesamte Jahr vollständige Apothekenabgabe- wie auch administrative Daten für Antibiotika lieferten. Für Antimykotika waren dies 66 Krankenhäuser mit 551 auswertbaren Stationen. Geplant ist, eine kontinuierliche nationale Krankenhaus-Antibiotika-Surveillance in etwa 150 bis 250 Krankenhäusern im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) zu etablieren.

Tabelle 7.3.1: Details der Krankenhäuser, die an der Studie von 2004 beteiligt waren (MABUSE-Netzwerk in Kooperation mit IMS-Health)

Region	Krankenhäuser (n)				Abteilungen bzw. Stationen (n)			
	gesamt	Bettengrößenklasse			gesamt	Art/Disziplin		Intensivstation
		< 400	400–800	> 800		Normalstation		
						nicht-operativ	operativ	
Ost	31	12	7	7+5 ^a	166	59	60	47
West	72	43	14	10+5 ^a	328	113	130	85
Süd	81	54	17	7+3 ^a	349	113	150	86
gesamt	184	109	38	24+13^a	843	285^b	340^c	218^d

^a Zahlen für Universitätskliniken separat; alle 13 Universitätskliniken waren in der Bettengrößenklasse > 800^b Inkl. 47 Abteilungen/Stationen für Hämatonkologie und 179 Abteilungen/Stationen für Allgemeine Innere Medizin^c Inkl. 180 Abteilungen/Stationen für Allgemeinchirurgie^d Inkl. 160 operative/interdisziplinäre Intensivstationen und 58 nicht-operative (konservative) Intensivstationen

Die Änderung des Infektionsschutzgesetzes, nachdem nun der Antibiotikaverbrauch zu erheben ist, sollte die Etablierung unterstützen. Die Anzahl beteiligter Abteilungen bzw. Stationen nach Art bzw. Disziplin sowie Bettenzahl aus dem ADKA-if-RKI-Projekt ist deutlich verschieden von der Krankenhauskohorte aus 2004 (siehe Tab. 7.3.2 u. 7.3.3). Für den vorliegenden Bericht wurden Krankenhäuser evaluiert, die für 2011 komplette Quartalsdaten zu Verbrauch (Antibiotika, Antimykotika) und Pflgetage liefern konnten.

SARI

SARI (www.antibiotika-sari.de) ist ein ursprünglich BMBF-geförderter Projekt (2000–2006), das in ausgewählten Krankenhäusern kontinuierlich (aggregierte Monatsdaten) Resistenz- und Antibiotika-Verbrauchsdaten auf Intensivstationen sammelt mit dem Ziel einer Verbesserung der Antibiotikaaanwendung und damit auch der Prävention und Kontrolle von nosokomialen Infektionen. Das Projekt startete im Februar 2000 mit 12 Intensivstationen. Inzwischen nehmen über 40 Stationen teil, die sich auf mehr als 20 deutsche Krankenhäuser verteilen und Daten über mindestens 6 Monate liefern, darunter 15 Intensivstationen unterschiedlicher Fachbereiche aus Universitätskliniken. Dieses Projekt soll mittelfristig mit dem ADKA-if-RKI-Projekt fusioniert werden (siehe oben).

Methodik und Quellen der Abgabemengendaten Veterinärmedizin

Gesellschaft für Konsumforschung (GfK)

Zur Schätzung der Verkaufsmengen der Veterinärantibiotika stand 2005 das „Veterinärpanel“ der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg zur Verfügung. Das dort verfügbare Veterinärpanel basierte auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte. Die Stichprobe versuchte, möglichst repräsentativ die bezogenen Tierarzneimittelmengen zu erfassen und rechnete diese dann auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hoch. Die Einzelwirkstoffe wurden zu Wirkstoffklassen zusammengeführt, damit kein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt möglich wurde. Nicht berücksichtigt wurden Antibiotikamengen, die beispielsweise über den Import an Garnelen oder Aquakulturfischen nach Deutschland gelangten und Verkäufe über die öffentlichen Apotheken. Auf der o.g. Verfahrensweise wurden Verkaufsmengen in der Tiermedizin von ca. 785 t Antibiotika für 2005 berichtet. Die ausführlichen Daten wurden in GERMAP 2008 publiziert.

Tierarzneimittelregister (TAR) – DIMDI-AMV

Erstmals waren 2011 in Deutschland pharmazeutische Unternehmer und Großhändler nach dem Arzneimittelgesetz

Tab. 7.3.2: Details der Krankenhäuser, die 2011 am ADKA-if-RKI-Projekt beteiligt waren (MABUSE-Netzwerk in Kooperation mit ADKA und RKI) und Verbrauchsdaten zu Antibiotika geliefert haben

Bettengrößen-Klasse	Abteilungen bzw. Stationen (n)				
	gesamt	Art/Disziplin			
		Normalstation		Intensivstation	
		nicht-operativ	Operativ	nicht-operativ	operativ
< 400	213	64	107	5	37
400–800	293	98	138	24	33
> 800	199	59	93	16	31
Gesamt	705	221	338	45	101

Tab. 7.3.3: Details der Krankenhäuser, die 2011 am ADKA-if-RKI-Projekt beteiligt waren (MABUSE-Netzwerk in Kooperation mit ADKA und RKI) und Verbrauchsdaten zu Antimykotika geliefert haben

Bettengrößen-Klasse	Abteilungen bzw. Stationen (n)				
	gesamt	Art/Disziplin			
		Normalstation		Intensivstation	
		nicht-operativ	Operativ	nicht-operativ	operativ
< 400	141	46	61	4	30
400–800	252	86	112	22	32
> 800	158	49	71	14	24
Gesamt	551	181	244	40	86

(AMG)³⁰ und der DIMDI-Arzneimittelverordnung (DIMDI-AMV)³¹ verpflichtet, die Abgabemengen von Tierarzneimitteln mit antimikrobiellen Wirkstoffen an das DIMDI zu melden, wodurch die Daten eine vollständige Erhebung darstellen. Die Daten werden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) ausgewertet, regional gegliedert erfasst und nach Möglichkeit im Folgejahr der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Die hier für das Jahr 2011³² und 2012³³ genannten Daten können nur einen Ausgangspunkt für die Entwicklung und Beurteilung der Antibiotikaabgabemengen für Tiere in Deutschland in den Folgejahren darstellen. Erst in den kommenden Jahren wird es möglich sein, Entwicklungstendenzen zu beschreiben.

European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)

Aus der Europäischen Union (EU) stehen für 2011 im Rahmen des European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption Projektes (ESVAC) erstmals Daten aus fast allen 25 Mitgliedsstaaten zur Verfügung.³⁴

Eine Vergleichbarkeit der Daten zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten soll erzielt werden, indem die Antibiotikaabgabemengen in Relation zur Tierpopulation (Daten aus Eurostat)³⁵ gesetzt werden. Hierzu wurde ein Korrekturfaktor [Population Korrektion Factor (PCU)] eingeführt, der sich aus der Anzahl der für das jeweilige Land gemeldeten sowie geschlachteten Tiere und dem geschätzten Gewicht der Tiere zum Behandlungszeitpunkt berechnet. Ein Vergleich der Daten bleibt u. a. dennoch schwierig, da Frankreich, Spanien, Irland und die Niederlande keine gesetzliche Verpflichtung zur Meldung der Antibiotikaabgabemengen implementiert haben.

Da die meisten antimikrobiellen Tierarzneimittel zum Einsatz bei mehreren Tierarten zugelassen sind, können aus den Daten keine Rückschlüsse auf den möglichen Einsatz der Antibiotika bei bestimmten Tierarten gezogen werden.

► K. de With, J. Wallmann

Reviewer: W.V. Kern, M. Kresken

1. Fricke U, Günther J, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand April 2008. Bonn 2008, CD-ROM.
2. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006;34:91–4.
3. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, et al. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect* 2006;64:231–7.
4. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:585–91.
5. Günther J, Kern WV, Nink K, et al. Solange sie noch wirken ... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/Universität Freiburg, 2003.
6. de With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, et al. Antibiotikaaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1987–92.
7. Schröder H, Nink K, Günther J, et al. Antibiotika: Solange sie noch wirken ... Revisited: 2001–2004. WIdO Bonn, 2005.
8. Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006;34:269–73.

9. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.
10. Janknegt R, Wijnands WJ, Caprasse M, Brandenburg W, et al. Antimicrobial drug use in hospitals in the Netherlands, Germany and Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:832–8.
11. Kern WV, Rose AD, Hay B, Muche R, et al. Antimicrobial expenditures and usage at four university hospitals. Baden-Württemberg Interuniversity Study Group. *Infection* 2001;29:127–37.
12. Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the first national prevalence study (NIDEP). *Infection* 1997;25:199–202.
13. Kern WV, de With K, Trautmann M, Kern P, et al. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002;30:262–6.
14. Kern WV, de With K, Gonnermann C, Strehl E, et al. Update on glycopeptide use in German university hospitals. *Infection* 2004;32:157–62.
15. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, Fellhauer M, et al. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001–2002. *Infection* 2005;33:333–9.
16. Kern WV, Steib-Bauert M, With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:900–1.
17. de With K, Bergner J, Bühner R, Dörje F, et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998–2000 (project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:213–8.
18. de With K, Bergner J, Bühner R, Dörje F, et al. Antibiotikaaanwendung an deutschen Hochschulkliniken (Projekt INTERUNI-II) – Ergebnisse für medizinische Kliniken unter Berücksichtigung von Intensivpflegestationen, onkologischen Stationen und sonstigen Pflegebereichen. *Med Klin* 2004;99:347–54.
19. de With K, Steib-Bauert M, Bergner J, Dörje F, et al. Antibiotikaaanwendung an chirurgischen Universitätskliniken (Projekt INTERUNI-II). *Krankenhauspharmazie* 2004;25:478–83.
20. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, Dörje F, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol* 2005;5:1.
21. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV, et al. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection* 2006;34:274–7.
22. de With K, Kern WV. Antibiotikaverbrauch in Klinik und Praxis. *Krankenhaushygiene Up2date* 2007;2:341–55.
23. de With K, Fellhauer M. Erhebung und Interpretation von -Antinfektiva-Verbrauchsdaten im Krankenhaus: Antibiotika-Surveillance als Aufgabe für den Krankenhausapotheker. *Krankenhauspharmazie* 2007;28:362–5.
24. Schweickert B, Kern WV, de With K, et al. Surveillance of antibiotic consumption: Clarification of the „definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to § 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG“. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56:903–12.
25. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive Care units (SARI). *Infection* 2003;31:208–15.
26. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006;34:303–9.
27. Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:1089–96.
28. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:619–24.
29. Meyer E, Schwab F. Das SARI-Projekt. *Krankenhaushygiene Up2date* 2008;3:61–72.
30. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 G v. der Verordnung vom 19. Oktober 2012 geändert worden ist (BGBl. I S. 2192).
31. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAAnz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
32. Wallmann J, Reimer I, Römer A, Bender A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2011. *Deutsches Tierärztebl* 2013;9:1230–4.
33. Wallmann J, Reimer I, Bender A, Römer A, Heberer T. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2012. *Deutsches Tierärztebl* 2014;2:184–6.
34. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011 (EMA/236501/2013): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp&mid=WC0b01ac0580153a00.
35. EUROSTAT: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/themes>.

7.4 Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland unter dem besonderen Aspekt nosokomialer Infektionen (2010)

In Deutschland wurden im Jahr 2010 rund 18 Millionen Menschen an ca. 142 Millionen Pflagetagen in 2.064 Krankenhäusern behandelt. Hinzu kommen medizinische Maßnahmen im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung und in anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens. Die dabei erfolgende Pflege und Behandlung ist mit einem je nach ihrer Art unterschiedlichen und durchaus nicht voll beherrschbaren Infektionsrisiko verbunden.

Nach der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Variante „Untergrenze der mittleren Bevölkerung“)¹ wird im Jahr 2030 gut ein Drittel (37%) der Einwohner in Deutschland 60 Jahre oder älter sein. Für die stationäre Krankenhausversorgung bedeutet dies, dass allein aufgrund der Alterung und dem damit assoziierten Krankheitsrisiko ein Anstieg der Krankenhaufälle zu erwarten ist. Nach vorliegenden Berechnungen könnte sich die Zahl der Krankenhaufälle – bei sinkender Gesamtbevölkerung – bis zum Jahr 2030 von derzeit ca. 18 Millionen Fällen auf 19,3 Millionen erhöhen. Dies wäre ein Anstieg um gut 7%. Bei gleichbleibender nosokomialer Infektionsrate wäre somit auch mit einem Anstieg der absoluten Zahl nosokomialer Infektionen zu rechnen.

Ein Teil der im Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen auftretenden Infektionen ist durch geeignete Präventionsmaßnahmen vermeidbar. Solche werden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) unter Einbeziehung weiterer Experten erarbeitet und zusammen mit ergänzenden hilfreichen Informationen vom RKI veröffentlicht (www.rki.de > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene). Die Dokumentation sinkender oder niedriger Infektions- und Resistenzraten hilft dabei, das Erreichen von Präventionszielen zu objektivieren (Bundesgesundheitsblatt 11/12 Band 55 2012).

In diesem Beitrag sollen wichtige Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung dargestellt werden, mit deren Hilfe Hochrechnungen (nachvollziehbare Abschätzungen) zum Umfang des Problems nosokomialer Infektionen in Deutschland möglich sind.

Zu den international bewährten und allgemein anerkannten Maßnahmen der Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen gehört wesentlich auch eine etablierte Surveillance. Mit diesem Ziel wurde die Erfassung und Bewertung von nosokomialen Infektionen und von Erregern mit speziellen Resistenzen einschließlich der Rückkopplung an die betroffenen Organisationseinheiten in Deutschland im Infektionsschutzgesetz (IfSG) gesetzlich verankert (§ 23 IfSG) und ein Nationales Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance nosokomialer Infektionen geschaffen (s. Weblinks am Ende des Beitrages). Von dort wird das auf freiwilliger Teilnahme basierende Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)

geleitet und koordiniert. Die freiwillige und gegenüber Dritten anonymisierte Teilnahme dient dabei der Gewährleistung einer hohen Datenqualität. Darüber hinaus wurde im Jahr 2011 eine repräsentative Punktprävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und zum Antibiotikagebrauch durchgeführt. Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen einsehbar („Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung“ 2011; Abschlussbericht). Bei der Lektüre ist zu bedenken, dass Daten aus Prävalenzerhebungen nicht unmittelbar mit Daten aus Inzidenzerhebungen in Beziehung zu setzen sind.

Von besonderer Bedeutung sind mehrfach gegen Antibiotika resistente Erreger, die sich im Krankenhaus ausbreiten und die mit der Verlegung von Patienten auch zwischen Krankenhäusern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens übertragen werden können. Im Falle von Infektionen mit diesen Erregern sind die antibiotischen Behandlungsalternativen deutlich eingeschränkt. Gegenwärtig besteht diese Problematik in Deutschland insbesondere bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) sowie - regional verschieden – bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), außerdem bei *Escherichia coli*- und *Klebsiella*-Stämmen mit β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL). Besondere Wachsamkeit beanspruchen Gram-negative Bakterien mit der Fähigkeit zur Carbapenemase-Bildung, aber auch multiresistente Stämme von *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. sowie die zunehmende Bedeutung von Infektionen mit toxinbildenden *Clostridium difficile*.

Aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen dem vom Einsatz eines Antibiotikums ausgehenden Selektionsdruck und der Häufigkeit entsprechend resistenter Erreger ist die systematische Erfassung und Bewertung von Isolaten mit bestimmten Resistenzen und Multiresistenzen gemäß § 23 IfSG auch eine bewährte Methode, um entsprechende Risikobereiche und Cluster bzw. Ausbrüche mit diesen Erregern zu erkennen.

Im Hinblick auf eine Einschätzung des Umfanges des Problems wird häufig nach konkretisierenden Daten, z.B. zur Zahl von Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen, der Zahl der dort behandelten Patienten und der durchgeführten Eingriffe sowie nach den dabei beobachteten nosokomialen Infektionen gefragt. Im Folgenden werden daher diesbezüglich hilfreiche Tabellen zu Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung sowie Hinweise auf das KISS-Erfassungssystem des NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen zusammengestellt (weitere Tabellen können unter: www.rki.de aufgerufen werden). Mit Hilfe des aufgeführten Algorithmus sind Hochrechnungen auf der Basis der jeweils aktuellen Zahlen möglich.²

Aufgrund der Mitte 2009 eingeführten Meldepflicht für MRSA-Nachweise aus Blutkulturen oder Liquor (§ 7 Absatz 1 Satz 1 IfSG) stehen nunmehr auch belastbare Zahlen zu diesem auf eine schwere Manifestationsform einer Infektion mit schwer behandelbaren Erregern hinweisenden Parameter zur Verfügung.

Tab. 7.4.1: Algorithmus zur Hochrechnung/Abschätzung nosokomialer Infektionen (NI) unter Rückgriff auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und des Statistischen Bundesamtes

		Datenquelle	Berechnungsformel	Beispiel
1	Patiententage in stationären Einrichtungen pro Jahr gesamt (A)	Statistisches Bundesamt, (Fachserie 12 Reihe 6.1.1, Tabellen 1.1 und 2.2.3)	In Datenquelle direkt verfügbar	für das Jahr 2010 A: 141.941.665
1.1	Patiententage in Intensivstationen pro Jahr (A₁)		In Datenquelle direkt verfügbar	für das Jahr 2010 A ₁ : 7.413.503
1.2	Patiententage in peripheren Stationen pro Jahr (A₂)	Zeilen 1 und 1.1 dieser Tabelle	A–A ₁	für das Jahr 2010 A ₂ : 134.528.162 (141.941.665–7.413.503)
2	Inzidenz device-assoziiierter nosokomialer Infektionen (B) (device-assoziierte NI-Rate pro Patiententag)	Referenzdaten von ITS-KISS und DEVICE-KISS über alle Stationen	Anzahl device-assoziiierter Infektionen/Anzahl Patiententage	für Harnwegsinfektionen und Infektionen der unteren Atemwege basierend auf Referenzdaten der Jahre 2006–2010 für primäre Sepsis basierend auf Referenzdaten der Jahre 2008–2010
2.1	Inzidenz nosokomialer Infektionen in Intensivstationen (B₁)			für Harnwegsinfektionen B ₁ : 0,001549 (10.014/ 6.464.496) Für Infektionen der unteren Atemwege B ₁ : 0,002489 (16.092/ 6.464.496) für primäre Sepsis B ₁ : 0,000847 (3.570/ 4.217.565)
2.2	Inzidenz nosokomialer Infektionen in peripheren Stationen (B₂)			für Harnwegsinfektionen B ₂ : 0,000815 (1.873/ 2.299.358)
3	Anzahl Harnwegskatheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen pro Jahr in Deutschland (gesamtes Krankenhaus)	Zeilen 1.1, 1.2, 2.1 und 2.2 dieser Tabelle	(A ₁ ×B ₁) + (A ₂ ×B ₂)	für Harnwegsinfektionen 121.124 (7.413.503 x 0,001549 + 134.528.162x0, 000815)

Allgemeine Hinweise

Eine Berechnung wie in Tabelle 7.4.1 vorgeschlagen kann primär nur für Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen vorgenommen werden. Die Daten aus ITS-KISS können als repräsentativ angenommen werden. Die Daten von peripheren Stationen (DEVICE-KISS) zu Beatmungs-assoziierten Pneumonien und Gefäßkatheter-assoziierten Sepsisfällen sind nicht im gleichen Maße stellvertretend für alle peripheren Stationen. Die Häufigkeit, mit der solche Infektionen pro 1.000 Patiententage dort auftreten, ist kaum übertragbar (hochzurechnen) auf Stationen mit geringeren Häufigkeiten von Beatmungen oder Gefäßkatheteranwendungen. Für die Gesamtzahl Beatmungs-assoziiierter Pneumonien und Gefäßkatheter-assoziiierter Sepsisfälle ist die Berechnung, wie in Tabelle 7.4.1 dargestellt, daher nicht geeignet.

Insgesamt gilt zu bedenken, dass die Referenzdaten des KISS, sofern nicht anders angegeben, in der Regel einen 5-Jahreszeitraum beinhalten (d.h. hier 2006–2010).

Wundinfektionen

Auch die Wundinfektionen können für das Jahr 2010 hochgerechnet werden: Die Wundinfektionsrate für das Jahr 2010, bestimmt aus den OP-KISS Referenzdaten der Jahre 2006–2010, betrug 1,6420 Wundinfektionen/100 Operationen. Diese Wundinfektionsrate bezieht sich auf 14.937.120

operative Prozeduren in Deutschland im Jahr 2010. Daraus resultieren schätzungsweise (hochgerechnet) 245.268 postoperative Wundinfektionen im Jahr 2010 in Deutschland. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Spektrum der in OP-KISS erfassten Operationen nicht identisch ist mit dem Spektrum der insgesamt durchgeführten Operationen.

MRSA Häufigkeit

Hochrechnungen für die MRSA-Häufigkeit sind wie folgt möglich: Krankenhauspatienten (Fallzahl) in Deutschland 2010: 18.032.903, Patiententage in Deutschland 2010: 141.941.665.

Bei einer durchschnittlichen MRSA-Krankenhausprävalenz von 0,982% (MRSA-Fälle/100 Patienten) im Jahr 2010 (Quelle MRSA-KISS; 40.955 MRSA-Fälle bei 4.171.014 Patienten) ergeben sich hochgerechnet 177.083 Patienten (Fälle) mit MRSA im Krankenhaus (Wiederaufnahmen zählen jeweils erneut).

Die MRSA-Inzidenzdichte nosokomialer Fälle betrug im Jahr 2010 0,21 MRSA/1.000 Patiententage (Quelle MRSA-KISS; 6.608 nosokomiale MRSA-Fälle während 31.011.609 Patiententagen). Daraus resultieren hochgerechnet 29.808 erstmals im Verlauf des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes im Sinne von MRSA-KISS als „nosokomial erworben“ eingestufte MRSA-Fälle im Jahr 2010. Es sei an dieser Stelle angemerkt,

dass es sich bei den in Deutschland bei Krankenhauspatienten bei Aufnahme oder später nosokomial nachgewiesenen MRSA nach wie vor zu über 95% um ha-MRSA handelt (Bericht des NRZ für Staphylokokken für das Jahr 2008).

Der Anteil der Infektionen unter den MRSA-Fällen war für das Jahr 2007 (letztmalig erhoben, s. nächster Absatz) in MRSA-KISS 26,4%; bei den nosokomial erstmalig nachgewiesenen MRSA-Fällen lag der Anteil der Patienten mit MRSA-Infektion bei 39%. Der höhere Anteil von MRSA-Nachweisen im Zusammenhang mit Infektionen bei den nosokomialen MRSA-Fällen ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass Abstriche im Verlauf des stationären Aufenthaltes im Allgemeinen nur bei Infektionsverdacht durchgeführt werden.

Nachweis von MRSA in Blutkulturen und Liquor

Zur Überwachung des Auftretens von invasiven MRSA-Infektionen ist seit dem 1.7.2009 gemäß der Verordnung zur Anpassung der Meldepflicht gemäß § 7 IfSG an die epidemiologische Lage der labordiagnostische Nachweis von MRSA aus Blutkulturen und Liquor meldepflichtig. Im Jahr 2010 wurden insgesamt 3.977 Fälle (98,8% Blutkulturen) übermittelt. Dies entspricht einer bundesweiten jährlichen Inzidenz von 4,9 Fällen/100.000 Einwohner. Die regionalen bundeslandbezogenen Inzidenzen der MRSA-Fälle liegen zwischen 1,1 und 8,3 Fällen pro 100.000 Einwohner/Jahr, wobei innerhalb der einzelnen Bundesländer deutliche Heterogenitäten erkennbar werden, wenn man die Inzidenzen auf Regierungsbezirksebene herunterbricht. Die Gründe für die regionalen Unterschiede sind vielfältig (z.B. Dichte und Typ von Krankenhäusern in einer bestimmten Region, Blutkultur-Entnahme-Frequenz) und können durch die erhobenen Surveillance-Daten alleine nicht erklärt werden. Abgesehen von Säuglingen unter einem Jahr steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter an, wobei Männer deutlich häufiger als Frauen betroffen sind. Das Durchschnittsalter liegt bei 71 Jahren, mehr als zwei Drittel (73,6%) sind > 65 Jahre alt. In der Altersgruppe < 15 Jahre weisen Säuglinge < 1 Jahr die höchsten Inzidenzen (1,5/100.000 Einwohner/Jahr) auf.

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 88,7% als Patienten stationär aufgenommen und 11,3% wurden im ambulanten Bereich medizinisch versorgt. Die übermittelten Daten erlauben keine Aussage darüber ob es sich um eine im Krankenhaus oder in einer anderen medizinischen Einrichtung oder im ambulanten Bereich erworbene Infektion handelt. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil der ambulant diagnostizierten Patienten im Vorfeld Kontakt mit einer medizinischen Einrichtung hatte (z.B. ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt, Betreuung in einer Dialyse-Einrichtung).

Die Daten aus der MRSA-Meldepflicht erlauben erstmals eine Abschätzung der bevölkerungsbezogenen Belastung durch schwere invasiv verlaufende MRSA-Infektionen. Mit MRSA-Bakteriämien als Indikator für die Gesamtbelastung aller MRSA-Infektionen im Krankenhaus können zukünftig Entwicklungen und Trends in Häufigkeit und Verteilung aufgezeigt werden.

Zum Verhältnis von MRSA-Nachweisen in Blutkulturen zu anderen MRSA-Infektionen auf Intensivstationen

Eine Unterscheidung in Infektionen und Kolonisationen wird im Submodul MRE-KISS in ITS-KISS seit 2009 nicht mehr vorgenommen. Daher stammen die letzten Daten hierzu aus den Referenzdaten der Jahre 2004–2008:

Insgesamt wurden 4.472 Infektionen mit MRSA angegeben, davon bei 844 Patienten mit MRSA positiver Blutkultur (462-mal im Rahmen einer primären Sepsis, 382-mal im Rahmen einer sekundären Sepsis). Daraus ergibt sich ein Verhältnis von 3.628 zu 844, oder 4,3 zu 1, oder anders ausgedrückt: auf eine positive MRSA-Blutkultur kommen im Mittel etwa 4 andere MRSA-Infektionen auf Intensivstationen.

Zusammenfassend ergeben sich für das Jahr 2010 basierend auf den oben angegebenen Hochrechnungen bei 18 Millionen vollstationären Krankenhausaufenthalten:

- ca. 121.000 Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen
- ca. 245.000 postoperative Wundinfektionen.

Die MRSA-Last in deutschen Krankenhäusern betrug im Jahr 2010 auf der Basis der o.g. Hochrechnungen ca. 177.000 Fälle (Kolonisation und Infektion; Wiederaufnahmen zählen jeweils erneut). Das Verhältnis von MRSA-Nachweisen in Blutkulturen zu anderen MRSA-Infektionen auf Intensivstationen betrug ca. 1:4.

Umfangreiche weiterführende Informationen, insbesondere ergänzendes statistisches Material zu Basisdaten in diesem Zusammenhang finden sich unter:

- www.rki.de
> Infektionsschutz > Krankenhaushygiene (dort:)
- www.destatis.de
- www.nrz-hygiene.de
> Surveillance
- <https://ars.rki.de/>

➤ C. Geffers, U. Bölt, B. Schweickert, M. Mielke

1. Demografischer Wandel in Deutschland, Heft 2 „Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige im Bund und in den Ländern“, Hrsg.: Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Aktuelle Ausgabe: November 2010.
2. Gastmeier P, Geffers C. Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006? Dtsch Med Wochenschr 2008;133:1111-5.

Basiskennzahlen der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland

Tab. 7.4.2: Stationäre Versorgung 1991 bis 2010
Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser differenziert nach Jahren und Ländern

Jahr/Land	Krankenhäuser			Patientenbewegung ¹⁾				
	insgesamt	aufgestellte Betten insgesamt		Fallzahl		Berechnungs-/Belegungstage	durchschnittliche	
		Anzahl	je 100 000 Einwohner ²⁾	Anzahl	je 100 000 Einwohner ²⁾		Verweildauer	Bettenauslastung
						in 1 000	in Tagen	in Prozent
1991	2.411	665.565	832	14.576.613	18.224	204.204	14,0	84,1
1992	2.381	646.995	803	14.974.845	18.581	198.769	13,3	83,9
1993	2.354	628.658	774	15.191.174	18.713	190.741	12,6	83,1
1994	2.337	618.176	759	15.497.702	19.034	186.049	12,0	82,5
1995	2.325	609.123	746	15.931.168	19.509	182.627	11,5	82,1
1996	2.269	593.743	725	16.165.019	19.739	175.247	10,8	80,6
1997	2.258	580.425	707	16.429.031	20.023	171.837	10,5	81,1
1998	2.263	571.629	697	16.847.477	20.538	171.802	10,2	82,3
1999	2.252	565.268	689	17.092.707	20.823	169.696	9,9	82,2
2000	2.242	559.651	681	17.262.929	21.004	167.789	9,7	81,9
2001	2.240	552.680	671	17.325.083	21.041	163.536	9,4	81,1
2002	2.221	547.284	664	17.432.272	21.135	159.937	9,2	80,1
2003	2.197	541.901	657	17.295.910	20.960	153.518	8,9	77,6
2004	2.166	531.333	644	16.801.649	20.365	146.746	8,7	75,5
2005	2.139	523.824	635	16.539.398	20.056	143.244	8,7	74,9
2006	2.104	510.767	620	16.832.883	20.437	142.251	8,5	76,3
2007	2.087	506.954	616	17.178.573	20.883	142.893	8,3	77,2
2008	2.083	503.360	613	17.519.579	21.334	142.535	8,1	77,4
2009	2.084	503.341	615	17.817.180	21.762	142.414	8,0	77,5
2010	2.064	502.749	615	18.032.903	22.057	141.942	7,9	77,4
davon (2010):								
Baden-Württemberg	289	58.045	540	2.022.271	18.815	16.040	7,9	75,7
Bayern	373	75.789	605	2.762.631	22.061	21.285	7,7	76,9
Berlin	79	19.782	574	755.185	21.909	5.897	7,8	81,7
Brandenburg	52	15.244	608	538.880	21.490	4.480	8,3	80,5
Bremen	14	5.224	791	202.161	30.610	1.482	7,3	77,7
Hamburg	47	11.897	668	448.176	25.178	3.605	8,0	83,0
Hessen	181	35.844	591	1.271.478	20.967	10.016	7,9	76,6
Mecklenburg-Vorpommern	39	10.454	635	407.018	24.723	3.034	7,5	79,5
Niedersachsen	198	41.978	530	1.591.130	20.076	12.433	7,8	81,1
Nordrhein-Westfalen	404	121.780	682	4.194.541	23.494	33.517	8,0	75,4
Rheinland-Pfalz	98	25.451	635	878.578	21.924	6.745	7,7	72,6
Saarland	24	6.548	642	259.106	25.403	2.050	7,9	85,8
Sachsen	80	26.383	635	978.892	23.555	7.730	7,9	80,3
Sachsen-Anhalt	50	16.527	705	594.250	25.343	4.599	7,7	76,2
Schleswig-Holstein	94	15.743	556	569.348	20.103	4.532	8,0	78,9
Thüringen	42	16.060	716	559.260	24.950	4.496	8,0	76,7
Veränderung zum Vorjahr (in %):								
Deutschland	-1,0	-0,1	0,0	1,2	1,4	-0,3	-1,5	-0,2
Baden-Württemberg	–	-0,7	-0,7	1,1	1,1	-0,4	-1,5	0,3
Bayern	-1,1	-0,1	-0,3	1,0	0,8	-0,2	-1,2	-0,1
Berlin	–	0,6	0,2	2,6	2,2	1,1	-1,5	0,5
Brandenburg	–	-0,2	0,2	0,3	0,7	-0,1	-0,4	0,1
Bremen	–	-0,5	-0,4	2,7	2,8	-0,7	-3,3	-0,2
Hamburg	-4,1	0,8	0,7	5,1	5,0	3,1	-1,8	2,3
Hessen	-0,5	0,9	0,9	1,6	1,5	-0,4	-1,9	-1,3
Mecklenburg-Vorpommern	–	-0,4	0,2	1,5	2,1	-0,8	-2,3	-0,4
Niedersachsen	–	0,8	0,9	1,4	1,6	-0,1	-1,5	-0,9
Nordrhein-Westfalen	-2,2	-0,4	-0,2	1,2	1,4	-0,6	-1,7	-0,1
Rheinland-Pfalz	–	-0,5	-0,2	0,2	0,5	-0,9	-1,0	-0,3
Saarland	-4,0	-2,1	-1,5	1,0	1,6	-0,9	-1,9	1,2
Sachsen	-2,4	-0,4	0,1	1,0	1,5	-0,3	-1,2	0,2
Sachsen-Anhalt	–	0,2	1,2	0,4	1,3	-0,5	-0,9	-0,7
Schleswig-Holstein	-1,1	0,5	0,5	0,9	0,9	-1,6	-2,4	-2,1
Thüringen	–	-0,1	0,6	0,2	0,9	-1,3	-1,5	-1,2

1) Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage einschließlich Stundenfälle, 2) Berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.3: Aufgestellte Betten, Nutzungsgrad, Berechnungs-/Belegungstage nach Fachabteilungen (einschließlich Intensivbetten)

Fachabteilungsbezeichnung	Fachabteilungen insgesamt ¹⁾	Aufgestellte Betten		Nutzungsgrad der Betten ²⁾		Berechnungs-/ Belegungstage ²⁾	
		insgesamt	darunter Intensivbetten	insgesamt	darunter Intensivbetten	insgesamt	darunter Intensivbehandlung
	Anzahl		In Prozent		Anzahl		
Fachabteilungen insgesamt ³⁾	8.447	502.749	24.974	77,4	81,3	141.941.665	7.413.503
davon:							
Allgemeine Fachabteilungen zusammen							
Augenheilkunde	323	4.872	2	64,4	121,0	1.145.735	883
Chirurgie	1.252	107.544	6.847	74,3	80,0	29.159.640	2.000.419
dar.: Gefäßchirurgie	246	7.761	444	74,4	80,4	2.107.374	130.281
Thoraxchirurgie	66	2.623	352	72,9	84,6	697.785	108.636
Unfallchirurgie	404	23.056	991	83,8	72,7	7.049.859	262.902
Viszeralchirurgie	169	8.582	789	73,0	84,8	2.287.988	244.098
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	925	35.228	287	59,6	63,2	7.659.547	66.247
dar.: Frauenheilkunde	536	12.208	117	52,8	67,0	2.350.756	28.619
Geburtshilfe	453	8.785	25	65,8	111,9	2.109.031	10.213
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	730	11.128	135	63,4	75,5	2.574.031	37.185
Haut- und Geschlechtskrankheiten	116	4.744	4	77,6	59,2	1.343.733	864
Herzchirurgie	70	4.446	1.234	84,0	84,8	1.363.732	381.778
dar.: Thoraxchirurgie	5	140	54	90,1	91,7	46.059	18.073
Innere Medizin	1.299	154.213	9.171	79,4	83,6	44.673.248	2.800.060
dar.: Angiologie	32	862	22	73,0	88,3	229.736	7.090
Endokrinologie	30	989	16	77,1	96,4	278.373	5.631
Gastroenterologie	226	13.133	435	79,7	77,8	3.820.961	123.531
Hämatologie und internistische Onkologie	153	7.376	251	83,4	69,7	2.244.222	63.864
Kardiologie	280	20.532	2.269	87,4	87,4	6.551.280	723.734
Nephrologie	114	3.666	221	83,3	78,8	1.115.038	63.580
Pneumologie	106	6.616	460	82,1	82,7	1.982.550	138.779
Rheumatologie	64	2.426	5	71,9	52,7	636.450	962
Geriatrie	226	12.128	90	90,6	74,4	4.011.692	24.448
Kinderchirurgie	80	1.941	131	59,2	63,9	419.592	30.563
Kinderheilkunde	363	19.297	2.630	66,3	75,9	4.670.683	728.574
dar.: Kinderkardiologie	30	573	135	68,4	75,8	142.976	37.363
Neonatologie	150	2.465	855	79,7	84,2	717.173	262.649
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	194	2.191	45	63,3	81,4	506.461	13.370
Neurochirurgie	177	7.000	858	80,4	87,1	2.053.715	272.861
Neurologie	410	22.098	1.551	84,5	89,6	6.815.229	507.118
Nuklearmedizin	112	921	2	54,0	82,7	181.653	604
Orthopädie	420	24.018	504	72,5	66,9	6.352.031	123.079
dar.: Rheumatologie	18	650	16	65,6	71,6	155.609	4.181
Plastische Chirurgie	131	1.943	63	65,5	83,5	464.615	19.198
Strahlentherapie	162	3.154	2	68,7	112,5	790.784	821
Urologie	513	15.002	400	72,6	74,6	3.972.702	108.845
Sonstige Fachbereiche/ Allgemeinbetten	216	4.086	996	72,9	79,9	1.087.542	290.289
Psychiatrische Fachabteilungen zusammen							
davon:							
Kinder-/Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	137	5.460	–	91,7	–	1.826.587	1
Psychiatrie und Psychotherapie	412	54.035	22	93,3	78,4	18.401.734	6.293
dar.: Sucht	97	4.552	–	86,1	–	1.430.905	3
Psychotherapeutische Medizin	179	7.300	–	92,6	–	2.466.979	3

¹⁾ Mehrfachnennungen bzw. Doppelzählungen möglich. Wenn ein Krankenhaus über mehrere Schwerpunkte innerhalb eines Fachgebiets verfügt, wird das Fachgebiet nur einmal gezählt. Die Summe der Schwerpunkte muss somit nicht mit der Angabe beim Fachgebiet übereinstimmen.

²⁾ Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage enthalten ab 2002 Stundenfälle. Dies hat auch Auswirkungen auf die Kennziffern, die auf Basis dieser beiden Maßzahlen ermittelt werden.

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.4: Behandlungsformen in Krankenhäusern

Jahr	Behandlungsfälle ¹⁾				Ambulante Operationen
	vollstationär	teilstationär	vorstationär	nachstationär	
	Anzahl				
2002	17.432.272	376.473	1.169.529	747.206	575.613
2003	17.295.910	502.470	1.417.411	755.096	724.310
2004	16.801.649	511.137	1.670.652	661.274	1.160.573
2005	16.539.398	527.213	1.965.027	654.277	1.371.708
2006	16.832.883	623.657	2.266.670	703.488	1.513.716
2007	17.178.573	675.082	2.714.169	781.197	1.638.911
2008	17.519.579	702.649	2.991.986	820.371	1.758.305
2009	17.817.180	667.093	3.298.544	875.259	1.813.727
2010	18.032.903	673.080	3.510.861	905.602	1.854.125

¹⁾ Vor Inkrafttreten der 1. Novellierung der KHStatV wurde lediglich die Anzahl der aus teilstationärer Behandlung entlassenen Patientinnen und Patienten erhoben.
Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.5: Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser, differenziert nach Größenklassen und Art des Trägers 2010

Bettengrößenklasse/Art des Trägers	Krankenhäuser insgesamt	Aufgestellte Betten	Aufgestellte Betten je 100 000 Einwohner
	Anzahl		
Krankenhäuser insgesamt	2.064	502.749	615
KH mit 0 Betten ¹⁾	61	–	–
KH 1 bis 49 Betten	372	7.490	9
KH mit 50 bis 99 Betten	274	20.026	24
KH mit 100 bis 149 Betten	268	32.736	40
KH mit 150 bis 199 Betten	200	34.501	42
KH mit 200 bis 299 Betten	302	73.626	90
KH mit 300 bis 399 Betten	204	69.948	86
KH mit 400 bis 499 Betten	142	63.283	77
KH mit 500 bis 599 Betten	82	44.643	55
KH mit 600 bis 799 Betten	69	46.802	57
KH mit 800 und mehr Betten	90	109.694	134
Öffentliche Krankenhäuser	630	244.254	299
in privatrechtlicher Form	368	138.535	169
in öffentlich-rechtlicher Form	262	105.719	129
rechtlich unselbstständig	119	38.766	47
rechtlich selbstständig	143	66.953	82
Freigemeinnützige Krankenhäuser	755	173.457	212
Private Krankenhäuser	679	85.038	104

¹⁾ Reine Tages- oder Nachtkliniken mit ausschließlich teilstationärer Versorgung
Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.6: Allgemeine Krankenhäuser nach Größenklassen 2010

Allgemeine Krankenhäuser	Insgesamt 1.758	Betten 462.457
unter 100 Betten	543	22.631
100 bis < 200 Betten	406	58.723
200 bis < 500 Betten	572	182.900
500 bis < 800 Betten	148	89.585
800 und mehr Betten	89	108.618

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.7: Alters- und Geschlechtsverteilung der vollstationär behandelten Patienten in Deutschland (2001–2010)
Kennzahlen der Patienten im Überblick

Gegenstand der Nachweisung	Berichtsjahr									
	2010	2009	2008 ^a	2007 ^a	2006 ^a	2005 ^a	2004 ^a	2003	2002	2001
	Anzahl									
Behandlungsfälle insgesamt^b	18.489.998	18.231.569	17.937.101	17.568.576	17.142.476	17.033.775	17.233.624	17.313.222	17.398.538	17.259.596
- Männer	8.705.679	8.569.023	8.392.426	8.188.483	7.995.913	7.923.621	7.968.271	7.907.222	7.899.301	7.813.749
- Frauen	9.784.155	9.662.423	9.544.617	9.379.967	9.146.276	9.110.081	9.265.287	9.405.898	9.498.237	9.445.553
Behandlungsfälle ohne Personen mit ausländischem/ unbekanntem Wohnort, unbekanntem Geschlecht und Alter	18.412.117	18.161.404	17.869.372	17.497.527	17.078.512	16.970.819	17.159.213	17.244.171	17.331.212	17.183.495
- Männer	8.662.490	8.530.096	8.354.296	8.149.525	7.960.327	7.889.241	7.929.456	7.871.052	7.864.291	7.774.416
- Frauen	9.749.627	9.631.308	9.515.076	9.348.002	9.118.185	9.081.578	9.229.757	9.373.119	9.466.921	9.409.079
Behandlungsfälle je 100.000 Einwohner^e	22.520	22.182	21.760	21.270	20.735	20.580	20.799	20.897	21.012	20.869
- Männer	21.602	21.254	20.762	20.228	19.744	19.553	19.652	19.507	19.509	19.332
- Frauen	23.404	23.074	22.719	22.270	21.685	21.564	21.897	22.226	22.448	22.336
Behandlungsfälle je 100 000 Einwohner (standardisiert)^{c, e}	20.684	20.513	20.291	20.003	19.651	19.629	19.962	20.030	20.256	20.230
- Männer	18.618	18.496	18.263	17.990	17.753	17.744	17.992	17.859	17.977	18.066
- Frauen	22.287	22.082	21.883	21.589	21.144	21.122	21.549	21.821	22.100	22.057
Durchschnittsalter der Patienten (in Jahren)^d	53,8	53,6	53,2	52,8	52,5	52,1	51,9	52,7	52,3	51,8
- Männer	53,1	52,4	52,4	52,0	51,6	51,2	51,0	51,9	51,3	50,8
- Frauen	54,3	54,2	53,9	53,5	53,2	52,9	52,7	53,5	53,1	52,7
Altersspezifische Rate je 100.000 Einwohner^e										
- unter 15 Jahre	16.171	15.867	16.052	15.810	15.427	15.284	14.678	11.386	11.416	11.559
- 15 bis unter 45 Jahre	13.395	13.197	12.891	12.634	12.361	12.348	12.783	13.512	13.857	13.969
- 45 bis unter 65 Jahre	19.872	19.710	19.544	19.339	19.319	19.498	20.319	21.372	21.785	21.802
- 65 bis unter 85 Jahre	44.458	44.033	43.336	42.622	41.772	41.971	42.775	43.665	43.573	43.049
- 85 Jahre und älter	66.364	66.124	65.415	63.964	61.604	61.171	59.913	61.838	62.259	61.067
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	7,9	8,0	8,1	8,3	8,4	8,6	8,6	9,0	9,3	9,4
Stundenfälle innerhalb eines Tages	528.461	516.298	504.116	493.400	493.861	506.891	606.418	687.725	732.721	740.280
Kurzlager (1 bis 3 Tage)	6.828.023	6.568.703	6.279.504	5.944.592	5.631.308	5.401.207	5.406.254	5.262.823	5.086.019	4.896.539
Sterbefälle	407.473	408.310	400.943	395.169	389.339	392.715	384.805	404.526	400.510	391.408
Erfassungsgrad (in %)	99,8	99,7	99,6	99,4	98,9	100,9	100,0	100,1	99,6	99,6

^a Einschließlich gesunder Neugeborener^b Behandlungsfälle einschließlich der Patienten mit unbekanntem Geschlecht^c Standardisiert mit der Standardbevölkerung „Deutschland 1987“^d Durchschnittsalter 2000 bis 2002 auf Basis einer 10-prozentigen Stichprobe^e Ohne Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im Ausland, unbekanntem Geschlecht und unbekanntem Alter

Quelle: Krankenhausdiagnostikstatistik, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.8: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Art des Eingriffs (2010; Viersteller)

Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
		Operationen insgesamt²⁾	14.937.120	100
1	5-469	Andere Operationen am Darm	321.734	2,2
2	5-812	Arthroskopische Operation am Gelenkknorpel und an den Menisken	281.177	1,9
3	5-032	Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis	271.236	1,8
4	5-893	Chirurgische Wundtoilette [Wunddebridement] und Entfernung von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	267.374	1,8
5	5-758	Rekonstruktion weiblicher Geschlechtsorgane nach Ruptur, post partum [Dammriss]	246.817	1,7
6	5-513	Endoskopische Operationen an den Gallengängen	224.260	1,5
7	5-794	Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens mit Osteosynthese	215.683	1,4
8	5-820	Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk	213.697	1,4
9	5-511	Cholezystektomie	192.825	1,3
10	5-749	Andere Sectio caesarea	187.065	1,3
11	5-787	Entfernung von Osteosynthesematerial	178.098	1,2
12	5-530	Verschluss einer Hernia inguinalis	176.693	1,2
13	5-811	Arthroskopische Operation an der Synovialis	174.481	1,1
14	5-831	Exzision von erkranktem Bandscheibengewebe	171.729	1,1
15	5-810	Arthroskopische Gelenkrevision	170.910	1,1
16	5-790	Geschlossene Reposition einer Fraktur oder Epiphysenlösung mit Osteosynthese	160.496	1,1
17	5-822	Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk	158.100	1,1
18	5-800	Offen chirurgische Revision eines Gelenkes	157.462	1,0
19	5-839	Andere Operationen an der Wirbelsäule	153.884	1,0
20	5-215	Operationen an der unteren Nasenmuschel [Concha nasalis]	147.179	1,0
21	5-385	Unterbindung, Exzision und Stripping von Varizen	146.279	0,9
22	5-452	Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes	138.521	0,9
23	5-793	Offene Reposition einer einfachen Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens	134.956	0,9
24	5-144	Extrakapsuläre Extraktion der Linse [ECCE]	130.368	0,9
25	5-892	Andere Inzision an Haut und Unterhaut	128.475	0,9
26	5-788	Operationen an Metatarsale und Phalangen des Fußes	127.071	0,8
27	5-399	Andere Operationen an Blutgefäßen	125.790	0,8
28	5-916	Temporäre Weichteildeckung	125.450	0,8
29	5-900	Einfache Wiederherstellung der Oberflächenkontinuität an Haut und Unterhaut	125.108	0,8
30	5-895	Radikale und ausgedehnte Exzision von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	123.255	0,8

¹⁾ Ohne Duplikate²⁾ Operationen insgesamt beinhalten auch die Pos 5-93...5-99 (Zusatzinformationen zu Operationen), die aber hier nicht separat ausgewiesen wurden

Quelle: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Tab. 7.4.9: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Körperregionen (2010, Dreisteller)

Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
	5	5 Operationen^{1), 2)}	14.937.120	100
1	5-81	Arthroskopische Gelenkoperationen	807.303	5,4
2	5-78	Operationen an anderen Knochen	740.186	5,0
3	5-83	Operationen an der Wirbelsäule	685.081	4,6
4	5-89	Operationen an Haut und Unterhaut	661.800	4,4
5	5-79	Reposition von Fraktur und Luxation	632.665	4,2
6	5-82	Endoprothetischer Gelenk- und Knochenersatz	516.029	3,5
7	5-51	Operationen an Gallenblase und Gallenwegen	437.087	2,9
8	5-38	Inzision, Exzision und Verschluss von Blutgefäßen	411.168	2,8
9	5-03	Operationen an Rückenmark, Rückenmarkhäuten und Spinalkanal	404.948	2,7
10	5-46	Andere Operationen an Dünn- und Dickdarm	403.884	2,7
11	5-80	Offen chirurgische Gelenkoperationen	336.496	2,3
12	5-21	Operationen an der Nase	314.186	2,1
13	5-53	Verschluss abdominaler Hernien	297.115	2,0
14	5-90	Operative Wiederherstellung und Rekonstruktion von Haut und Unterhaut	294.892	2,0
15	5-45	Inzision, Exzision, Resektion und Anastomose an Dünn- und Dickdarm	292.784	2,0
16	5-75	Andere geburtshilfliche Operationen	280.412	1,9
17	5-39	Andere Operationen an Blutgefäßen	275.389	1,8
18	5-74	Sectio caesarea und Entwicklung des Kindes	273.467	1,8
19	5-57	Operationen an der Harnblase	257.644	1,7
20	5-85	Operationen an Muskeln, Sehnen, Faszien und Schleimbeuteln	252.212	1,7
21	5-37	Rhythmuschirurgie und andere Operationen an Herz und Perikard	195.308	1,3
22	5-15	Operationen an Retina, Choroidea und Corpus vitreum	192.590	1,3
23	5-68	Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus	186.056	1,2
24	5-28	Operationen im Bereich des Naso- und Oropharynx	184.378	1,2
25	5-06	Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüse	184.283	1,2
26	5-73	Andere Operationen zur Geburtseinleitung und unter der Geburt	177.850	1,2
27	5-54	Andere Operationen in der Bauchregion	173.240	1,2
28	5-91	Andere Operationen an Haut und Unterhaut	172.473	1,2
29	5-65	Operationen am Ovar	167.851	1,1
30	5-49	Operationen am Anus	165.087	1,1

¹⁾ Ohne Duplikate²⁾ Operationen insgesamt beinhalten auch die Pos 5-93...5-99 (Zusatzinformationen zu Operationen), die aber hier nicht separat ausgewiesen wurden

Quelle: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2011

Autoren und Reviewer

Prof. Dr. Attila Altiner

Universitätsklinikum Rostock
 Institut für Allgemeinmedizin
 Doberaner Str. 142, 18057 Rostock
 Tel.: 0381-494 2480
 Fax: 0381-494 2482
 Email: altiner@med.uni-rostock.de

Doris Altmann

Robert Koch-Institut
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 Seestraße 10, 13353 Berlin
 Tel.: 030-18 754 3454
 Fax: 030-18 754 3533
 Email: altmannd@rki.de

Dr. Oliver Bader

Universitätsmedizin Göttingen
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen
 Tel.: 0551-39 22346
 Fax: 0551-39 5861
 Email: obader@gwdg.de

Prof. Dr. Karsten Becker

Universitätsklinikum Münster
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 Domagkstraße 10, 48149 Münster
 Tel.: 0251-83 55375
 Fax: 0251-83 55350
 Email: kbecker@uni-muenster.de

Dr. Alice Bender

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
 Tel.: 030-18445-7418
 Fax: 030-18445-7499
 Email: alice.bender@bvl.bund.de

Prof. Dr. Reinhard Berner

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
 Kinder- und Jugendmedizin
 Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
 Tel.: 0351-458 2440
 Fax: 0351-458 4384
 Email: reinhard.berner@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Thomas Blaha

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Außenstelle für Epidemiologie
 Büscheler Str. 9, 49456 Bakum
 Tel.: 0511-953 7830
 Fax: 0511-953 7840
 Email: thomas.blaha@tiho-bakum.de

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt
 H1-Gesundheit
 Postfach 17 03 77, 53029 Bonn
 Tel.: 0228-99 643-8107
 Fax: 0228-99 10643-8107
 Email: ute.boelt@destatis.de

Dr. Viviane Bremer

Robert Koch-Institut
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
 Tel.: 030-18754 3487
 Fax: 030-18754 3533
 Email: bremerv@rki.de

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 DZG-Ring 1, 13086 Berlin
 Tel.: 030-18754 3445
 Fax: 030-18754 3341
 Email: brodhunb@rki.de

Dr. Susanne Buder

Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Vivantes-Klinikum für Dermatologie und Venerologie
 Konsiliarlaboratorium für Gonokokken
 Rudower Straße 48, 12351 Berlin
 Tel.: 030-130 14 3601
 Fax: 030-130 14 3542
 Email: dr.susanne.buder@web.de

Prof. Dr. Iris F. Chaberny

Medizinische Hochschule Hannover
 Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
 Tel.: 0511-532 6770
 Fax: 0511-532 4366
 Email: chaberny.iris@mh-hannover.de

PD Dr. Heike Claus

Universitätsklinikum Würzburg
 Referenzzentrum für Meningokokken und Konsiliarlabor
 für *Haemophilus influenzae*
 Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Josef-Schneider-Str. 2, Geb. E1, 97080 Würzburg
 Tel.: 0931-31 46936
 Fax: 0931-31 46445
 Email: hclaus@hygiene.uni-wuerzburg.de

Dr. Katja Claußen

Niedersächsisches Gesundheitsamt
 Bakteriologie
 Roesebeckstraße 4-6, 30449 Hannover
 Tel.: 0511-4505 259
 Fax: 0511-4505 250
 Email: katja.claussen@nlga.niedersachsen.de

Dr. Christiane Cuny

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abt. Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 0
Fax: 03943-679 317
Email: cunych@rki.de

Dr. Dr. Katja de With

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinische Infektiologie
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 2851
Fax: 0351-458 5729
Email: katja.dewith@uniklinikum-dresden.de

Sandra Dudareva-Vizule

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Tel.: 030-18754 3427
Fax: 030-18754 3533
Email: Dudareva-VizuleS@rki.de

Dr. Matthias Fellhauer

Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH
Apotheke
Klinikstrasse 11, 78052 Villingen-Schwenningen
Tel.: 07721-933900
Fax: 07721-9393909
Email: matthias.fellhauer@sbk-vs.de

Prof. Dr. Petra Gastmeier

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 3680
Fax: 030-8445 3602
Email: petra.gastmeier@charite.de

Dr. Christine Geffers

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 3680
Fax: 030-8445 4486
Email: christine.geffers@charite.de

Dr. Erik-Oliver Glocker

Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg
Tel.: 0761-203 6590
Email: erik-oliver.glocker@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Uwe Groß

Universitätsmedizin Göttingen
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen
Tel.: 0551-39 5801
Fax: 0551-39 5861
Email: ugross@gwdg.de

PD Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Tel.: 030-18754 3431
Fax: 030-18754 3341
Email: haasw@rki.de

Prof. Dr. Hafez Mohamed Hafez

Freie Universität Berlin
Institut für Geflügelkrankheiten
Fachbereich Veterinärmedizin
Königsweg 63, 14163 Berlin
Tel.: 030-838 62676
Fax: 030-838 62690
Email: gefluegelkrankheiten@vetmed.fu-berlin.de

PD Dr. Rüdiger Hauck

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445-7013
Fax: 030-18445-7098
Email: ruediger.hauck@bvl.bund.de

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18 754 3910
Fax: 030-18 754 3341
Email: HauerB@rki.de

Prof. Dr. Dr. Jürgen Heesemann

Ludwig-Maximilians-Universität München
Max von Pettenkofer-Institut
Pettenkoferstr. 9a, 80336 München
Tel.: 089-2180 728 00
Fax: 089-2180 728 02
Email: heesemann@mvp.uni-muenchen.de

Katrin Heidemanns

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Mauerstraße 39-42, 10177 Berlin
Tel.: 030-18445-8315
Fax: 030-18445-8399
Email: katrin.heidemanns@bvl.bund.de

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie, Impfprävention
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Tel.: 030-18754 3408
Fax: 030-18754 3533
Email: Hellenbrandw@rki.de

PD Dr. Michael Hogardt

Klinikum der J.W. Goethe-Universität
 Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
 Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt/Main
 Tel.: 069-6301 5945
 Fax: 069-6301 83431
 Email: michael.hogardt@kgu.de

Prof. Dr. Johannes Hübner

Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität
 Abteilung Pädiatrische Infektiologie
 Dr. von Haunersches Kinderspital
 Lindwurmstr. 4, 80337 München
 Tel.: 089-5160 7970
 Fax: 089-5160 3155
 Email: johannes.huebner@med.uni-muenchen.de

PD Dr. Matthias Imöhl

Universitätsklinikum RWTH Aachen
 Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
 Tel. 0241-80 36610
 Email: matthias.imoehl@rwth-aachen.de

Prof. Dr. Daniel Jonas

Universitätsklinikum Freiburg
 Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
 Breisacher Straße 115 B, 79106 Freiburg
 Tel.: 0761-270 82730
 Fax: 0761-270 82030
 Email: daniel.jonas@uniklinik-freiburg.de

Dr. Martin Kaase

Ruhr-Universitätsklinikum Bochum
 Abteilung Medizinische Mikrobiologie
 Universitätsstraße 150, 44801 Bochum
 Tel.: 0234-32 26938
 Fax: 0234-32 14197
 Email: martin.kaase@rub.de

Kristina Kadlec, PhD

Friedrich-Loeffler-Institut
 Institut für Nutztiergenetik
 Höltystraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
 Tel.: 05034-871 242
 Fax: 05034-871 143
 Email: kristina.kadlec@fli.bund.de

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Mauerstraße 39-42, 10177 Berlin
 Tel.: 030-18445-8313
 Fax: 030-18445-8399
 Email: heike.kaspar@bvl.bund.de

Prof. Dr. Corinna Kehrenberg

Tierärztliche Hochschule Hannover
 Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit
 Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover
 Tel.: 0511-856 7554
 Fax: 0511-856 7694
 Email: Corinna.Kehrenberg@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Universitätsklinikum Freiburg
 Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
 Tel.: 0761-270 181 90
 Fax: 0761-270 182 00
 Email: winfried.kern@uniklinik-freiburg.de

Dr. Ingo Klare

Robert Koch-Institut Bereich Wernigerode
 Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und
 Enterokokken
 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
 Tel.: 03943-679 247
 Fax: 03943-679 207
 Email: klare.i@rki.de

Dr. Robin Köck

Universitätsklinikum Münster
 Institut für Hygiene
 Robert-Koch-Straße 41, 48149 Münster
 Tel.: 0251-83 55348
 Fax: 0251-83 55688
 Email: robin.koeck@ukmuenster.de

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence GmbH
 Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
 Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
 Tel.: 02226-908 921
 Fax: 02226-908 919
 Email: barbara.koerber-irrgang@antiinfectives-intelligence.de

Prof. Dr. Peter Kohl

Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Vivantes-Klinikum für Dermatologie und Venerologie
 Konsiliarlaboratorium für Gonokokken
 Rudower Straße 48, 12351 Berlin
 Tel.: 030-130 14 3601
 Fax: 030-130 14 3542
 Email: peter.kohl@vivantes.de

Prof. Dr. Lothar Kreienbrock

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Institut für Biometrie, Epidemiologie und
 Informationsverarbeitung
 Bünteweg 2, 30559 Hannover
 Tel.: 0511-9537950
 Fax: 0511-9537974
 Email: lothar.kreienbrock@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence GmbH
 Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
 Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
 Tel.: 02226-908 912
 Fax: 02226-908 918
 Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Dr. Thiên-Tri Lâm

Universitätsklinikum Würzburg
Referenzzentrum für Meningokokken und Konsiliarlabor
für Haemophilus influenzae
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
Tel.: 0931-31 46737
Fax: 0931-31 46445
Email: ttlam@hygiene.uni-wuerzburg.de

Fabian Lander

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 2440
Fax: 0351-458 4384
Email: fabian.lander@uniklinikum-dresden.de

Dr. Franziska Layer

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abt. Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 249
Fax: 03943-679 335
Email: layerf@rki.de

Dr. Antina Lübke-Becker

Freie Universität Berlin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Robert von Ostertag-Haus - Zentrum für Infektionsmedizin
Robert von Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin
Tel.: 030-838 51836
Fax: 030-838 451851
Email: antina.luebke-becker@fu-berlin.de

Dr. Christian Lück

TU Dresden
Konsiliarlabor für Legionella des RKI
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden
Tel.: 0351- 458 6580
Fax: 0351- 458 6310
Email: christian.lueck@tu-dresden.de

Dr. Sandra Mangiapane

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland
Herbert-Lewin-Platz 3, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005 2419
Fax: 030-4005 27 2419
Email: smangiapane@zi-berlin.de

PD Dr. Joachim Mankertz

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 8300
Fax: 030-18445 8399
Email: joachim.mankertz@bvl.bund.de

PD Dr. Elisabeth Meyer

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 4883
Fax: 030-8445 3682
Email: elisabeth.meyer@charite.de

Dr. Geovana B. Michael

Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Nutztiergenetik
Höltstraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
Tel.: 05034-871 254
Fax: 05034-871 143
Email: geovana.michaelbrenner@fli.bund.de

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 2233
Fax: 030-18754 3419
Email: mielkem@rki.de

PD Dr. Stephan Niemann

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR
Abteilung Humangenetik
Nicolaistr. 22, 12247 Berlin
Tel.: 030-77001 211
Fax: 030-77001 332
Email: sniemann@imd-berlin.de

Dr. Beatrice Pfefferkorn

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18444 10613
Fax: 030-18444 10699
Email: beatrice.pfefferkorn@bvl.bund.de

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 337
Email: pfeifery@rki.de

Dr. Brar Piening

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 3680
Fax: 030-8445 3682
Email: brar.piening@charite.de

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene
Erlanger Allee 101, 07740 Jena
Tel.: 03641-932 4650
Fax: 03641-932 4652
Email: Mathias.Pletz@med.uni-jena.de

Inke Reimer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
 Tel.: 03018-445 7423
 Fax: 03018-444 89999
 Email: inke.reimer@bvl.bund.de

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Universitätsklinikum RWTH Aachen
 Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
 Tel.: 0241-80 89946
 Email: reinert@rwth-aachen.de

Prof. Dr. Stefan Reuter

Klinikum Leverkusen
 Medizinische Klinik IV
 Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen
 Tel.: 0214-13 2291
 Fax: 0214-13 2294
 Email: stefan.reuter@klinikum-lev.de

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Mauerstraße 39-42, 10177 Berlin
 Tel.: 030-18445-7012
 Fax: 030-18445-7098
 Email: antje.roemer@bvl.bund.de

Dr. Sabine Rüsche-Gerdes

Forschungszentrum Borstel
 Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
 Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
 Parkallee 1-40, 23845 Borstel
 Tel.: 04537-188 2110
 Email: srueschg@fz-borstel.de

Dr. Martina Scharlach

Niedersächsisches Gesundheitsamt
 Infektionsepidemiologie
 Roesebeckstraße 4-6, 30449 Hannover
 Tel.: 0511-4505 138
 Fax: 0511-4505 298
 Email: martina.scharlach@nlg.niedersachsen.de

Dr. Anne-Kathrin Schink

Klinik Dr. med. vet. Manfred Pöppel
 Drubbelstraße 2, 33129 Delbrück

PD Dr. Norbert Schnitzler

Gesundheitsamt des Kreises Düren
 Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
 Bismarckstraße 16, 52351 Düren
 Tel.: 02421-222406
 Fax: 02421-222409
 Email: n.schnitzler@kreis-dueren.de

Helmut Schröder

Wissenschaftliches Institut der AOK
 Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
 Tel.: 030-34646 2115
 Fax: 030-34646 2144
 Email: helmut.schroeder@wido.bv.aok.de

Maike Schulz

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
 in der Bundesrepublik Deutschland
 Herbert-Lewin-Platz 3, 10623 Berlin
 Tel.: 030-40 05 2458
 Fax: 030-40 05 27 2458
 Email: mschulz@zi.de

Prof. Dr. Stefan Schwarz

Friedrich-Loeffler-Institut
 Institut für Nutztiergenetik
 Höltystraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
 Tel.: 05034-871 241
 Fax: 05034-871 246
 Email: stefan.schwarz@fli.bund.de

Dr. Brigitta Schweickert

Robert Koch-Institut
 Nordufer 20, 13353 Berlin
 Tel.: 030-18754 3441
 Fax: 030-18754 3533
 Email: schweickertb@rki.de

Dr. Ludwig Sedlacek

Medizinische Hochschule Hannover
 Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
 Tel.: 0511-532 4431
 Fax: 0511-532 4366
 Email: sedlacek.ludwig@mh-hannover.de

Prof. Dr. Harald Seifert

Universitätsklinikum Köln
 Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
 Goldenfelsstraße 19-21, 50935 Köln
 Tel.: 0221-478 3065 / -64
 Fax: 0221-478 3067
 Email: Harald.Seifert@uni-koeln.de

Prof. Dr. Barbara Spellerberg

Universitätsklinikum Ulm
 Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
 Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
 Tel.: 0731-500 65 333
 Fax: 0731-500 65 302
 Email: Barbara.Spellerberg@uniklinik-ulm.de

Michaela Steib-Bauert

Universitätsklinikum Freiburg
 Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
 Tel.: 0761-270 182 50
 Fax: 0761-270 182 00
 Email: michaela.steib-bauert@uniklinik-freiburg.de

Dr. Ulrike Steinacker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Mauerstraße 39-42, 10177 Berlin
Tel.: 030-18445 8317 / -8311
Fax: 030-18445 8399
Email: ulrike.steinacker@bvl.bund.de

Prof. Dr. Eberhard Straube

Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Institut für Med. Mikrobiologie
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Tel.: 03641-9393 525
Fax: 03641-9393 502
Email: eberhard.straube@med.uni-jena.de

PD Dr. Richard Strauß

Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 1
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
Tel.: 09131-853 5180
Fax: 09131-853 5179
Email: richard.strauss@uk-erlangen.de

Dr. Birgit Strommenger

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abt. Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 0
Fax: 03943-679 317
Email: strommengerb@rki.de

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 6769
Fax: 0511-532 4355
Email: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

Dr. Regina Tegeler

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Außenstelle für Epidemiologie
Büscheler Str. 9, 49456 Bakum
Tel.: 0511-953 7839
Fax: 0511-953 7840
Email: regina.tegeler@tiho-bakum.de

Dr. Carsten Telschow

Wissenschaftliches Institut der AOK
Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
Tel.: 030-34646 2111
Mobil: 01520-1646898
Fax: 030-34646 2144
Email: carsten.telschow@wido.bv.aok.de

Dr. Julia Thern

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Apotheke
Ratzeburger Allee 160 (Haus 76), 23538 Lübeck
Tel.: 0451-500 3975
Fax: 0541-500 2972
Email: julia.thern@uk-sh.de

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-18754 4238
Fax: 030-18754 4207
Email: TietzeE@rki.de

Prof. Dr. Matthias Trautmann

Klinikum Stuttgart
Institut für Krankenhaushygiene
Tunzhofer Str. 14-16, 70191 Stuttgart
Tel.: 0711-278 32801
Fax: 0711-278 32804
Email: m.trautmann@klinikum-stuttgart.de

Prof. Dr. Andrew J. Ullmann

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Abteilung Klinische Infektiologie
Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg
Tel.: 0931-201 40166
Fax: 0931-201 9 40115
Email: ullmann_a@ukw.de

Prof. Dr. Timo Ulrichs

Akkon Hochschule für Humanwissenschaften
Referat Übertragbare Erkrankungen, AIDS, Seuchenhgiene
Am Köllnischen Park 1, 10179 Berlin
Tel.: 030-8092332 15
Email: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de
und
Koch-Metschnikow-Forum
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 59, 10117 Berlin

Dr. Mark van der Linden

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Abteilung Medizinische Mikrobiologie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel: 0241-8089946
Fax: 0241-8082483
Email: mlinden@ukaachen.de

Prof. Dr. Ulrich Vogel

Universitätsklinikum Würzburg
Referenzzentrum für Meningokokken und Konsiliarlabor für
Haemophilus influenzae
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
Tel: 0931-31 467802
Fax: 0931-31 46445
Email: uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Heike von Baum

Universitätsklinikum Ulm
 Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
 Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
 Tel.: 0731-500 65350
 Fax: 0731-500 65349
 Email: heike.von-baum@uniklinik-ulm.de

Dr. Doris Wagner

Niedersächsisches Gesundheitsamt
 Bakterielle Mikrobiologie
 Roesebeckstraße 4-6, 30449 Hannover
 Tel.: 0511-4505 248
 Fax: 0511-4505 250
 Email: doris.wagner@nlga.niedersachsen.de

Dr. Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
 Tel.: 030-18445 7011
 Fax: 030-18445 7098
 Email: juergen.wallmann@bvl.bund.de

Prof. Dr. Michael S. Weig

Universitätsmedizin Göttingen
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen
 Tel.: 0551-397 099
 Fax: 0551-395 861
 Email: mweig@gwdg.de

Prof. Dr. Tobias Welte

Medizinische Hochschule Hannover
 Klinik für Pneumologie
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
 Tel.: 0511-532 3531
 Fax: 0511-532 3353
 Email: Welte.Tobias@mh-hannover.de

Prof. Dr. Constanze Wendt

Labor Dr. Limbach
 Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg
 Tel.: 06221-3432 344
 Fax: 06221-3432 8344
 Email: constanze.wendt@labor-limbach.de

PD Dr. Christiane Werckenthin

Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
 Veterinärinstitut Oldenburg
 Philosophenweg 38, 26121 Oldenburg
 Tel.: 0441-9713-820
 Fax: 0441-9713-814
 Email: christiane.werckenthin@laves.niedersachsen.de

PD Dr. Guido Werner

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
 Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken
 Abt. Infektionskrankheiten
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
 Tel.: 03943-679 0
 Fax: 03943-679 317
 Email: wernerg@rki.de

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

Klinikum der J.W. Goethe-Universität
 Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
 Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main
 Tel.: 069-630 164 38
 Fax: 069-630 157 67
 Email: wichelhaus@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Bernd Wiedemann

Böstens Hoi 15, 24882 Schaalby
 Tel.: 04622-414014
 Email: be-wiedemann@t-online.de

Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Freie Universität Berlin
 Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
 Robert von Ostertag-Haus - Zentrum für Infektionsmedizin
 Robert von Ostertag-Str. 7-13, 14163 Berlin
 Tel.: 030-838 51796
 Fax: 030-838 451851
 Email: lothar.wieler@fu-berlin.de

Dr. Nicole Wüppenhorst

Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburg
 Institut für Hygiene und Umwelt
 Abteilung für Med. Mikrobiologie
 Marckmannstraße 129a, 20539 Hamburg
 Tel.: 040-428 45-7950
 Fax: 040-428 45-7903
 Email: nicole.wueppenhorst@hu.hamburg.de

Dr. Benjamin Würstl

Ludwig-Maximilians-Universität München
 Max von Pettenkofer-Institut
 Marchioninistraße 17, 81377 München
 Tel.: 089-2180 78199
 Email: wuerstl@mvp.uni-muenchen.de

Rana Zeidan

Wissenschaftliches Institut der AOK
 Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
 Tel.: 030-346 462 008
 Fax: 030-346 462 144
 Email: rana.zeidan@wido.bv.aok.de

Dr. Antina Ziegelmann

Bundesministerium für Gesundheit
 Referats 321 Übertragbare Krankheiten, Infektionsschutz
 Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
 Tel.: 030-18441 3257
 Fax: 030-18441 4862
 Email: antina.ziegelmann@bmg.bund.de

Dr. Dagmar Ziehm

Niedersächsisches Gesundheitsamt
Krankenhaushygiene/Infektionsepidemiologie
Roesebeckstraße 4-6, 30449 Hannover
Tel.: 0511-4505 139
Fax: 0511-4505 298
Email: dagmar.ziehm@nlga.niedersachsen.de

Dr. Stefan Ziesing

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 4844
Fax: 0511-532 4366
Email: ziesing.stefan@mh-hannover.de

Institutionen

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Dienstsitz Berlin
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-184 440 00 (Zentrale)
Fax: 030 184 448 999 9
Email: poststelle@bvl.bund.de
Web: www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Tel.: 0228-993 070 (Zentrale)
Fax: 0228-993 075 207
Email: poststelle@bfarm.de
Web: www.bfarm.de

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL)

Dienstsitz Bonn
Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Tel.: 0228-99529-0
Fax: 0228-99529-42 62
Email: poststelle@bmel.bund.de
Web: www.bmel.de

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Dienstsitz Bonn
Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Tel.: 0228-99441-0
Fax: 0228-99441-1921
Email: info@bmg.bund.de
Web: www.bmg.bund.de

Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT)

Schwertberger Straße 14, 53177 Bonn
Tel.: 0228-318 296
Fax: 0228-318 298
Email: bft@bft-online.de
Web: www.bft-online.de

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. / Geschäftsstelle (DGHM)

c/o Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 465 5
Fax: 0511-532 926 5
Email: dghm@mh-hannover.de
Web: www.dghm.org

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. / Geschäftsstelle (DGI)

Perleberger Straße 27, 10559 Berlin
Tel.: 030 - 3980 193 10
Fax: 030 - 3980 193 25
Email: administration@dgi-net.de
Web: www.dgi-net.de

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. / Geschäftsstelle (DGPI)

Professor-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte
St.-Jürgen-Straße 1, 28177 Bremen
Tel.: 0421-497 541 1
Fax: 0421-497 331 1
Email: info@dgpi.de
Web: www.dgpi.de

Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG)

Friedrichstraße 17, 35392 Gießen
Tel.: 0641-244 66
Email: info@dvgn.net
Web: www.dvg.net

Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)

Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems
Tel.: 038351-70
Fax: 038351 71219
Email: info@fli.bund.de
Web: www.fli.bund.de

Infektiologie Freiburg (if)

Universitätsklinik Freiburg
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 18 190
Fax: 0761-270 18 200
Email: info@if-freiburg.de
Web: www.if-freiburg.de

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. / Geschäftsstelle (PEG)

Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
Tel.: 02226-908 916
Fax: 02226-908 918
Email: geschaeftsstelle@p-e-g.org
Web: www.p-e-g.org

Robert Koch-Institut (RKI)

Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754-0
Fax: 030-18754-2328
Email: zentrale@rki.de
Web: www.rki.de

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
Tel.: 030-346 462 393
Fax: 030-346 462 144
Email: wido@wido.bv.aok.de
Web: www.wido.de

LGA Niedersachsen

Roesebeckstraße 4-6, 30449 Hannover
Tel.: 0511-4505 0
Email: internet-redaktion@nlga.niedersachsen.de
Web: www.nlga.niedersachsen.de

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Antibiotikaaanwendung
ABS	Antibiotic Stewardship
ACME-Cluster	arginin catabolic mobile element
ADKA	Verband deutscher Krankenhausapotheker
AFST	Antifungal Susceptibility Testing
AG TAM	Arbeitsgruppe Tierarzneimittel
AMB	Amphotericin B
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMG	Arzneimittelgesetz
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AMP	Ampicillin
ANF	Anidulafungin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APR	Apramycin
AQUIK	Ambulante Qualitätsindikatoren und Kennzahlen
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ARESC	Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis
ARMIN	Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
AT	Österreich
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation)
AVV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift
BE	Belgien
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BfT	Bundesverband für Tiergesundheit e.V.
BG	Bulgarien
BLNAR	β -Lactamase-negative Ampicillin-Resistenz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSAC	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
BTK	Bundestierärztekammer
BQS	Bundesinstitut für Qualitätssicherung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
cAMB	konventionelles Amphothericin B
ca-MRSA	community-associated MRSA
CAP	community-acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie
CAS	Casprofungin
CC	klonaler Komplex (clonal complex)
CDC	Centers for Disease Control
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
CEF	Ceftiofur
CF	cystic fibrosis (Cystische Fibrose)
CFZ	Cefazolin
CFR	Chloramphenicol/Florfenicol-Resistenzgen
CH	Schweiz
CHI	Chinolone
CHL	Chloramphenicol
CIP	Ciprofloxacin
CLA	Clarithromycin
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COL	Colistin
CPZ	Cefoperazon
CQN	Cefquinom
CTC	Chlortetracyclin

CTX	Cefotaxim
CZ	Tschechien
CY	Zypern
DDD	defined daily doses
DE	Deutschland
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsches Institut für Normung
DK	Dänemark
DOX	Doxycyclin
DVG	Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft
EAEC	enteroaggregative <i>E. coli</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	Epidemiological cut-off values
EE	Estland
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EHEC	enterohämorrhagische <i>E. coli</i>
EIEC	enteroinvasive <i>E. coli</i>
EL	Griechenland
ENR	Enrofloxacin
EOD	Early-onset disease
EPEC	enteropathogene <i>E. coli</i>
ERY	Erythromycin
ES	Spanien
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	β-Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (extended-spectrum β-lactamases)
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
ESVAC Project	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
ETEC	enterotoxische <i>E. coli</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EXPEC	extraintestinal pathogenic <i>E. coli</i>
FFN	Florfenicol
FI	Finnland
FLC	Fluconazol
FOS	Fosfomycin
FR	Frankreich
FYC	Flucytosin
GBS	Gruppe B Streptokokken
GEN	Gentamicin
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GERM-Vet	Nationales Resistenzmonitoring für tierpathogene Bakterien
KV	gesetzliche Krankenversicherung
G-TEST	German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial
HABS	Hospital Antibiotic Stewardship
HACEK	Gruppe Gram-negativer, bakterieller Endokarditisreger, die aufgrund ihrer besonderen Wachstumsbedingungen im Labor erst nach längerer Bebrütungszeit wachsen
ha-MRSA	hospital-acquired MRSA
hca-MRSA	hospital associated community onset MRSA
HDD	Hemmhofdurchmesser
Hib	<i>H. influenzae</i> Serotyp b
HR	Kroatien
HU	Ungarn
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IAP	Intrapartale Antibiotikaprophylaxe
IE	Insufficient Evidence
IE	Irland
if	Infektiologie Freiburg
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung

IPM	Imipenem
IS	Island
IT	Italien
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KLHi	Konsiliarlabor für <i>H. influenzae</i>
KNS	Koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
L-AMB	liposomales Amphotericin B
la-MRSA	livestock-associated MRSA
LFL	Levofloxacin
LIN	Lincomycin
LLT	Lebensmittel liefernde Tiere
LNZ	Linezolid
LOD	Late-onset disease
LT	Litauen
LU	Luxemburg
LuTX	Während/Nach einer Lungentransplantation
MABUSE	Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation
MALT-Lymphom	mucosa-associated lymphatic tissue Lymphom
MCA	Micafungin
MDR	multi-drug-resistance
MDR-TB	multi-drug-resistant TB (multiresistente Tuberkulose)
MENEC	Meningitisverursachende <i>E. coli</i>
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung (multilocus sequence type)
MMA	Mastitis-Metritis-Agalaktie Komplex
MOX	Moxifloxacin
MPM	Meropenem
MRA	Makrorestriktionsanalyse
MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRSA	Methicillin resistente <i>S. aureus</i>
MRSI	Methicillin-resistente <i>S. intermedius</i>
MRSP	Methicillin-resistente <i>S. pseudintermedius</i>
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MZ	Metronidazol
NAK	Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee
NAL	Nalidixinsäure
NAMed	Normenausschuss Medizin
NEO	Neomycin
NI	Nosokomiale Infektionen
NIT	Nitrofurantoin
NL	Niederlande
NLGA	Niedersächsische Landesgesundheitsamt
LLT	Nicht-Lebensmittel liefernde Tiere
NO	Norwegen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NTHi	nicht typisierbare <i>H. influenzae</i>
NUS	Neue unabhängige Staaten
OIE	Weltorganisation für Tiergesundheit
OXA	Oxacillin
PBP	Penicillin-Bindeprotein
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCU	Tierzahlen der LLT multipliziert mit dem geschätzten Gewicht zum Zeitpunkt der Behandlung
PDD	prescribed daily doses
PEN	Penicillin
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PFGE	Pulsed-Field-Gelelektrophorese
PID	pelvic inflammatory disease

PIR	Pirlimycin
PL	Polen
POS	Posaconazol
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PPS	point prevalence survey
präTX	Vor einer Lungentransplantation
PROTEKT	Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin
PT	Portugal
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
Q/D	Quinupristin/Dalfopristin
QISA	Qualitätsindikatorensystem für die ambulante Versorgung
RDD	recommended daily doses (empfohlene Tagesdosen)
RESET	Forschungsverbund ESBL und (Fluorchinolon-) Resistenz in <i>Enterobacteriaceae</i>
ResiNet	Studie zur Überwachung der Resistenzsituation und zur Identifizierung von Risikofaktoren zur Resistenzentwicklung bei <i>H. pylori</i>
RIF	Rifampicin
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
rRNA	ribosomale RNA
RU	Russland
SARI	Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care
SE	Schweden
SEPEC	septicemic <i>E. coli</i> (sepsisverursachende <i>E. coli</i>)
SI	Slowenien
SK	Slowakei
spa	Gen, das bei <i>S. aureus</i> das Protein A kodiert (<i>S. aureus</i> protein A)
SPE	Spectinomycin
SPI	Spiramycin
SPN-Analysen	single nucleotide polymorphism (-Analyse)
ST	Sequenztyp (sequence type)
STEC	Shiga-toxin-bildende <i>E. coli</i>
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	Streptomycin
SUL	Sulfamethoxazol
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)
TBI	Tierbehandlungsindex
TEE	transösophageale Echokardiographie
TEL	Telithromycin
TEM-1	Die Bezeichnung TEM leitet sich von einem griechischen Patienten mit dem Namen Temoniera ab, bei dem erstmalig ein Bakterienstamm mit dieser β -Lactamase isoliert wurde.
TET	Tetracyclin
TIA	Tiamulin
TIL	Tilmicosin
TPL	Teicoplanin
TRI	Trimethoprim
TUL	Tulathromycin
TYL	Tylosin
UK	Vereinigtes Königreich
UPEC	uropathogenic <i>E. coli</i> (uropathogene <i>E. coli</i>)
VAN	Vancomycin
VetCAb	Veterinary Consumption of Antibiotics
VOR	Voriconazol
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WINEG	Wissenschaftliches Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
XDR-TB	extensively drug-resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)
XNL	Ceftiofur
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

