

GERMAP 2010

Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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



GERMAP 2010

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
Postfach 11 02 60, 10832 Berlin

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

Infektiologie Freiburg

Medizinische Universitätsklinik
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

Verlag

**Antiinfectives Intelligence
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische
Forschung und Kommunikation mbH**

Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

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

1. Auflage, November 2011 / ISBN 978-3-00-031622-7

Erstellt auf Initiative von:



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit (BVL)



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.
www.p-e-g.org

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

Infektiologie Freiburg
beraten-behandeln-forschen



Infektiologie Freiburg (if)

In Zusammenarbeit mit:



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)



Bundesministerium für
Ernährung, Landwirtschaft
und Verbraucherschutz

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft
und Verbraucherschutz (BMELV)



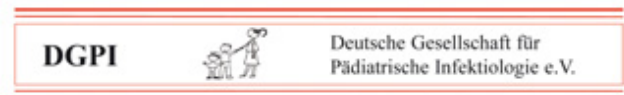
Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT)



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



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)



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



Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG)



Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



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

Prof. Dr. Reinhard Berner

Sektion Pädiatrische Infektiologie,
Immunologie und Vakzinologie
Universitätsklinikum Freiburg

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Frank Martin Brunkhorst

Paul-Martini Forschergruppe Klinische Sepsisforschung
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität – Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. Iris F. Chaberny

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Christiane Cuny

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Dr. Dr. Katja de With

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Johannes Elias

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universitätsklinikum Würzburg

Dr. Anne-Marie Fahr

Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg

Dr. Matthias Fellhauer

Institut für Klin. Pharmazie – Apotheke
Kliniken Villingen

Prof. Dr. Matthias Frosch

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Dr. Christine Geffers

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Göpel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

PD Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Christoph Härtel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Jürgen Heesemann

Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene
und Medizinische Mikrobiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Philipp Henneke

Zentrum für Chronische Immundefizienz
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Gert Höffken

Bereichsleiter Pneumologie, Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden

PD Dr. Michael Hogardt

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit
Dienststelle Oberschleißheim

Prof. Dr. Johannes Hübner

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg

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. Kristina Kadlec

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

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Berlin

PD Dr. Corinna Kehrenberg

Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Manfred Kist

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Ingo Klare

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode

Dr. Niels Kleinkauf

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Rüdiger Korb

Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Zierfische
Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Dr. Franz Kronthaler

Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Zierfische
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Antina Lübke-Becker

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Freie Universität Berlin

Dr. Christian Lück

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Technische Universität Dresden

PD Dr. Joachim Mankertz

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Referat 503: Biologische Untersuchungen, Berlin

Dr. Ulrich Marcus

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Elisabeth Meyer

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Andreas Müller

Zentrum für fetale Medizin und angeborene Fehlbildungen
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Kurt G. Naber

Karl-Bickleder-Straße 44 c, Straubing

PD Dr. Stephan Niemann

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR
Abteilung Humangenetik, Berlin

Katrin Nink

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin

Dr. Klaus Oberdorfer

Labor Limbach & Kollegen, Heidelberg

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Klinik für Innere Medizin II
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie
Friedrich-Schiller-Universität – Universitätsklinikum Jena

Dr. Julia Prusseit

Zentrum für Kinderheilkunde
Pädiatrische Infektiologie
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Senior Director Scientific Affairs
Pfizer Inc., Collegeville

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Referat 503: Biologische Untersuchungen, Berlin

Dr. Sabine Rüsck-Gerdes

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

Dr. Martin Schneidereit

Bundesverband für Tiergesundheit e.V., Bonn

PD Dr. Norbert Schnitzler

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Antiinfektiva, Bonn

Dr. Frank Schwab

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin

Prof. Dr. Stefan Schwarz

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

Dr. Ludwig Sedlacek

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Harald Seifert

Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Universitätsklinikum Köln

PD Dr. Arne Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes

Prof. Dr. Barbara Spellerberg

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm

Dr. Ulrike Steinacker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Berlin

Prof. Dr. Eberhard Straube

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Friedrich-Schiller-Universität, Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Matthias Trautmann

Institut für Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart

Dr. Timo Ulrichs

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin

Dr. Mark van der Linden

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Aachen

Prof. Dr. Ulrich Vogel

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. Heike von Baum

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Florian M. E. Wagenlehner

Klinik für Urologie & Kinderurologie
Justus-Liebig-Universität Gießen

Dr. Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Weidner

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie
und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Prof. Dr. Tobias Welte

Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Christiane Werckenthin

Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit (LAVES), Oldenburg

PD Dr. Guido Werner

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

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

Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Freie Universität Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Witte

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode

Dr. Nicole Wüppenhorst

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Antina Ziegelmann

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin

Dr. Stefan Ziesing

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Kapitel	Titel	Seite
I	Abkürzungsverzeichnis	1
II	Vorwort	3
1	Zusammenfassung	5
2	Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin	11
2.1	Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich	11
2.2	Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus	17
2.3	Antimykotikaverbrauch	22
3	Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin	24
4	Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin	25
4.1	Extraintestinale Infektionen	25
4.1.1	<i>Streptococcus</i> spp.	25
4.1.1.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25
4.1.1.2	<i>Streptococcus agalactiae</i>	26
4.1.1.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27
4.1.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	32
4.1.3	<i>Enterococcus</i> spp.	40
4.1.4	<i>Haemophilus influenzae</i> / <i>Moraxella catarrhalis</i>	50
4.1.4.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	50
4.1.4.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	51
4.1.5	<i>Escherichia coli</i> und andere Enterobacteriaceae	52
4.1.5.1	<i>Escherichia coli</i>	52
4.1.5.2	Andere Enterobacteriaceae	57
4.1.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> und andere Non-Fermenter	61
4.1.6.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61
4.1.6.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei CF-Patienten	64
4.1.6.3	<i>Acinetobacter</i> spp.	66
4.1.6.4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	68
4.1.7	<i>Neisseria meningitidis</i>	70
4.1.8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	72
4.1.9	<i>Legionella pneumophila</i>	74
4.1.10	<i>Mykobacterium tuberculosis</i>	75
4.1.11	Indikationsgebiete	79
4.1.11.1	Ambulant erworbene Pneumonie	79
4.1.11.2	Sepsis	81
4.1.11.3	Sepsis bei Neugeborenen	86
4.1.11.4	Harnwegsinfektionen	90
4.2	Gastrointestinale Infektionen	93
4.2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	93
4.2.2	<i>Shigella</i> spp.	95
4.2.3	<i>Salmonella enterica</i> spp. <i>enterica</i>	96
4.2.4	<i>Yersinia enterocolitica</i>	98
4.2.5	<i>Campylobacter jejuni</i> / <i>Campylobacter coli</i>	100
4.2.6	<i>Escherichia coli</i>	102
5	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere	104
5.1	Rind (Kalb / Jungrind / Milchrind)	104
5.1.1	Infektionen des Respirationstraktes	104
5.1.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	104
5.1.1.2	<i>Mannheimia haemolytica</i>	104
5.1.2	Mastitis	105
5.1.2.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	105
5.1.2.2	Andere <i>Staphylococcus</i> spp.	105
5.1.2.3	<i>Streptococcus</i> spp.	105
5.1.2.4	<i>Enterococcus</i> spp.	105
5.1.2.5	<i>Escherichia coli</i>	106
5.1.2.6	<i>Klebsiella</i> spp.	107
5.1.3	Enteritis	108
5.1.3.1	<i>Salmonella enterica</i> spp. <i>enterica</i>	108
5.1.3.2	<i>Escherichia coli</i>	108

Kapitel	Titel	Seite
5.1.4	Infektionen des Urogenitaltraktes, Sepsis und Nabelinfektionen	109
5.1.4.1	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	109
5.2	Schwein (Ferkel / Läufer / Mastschwein / Zuchtschwein)	110
5.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	110
5.2.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	110
5.2.1.2	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	110
5.2.1.3	<i>Streptococcus suis</i>	110
5.2.1.4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	111
5.2.2	Enteritis	112
5.2.2.1	<i>Escherichia coli</i>	112
5.2.2.2	<i>Salmonella enterica</i> spp. <i>enterica</i>	113
5.2.3	Infektionen des Urogenitaltraktes / Metritis-Mastitis-Agalaktie	114
5.2.3.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus hyicus</i>	114
5.2.3.2	β -hämolyisierende <i>Streptococcus</i> spp.	114
5.2.3.3	<i>Escherichia coli</i>	114
5.2.4	Infektionen des zentralen Nervensystems und Bewegungsapparates	115
5.2.4.1	<i>Streptococcus suis</i>	115
5.2.4.2	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	115
5.3	Wirtschaftsgeflügel (Huhn / Truthuhn)	116
5.3.1	Enteritis	116
5.3.1.1	<i>Salmonella enterica</i> spp. <i>enterica</i>	116
5.3.2	Sepsis / Dottersackentzündung	116
5.3.2.1	<i>Escherichia coli</i>	116
5.3.2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	118
5.3.3	Infektionen des Respirationstraktes	118
5.3.3.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pasteurella multocida</i>	118
5.3.3.2	<i>Bordetella avium</i>	119
5.3.4	Regionale Studie Mastküken / Broiler – Bayern	120
5.3.4.1	<i>Escherichia coli</i>	120
5.3.4.2	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Enterococcus</i> spp.	121
6	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere	122
6.1	Hund / Katze	122
6.1.1	Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr, Maul	122
6.1.1.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	122
6.1.1.2	β -hämolyisierende <i>Streptococcus</i> spp.	123
6.1.1.3	<i>Pasteurella multocida</i>	123
6.1.1.4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	125
6.1.1.5	<i>Escherichia coli</i>	126
6.1.1.6	<i>Proteus</i> spp.	126
6.1.1.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126
6.1.2	Infektionen des Urogenitaltraktes	126
6.1.2.1	<i>Escherichia coli</i>	126
6.1.2.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	127
6.1.2.3	β -hämolyisierende <i>Streptococcus</i> spp.	127
6.1.2.4	<i>Staphylococcus</i> spp.	127
6.1.3	Enteritis	128
6.1.3.1	<i>Escherichia coli</i>	128
6.2	Pferd	129
6.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	129
6.2.1.1	<i>Streptococcus equi</i>	129
6.2.2	Infektionen des Genitaltraktes	129
6.2.2.1	<i>Escherichia coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp.	129
6.2.2.2	β -hämolyisierende <i>Streptococcus</i> spp.	129
7	Demographische Daten und Datenquellen	130
7.1	Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin	130
7.2	Resistenz-Surveillance-Studien in der Tiermedizin	134
7.3	Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen	137
7.4	Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland	141
III	Adressen	150

Abkürzungsverzeichnis

AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMP	Ampicillin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
APR	Apramycin
ARESC	Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis
AT	Österreich
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation)
AVL	Avilamyin
BE	Belgien
BG	Bulgarien
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia)
CC	klonaler Komplex (clonal complex)
CEF	Cephalothin
CPZ	Cefoperazon
CFZ	Cefazolin
CH	Schweiz
CHL	Chloramphenicol
CIP	Ciprofloxacin
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COL	Colistin
CQN	Cefquinom
CTX	Cefotaxim
CZ	Tschechien
CY	Zypern
DE	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsches Institut für Normung
DK	Dänemark
DOX	Doxycyclin
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EE	Estland
ENR	Enrofloxacin
ERY	Erythromycin
ES	Spanien
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (extended spectrum β -lactamases)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FFN	Florfenicol
FI	Finnland
FOS	Fosfomycin
FR	Frankreich
GEN	Gentamicin
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GR	Griechenland
G-TEST	German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial
HR	Kroatien
HU	Ungarn
IE	Irland
IPM	Imipenem
IS	Island
IT	Italien
KNS	Koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LFL	Levofloxacin

LIN	Lincomycin
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LNZ	Linezolid
LT	Litauen
LU	Luxemburg
LV	Lettland
MABUSE	Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung (multilocus sequence type)
MMA	Mastitis-Metritis-Agalaktie Komplex
MOX	Moxifloxacin
MPM	Meropenem
MRSA	Methicillin (Oxacillin)-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NAL	Nalidixinsäure
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEO	Neomycin
NIDEP	Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention
NIT	Nitrofurantoin
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NOV	Novobiocin
NRZ	Nationale Referenzzentren
NUS	neue unabhängige Staaten
OXA	Oxacillin
PEN	Penicillin
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PIR	Pirlimycin
PL	Polen
PROTEKT	Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin
PT	Portugal
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
Q/D	Quinupristin/Dalfopristin
RDD	recommended daily doses (empfohlene Tagesdosen)
ResiNet	Studie zur Überwachung der Resistenzsituation und zur Identifizierung von Risikofaktoren zur Resistenzentwicklung bei <i>Helicobacter pylori</i>
RIF	Rifampicin
RKI	Robert Koch-Institut
RUS	Russland
SARI	Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care
SE	Schweden
SI	Slowenien
SK	Slowakei
spa	Gen, das bei <i>Staphylococcus aureus</i> das Protein A kodiert (<i>S. aureus</i> protein A)
SPI	Spiramycin
SPT	Spectinomycin
ST	Sequenztyp (sequence type)
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	Streptomycin
SUL	Sulfamethoxazol
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)
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
UK	Vereinigtes Königreich
VAN	Vancomycin
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
XNL	Ceftiofur

Vorwort

Mit GERMAP 2010 steht nun zum zweiten Mal eine Zusammenfassung von Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland zur Verfügung. Wir hatten geplant, nach der Veröffentlichung von GERMAP 2008, den Bericht alle zwei Jahre zu aktualisieren, aber die umfangreichen Arbeiten im Zusammenhang mit der Erstellung des vorliegenden Berichtes haben dazu geführt, dass GERMAP 2010 erst 2011 erscheint. Die Mehrzahl der Angaben in diesem Bericht bezieht sich auf den Zeitraum 2007–2009, nur vereinzelt sind schon Zahlen aus dem Jahr 2010 berücksichtigt.


Gleichwohl sind einige Trends unverkennbar. In der Humanmedizin werden weiterhin zunehmend Antibiotika mit einem weiten Wirkungsspektrum, d.h. Breitspektrum- β -Lactame – vor allem Cephalosporine – und Fluorchinolone, verwendet. Dies betrifft sowohl den ambulanten als auch den stationären Versorgungsbereich. Beide Antibiotikagruppen üben einen besonders hohen Druck zugunsten der Selektion multiresistenter Erreger aus. Dabei rücken zunehmend mehrfach resistenter *Escherichia coli* in den Blickpunkt, deren Anteil in den letzten Jahren stetig zugenommen hat. Dieser Trend wird sich weiter fortsetzen, wenn geeignete Gegenmaßnahmen wie die Forderung nach einem sachgerechten Einsatz von Antibiotika nur unzureichend umgesetzt werden. Für den Bereich der Veterinärmedizin liegen nach wie vor keine deutschlandweiten Verbrauchszahlen vor, so dass eine direkte Schlussfolgerung Verbrauch-Resistenzselektion nicht möglich ist. Dennoch ist ein Anstieg der Prävalenzraten für ESBL-bildende *E. coli* deutlich zu erkennen. Es bleibt zu hoffen, dass die von der Bundesregierung unter Beteiligung der Länder und anderer Verantwortlicher des Gesundheitswesens in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) formulierten Ziele zur Vermeidung der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen, die durch eine Vielzahl von Maßnahmen bis Ende 2013 umgesetzt werden sollen, erreicht werden.

Wir wissen, dass der Zusammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzhäufigkeit nicht einfach eine lineare Beziehung darstellt. Der Gesamtverbrauch von Antibiotika in der Humanmedizin in Deutschland ist vergleichbar mit dem in den skandinavischen Ländern. Gleichwohl stellt sich die Resistenzlage dort durchweg günstiger dar als hierzulande. Die ungleiche Lage kann möglicherweise auf Unterschiede in der Häufigkeit der Anwendung verschiedener Antibiotikagruppen zurückgeführt werden. So haben die Oralcephalosporine und

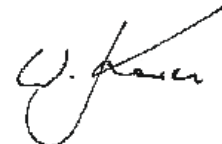
Für die Herausgeber:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

Fluorchinolone in Deutschland einen Anteil von ca. 22% am Antibiotikaverbrauch im ambulanten Versorgungsbereich, während ihr Anteil in Schweden nur knapp 8% ausmacht. Wir haben auch zur Kenntnis zu nehmen, dass die Zunahme des Verbrauchs von Breitspektrumantibiotika mit sinkenden Tagestherapiekosten im Generikamarkt einhergeht. Es liegt dabei die Vermutung nahe, dass sich die Nachfragemenge bei reduzierten Preisen erhöht. Die Schlussfolgerung kann nur lauten, dass wir in der Zukunft den Einsatz der breit wirksamen Antibiotika stark reduzieren müssen, zumal auch keine neuartigen Antibiotika mit guter Aktivität gegen Gram-negative Bakterien in den nächsten 5–10 Jahren auf den Markt kommen werden.

Der Gesamtpool resistenter Bakterien wird auch durch den Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin gespeist. Die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie aus den Niederlanden deuten darauf hin, dass ESBL-bildende *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übertragen werden können. Dort können sie im Sinne einer Zoonose entweder selbst eine Infektionskrankheit auslösen oder ihre Resistenzgene auf humane *E.-coli*-Stämme übertragen. Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte bereits früher für Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* sowie MRSA, insbesondere Typ ST398, gezeigt werden. Das Geschehen um den Ausbruch durch den Erreger EHEC O104:H4 hat uns noch einmal verdeutlicht, dass auch über pflanzliche Lebensmittel Infektionserreger vom Tier auf den Menschen oder zwischen Menschen übertragen werden können.

Nach dem Vorbild der Beiträge zur Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin wurden für GERMAP 2010 erstmalig auch die Daten von Netzwerken zu bestimmten Krankheitsbildern in der Humanmedizin gesichtet. Damit sind wir dem Ziel einer Verbesserung der Datenlage ein Stück näher gekommen. Es gilt nun, die richtigen Entscheidungen zu treffen, um die in weiten Bereichen nach wie vor zu beobachtende Zunahme von Antibiotikaresistenzen zu stoppen und eine Umkehr der Resistenzlage herbeizuführen.

Dieser Bericht ist erneut eine Gemeinschaftsarbeit von Kolleginnen und Kollegen aus der Human- und Veterinärmedizin, die wir auch zukünftig fortsetzen wollen. Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen sehr herzlich für die geleistete Arbeit.

Rheinbach, Berlin und Freiburg, November 2011

Preface

GERMAP 2010 is the second edition of the German national report on antibiotic resistance and antibiotic consumption in human medicine and the veterinary field. Originally, it was planned to publish this report every other year. We shall try to adhere to this rule, but must admit that this time we are a little late. Due to the workload in analysing and summarizing new data and reviewing and editing this information, GERMAP 2010 now comes 2011 – apologies for that. The information reported here mostly covers data of the period 2007–2009, some limited information available from 2010 is also reported.

We recognize important recent trends in antibiotic use and antibiotic resistance in this country. Most notably, broad-spectrum antibiotics including β -lactams (typically cephalosporins) and fluoroquinolones continue to be increasingly prescribed in human medicine. This development can be observed both in outpatients and inpatients. Broad-spectrum β -lactams and fluoroquinolones exert substantial pressure in the sense of enhanced selection of multidrug-resistant (MDR) organisms. We note that MDR *Escherichia coli* are on the rise in Germany and have become a cause of serious concern for clinicians. This trend will continue if no countermeasures such as programmes that effectively improve prescribing quality will be taken. Many experts hope that the Federal antibiotic resistance strategic programme (“DART”) with its multifaceted projects planned through 2013 will reach its ambitious objective to minimize the development and spread of antibiotic resistance in our country.

It is well known that the relationship between antibiotic consumption and antibiotic resistance is not a simple linear relationship. Total antibiotic use in Germany is similar to that observed in many Scandinavian countries, yet resistance problems are more complex in our environment. We speculate that an important reason for this finding is prescribing quality rather than total prescribing quantity including differences in antibiotic class consumption here and there. Oral cephalosporins and quinolones make up one fifth (22%) of total use in Germany whereas they constitute less than one tenth (8%)

in Sweden, for example. Attention is needed to the fact that price policies resulting in inexpensive generic broad-spectrum drugs appear to drive more intense use of those drugs. We need to discuss the question whether antibiotic drugs are too cheap in the absence of any societal and environmental cost taxation. This market situation has not produced many drugs with activity against gram-negative bacteria that will be approved for clinical use in the coming years.

The pool of drug-resistant microorganisms has been enlarged through the intense use of antibiotics and the associated selection pressure in the veterinary field. A recently published study from the Netherlands suggests that ESBL-producing MDR *E. coli* may be transmitted from poultry to man. Such live-stock associated organisms may not only produce zoonotic and sometimes human disease themselves but also can transfer their resistance genes to human pathogens. Similar interrelations between veterinary and human pathogens and associated resistance genes have earlier been described for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and for MRSA, in particular MRSA type ST398. The recent *E. coli* EHEC O104:H4 outbreak should remind us that transmissions between the fields can also occur on “meat-free” vehicles such as vegetarian products.

GERMAP 2010 includes some contributions from collaborative networks in human and veterinary medicine. Taken together, the information reported in the new volume we think remains as comprehensive as possible and has become more up-to-date, more critical, more relevant. What we need is defining objectives to improve the situation and taking decisions how to achieve them.


GERMAP 2010 – as was GERMAP 2008 – is a collaborative work with contributions from many colleagues who deserve our appreciation, and to whom we want to express our sincere thanks.

Rheinbach, Berlin and Freiburg, November 2011

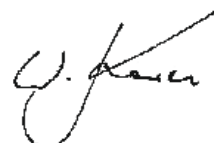
On behalf of the editors:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

1 Zusammenfassung

Humanmedizin

Nach den Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) wurden im Jahr 2009 im ambulanten Versorgungsbe- reich nahezu 40 Mio. Verordnungen mit einem Umsatz von mehr als 750 Mio. € getätigt. Die Verordnungsdichte betrug 14,9 definierte Tagesdosen (defined daily doses, DDD) pro 1.000 Versicherte und Tag. Sie lag damit etwas über den Werten der letzten Jahre. Allerdings hat der Anteil der Reser- veantibiotika (Cephalosporine, Fluorchinolone) am Gesamtver- brauch in dem Zeitraum stark zugenommen. Ferner sind nach wie vor große regionale Unterschiede mit einem niedrigen Verbrauch in den östlichen und einem hohen Verbrauch in den westlichen Bundesländern zu beobachten. Die meist ver- ordneten Antibiotika im Jahr 2008 waren Amoxicillin (80 Mio. DDD), Doxycyclin (54,6 Mio. DDD) und Cefuroxim (21,9 Mio. DDD).

Die wichtigsten Quellen für die Darstellung des Antibiotika- verbrauchs im Krankenhaus sind die Datenerhebungen der Netzwerke SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) und MABUSE (Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation). Daten für 2007 und 2008 aus einem neuen Projekt (ADKA- if-Projekt) lassen vermuten, dass die Antibiotikaverbrauchs- dichte in Krankenhäusern der Akutversorgung seit 2004 von ca. 50 auf 64 DDD pro 100 Pflage tage angestiegen ist. Das Verbrauchsniveau auf Intensivstationen ist in etwa doppelt so hoch wie auf Allgemeinstationen und hat sich nach den Angaben von SARI in dem Zeitraum zwischen 2001 und 2008 nicht signifikant verändert. Jedoch wurde für die Breitspekt- rum-Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone ein z.T. deutlicher Anstieg des Verbrauchs ermittelt.

Das Datenmaterial zur Bestimmung der Resistenzsituation stammt zum großen Teil aus den Studien der Paul-Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie, dem SARI-Projekt und dem European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, früher EARSS). Ferner wurden die Resistenzda- ten der nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger analysiert und die Daten der vom Robert Koch-Institut im Jahr 2008 initiierten Antibiotika- Resistenz-Surveillance (ARS) gesichtet. ARS liefert sowohl Daten zur Resistenzsituation in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung.

Seit der Veröffentlichung des Berichtes GERMAP 2008 hat sich die Resistenzsituation bei mehreren Erregern z.T. erheb- lich geändert. So konnte der Anstieg der Makrolid-Resistenz bei den Pneumokokken von Patienten mit invasiven Erkan- kungen im Jahr 2006 zunächst gestoppt und danach eine stark rückläufige Resistenzhäufigkeit beobachtet werden. Die Resistenzsituation bei den Pneumokokken gegenüber Penicil- lin ist im internationalen Vergleich nach wie vor sehr günstig.

Die Resistenzraten bei *Mycobacterium tuberculosis* gegen die Wirkstoffe der ersten Wahl lassen bis 2005 meist einen geringen Anstieg und in der Folge entweder einen stabilen oder rückläufigen Trend erkennen. Bei den *Salmonella-en- terica*-Serovar-*Typhimurium*-Isolaten zeigte sich eine weitere Zunahme des Anteils von mehrfachresistenten Stämmen, der teilweise mit dem Anstieg des derzeit dominierenden Stam- mes (Lysotyp DT193) erklärt werden kann.

Das Resistenzniveau bei *Staphylococcus aureus* und den Koagulase-negativen Staphylokokken hat sich seit 2001 nicht wesentlich verändert. Die MRSA-Rate lag im Mittel bei ca. 20%. Gleichwohl können die regionalen Unterschiede im Auftreten resistenter Stämme erheblich sein. Die Anwendung der Glykopeptide und von Linezolid in der kalkulierten Thera- pie von Infektionen durch Staphylokokken ist bisher praktisch nicht beeinträchtigt worden. Zudem stehen seit 2006 mit Daptomycin und Tigecyclin zwei neue Therapieoptionen mit guter Wirksamkeit gegen Staphylokokken (einschließlich MRSA) zur Verfügung. Somit ist die Resistenzsituation bei den Staphylokokken heute insgesamt günstiger als vor 10 Jahren. Die Resistenzsituation bei den Vancomycin-resistenten Ente- rokokken gegenüber Linezolid und Tigecyclin stellt sich bisher ebenfalls noch vorteilhaft dar.

Bei den *Escherichia-coli*-Isolaten aus dem stationären Be- reich hat sich der Trend zur Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen zahlreiche, häufig verwendete Antibiotikagruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone, Cotrimoxazol) weiter fortgesetzt. Dabei nahm der Anteil der Stämme, die eine Extended-Spectrum- β -Lactamase (ESBL) bilden, besonders stark zu und erreichte im bundesweiten Durchschnitt fast 10%. Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus (ca. 30%) nur noch bedingt zur kalkulierten Therapie von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Dem gegenüber besit- zen die Carbapeneme aufgrund der unverändert günstigen Resistenzsituation (< 1%) weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Die Resistenz- häufigkeit gegen Tigecyclin liegt ebenfalls unter 1%. Für den ambulanten Versorgungsbereich weisen die Laborstatistiken fast durchweg ein deutlich geringeres Resistenzniveau als für den Klinikbereich aus. Das Resistenzniveau ist vermutlich sogar noch geringer, da ein Großteil der aus dem ambulanten Bereich an das Labor gesendeten Proben von antibiotisch vorbehandelten Patienten stammt.

Die Therapie von Infektionen durch *Klebsiella* spp. mit Ceph- alosporinen der Gruppen 3 (z.B. Ceftriaxon, Ceftazidim) und 4 (Cefepim) wird ebenfalls zunehmend durch das Auftreten ESBL-bildender Stämme eingeschränkt. Bei *Enterobacter* spp. finden sich sehr häufig Isolate mit einer Resistenz gegen Cep- halosporine der Gruppe 3 und Piperacillin/Tazobactam. Das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen nahm in den letzten

Jahren bei beiden Bakterienarten zu, liegt aber nach wie vor deutlich unter dem von *E. coli*.

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 β -Lactame und Fluorchinolone in den letzten Jahren annähernd gleich geblieben ist, ist bei den Aminoglykosiden ein rückläufiger Trend zu beobachten. Die höchsten Resistenzraten fanden sich erwartungsgemäß bei den Isolaten von Patienten mit Mukoviszidose, die sehr häufig antibiotisch behandelt werden. Die Resistenzsituation bei den Isolaten der *Acinetobacter-baummannii*-Gruppe stellt sich im internationalen Vergleich trotz der in den Studien für einige Antibiotika berichteten Zunahme der Resistenzhäufigkeit immer noch vergleichsweise günstig dar.



Nach dem Vorbild der Beiträge zur Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin (d.h. aufgeschlüsselt nach klinischen Indikationen) wurden für GERMAP 2010 erstmalig auch die Daten von Netzwerken zu bestimmten Krankheitsbildern gesichtet. Es wurden drei Indikationsgebiete für Antibiotika ausgewählt, um die Last durch resistente bakterielle Erreger abschätzen zu können: Ambulant erworbene Pneumonie, Sepsis (bei Erwachsenen sowie bei Neugeborenen) und Harnwegsinfektionen.

Im Rahmen der Untersuchungen von CAPNETZ, dem Kompetenznetz für ambulant erworbene Pneumonie, werden Daten zum Erregerspektrum, der Resistenzhäufigkeit sowie zum Antibiotikaverbrauch erfasst. Bei nahezu einem Drittel der 7.400 Patienten, die in dem Zeitraum von 2002 bis 2008 mit Pneumonie in die Studie eingeschlossen wurden, konnte ein Erreger nachgewiesen werden. Häufigste Ursache war *Streptococcus pneumoniae* (Anteil ca. 30%), gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratorischen Viren und *Legionella pneumophila*. Der Anteil von Pneumokokken mit Makrolid-Resistenz reduzierte sich im Un-

tersuchungszeitraum von 28% auf <5%. Zeitgleich sank der Anteil der Makrolide an den Antibiotikaverordnungen um ca. 10%-Punkte, während im selben Zeitraum der Anteil von Amoxicillin um 20%-Punkte anstieg. Trotz der starken Zunahme des Verbrauchs wurden nur sehr wenige Amoxicillin-resistente Stämme isoliert.

Nach den Angaben einer repräsentativen Studie der SepNet-Studiengruppe beträgt die Prävalenz der Sepsis und schweren Sepsis/septischer Schock auf deutschen Intensivstationen 12% bzw. 11%. Häufigster Fokus der Sepsis waren die Lunge (63%) und der Bauchraum (25%). In 55% der Fälle konnte die zugrundeliegende Infektion mikrobiologisch gesichert und nur in 10% der Fälle durch eine positive Blutkultur dokumentiert werden. Bei 56% der Patienten mit mikrobiologisch gesicherten Infektionen wurden Gram-positive Erreger, bei 54% Gram-negative Erreger und bei 18% Pilze isoliert. In einer Surveillance-Studie des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerkes (German Neonatal Network, GNN) mit 16 Studienzentren wurde bei 14% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1.500 g eine klinische Sepsis mit positiver Blutkultur dokumentiert, die meisten als „Late-onset“-Sepsis. Häufigste Erreger der „Late-onset“-Sepsis waren Koagulase-negative Staphylokokken (Anteil 49%). Zur Resistenzsituation bei den Isolaten aus Blutkulturen von Patienten von neonatologischen Intensivpflegestationen liegen bisher keine Ergebnisse aus multizentrischen Studien vor. Daten zu Kindern aus dem Universitätsklinikum Bonn, die in dem Zeitraum von Januar 2004 bis September 2009 an 1.610 Blutkulturen gewonnen wurden, weisen eine vergleichsweise niedrige MRSA-Rate (5%) aus und unter den isolierten Enterobacteriaceae fand sich kein ESBL-Bildner.

Die Resistenzsituation bei den Erregern von Harnwegsinfektionen wurde im Rahmen von zwei internationalen Studien untersucht, die in dem Zeitraum von 2003 bis 2006 durchgeführt wurden: die ARESC-Studie für unkomplizierte Harnwegsinfektionen und in der GPIU-Studie für komplizierte Harnwegsinfektionen. An beiden Studien waren deutsche Zentren beteiligt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Resistenzsituation in Deutschland meist noch vergleichsweise vorteilhaft darstellt. Konsistent sind die *E.-coli*-Harnwegsisolatate aus den deutschen Zentren in >20% resistent gegenüber Cotrimoxazol und in 7% (unkomplizierte Infektionen) bis 14% (komplizierte Infektionen) resistent gegenüber Fluorchinolonen. Dennoch sind veränderte Strategien in der Therapie von Harnwegsinfektionen erforderlich, da durch die hohe Zahl von Verordnungen antimikrobiell wirksamer Substanzen in diesem Bereich ein erheblicher Selektionsdruck auf die Bakterien ausgeübt wird. So werden die Fluorchinolone nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen. Diese Maßnahme soll dazu beitragen, den Stellenwert derjenigen Antibiotika zu erhalten, die auch für die Therapie von schweren Infektionen sehr gut geeignet sind.

Die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bleibt weiterhin eine Angelegenheit mit hoher Priorität und Aktivitäten in vielen Bereichen auf vielen Ebenen. Die Forderungen nach einem sachgerechten Einsatz von Antibiotika und einer effektiven Umsetzung von Präventionsmaßnahmen bleiben auf der Agenda.

Veterinärmedizin

Die vorliegenden Resistenzdaten tierpathogener Bakterien basieren auf den Resultaten des nationalen Resistenzmonitorings GERM-Vet, durchgeführt vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), wie auf einigen regionalen Studien. Das GERM-Vet Monitoringprogramm untersucht, beginnend mit dem Jahr 2001, jährlich deutschlandweit das Resistenzverhalten von pathogenen Bakterien, die von Lebensmittel liefernden Tieren isoliert werden. Seit dem Jahr 2006 werden zudem auch bakterielle Infektionserreger von Heimtieren untersucht. Es gehen ausschließlich Isolate von erkrankten Tieren in die Erhebungen ein.

Bei der Analyse der Daten wurde sehr deutlich, wie wichtig die differenzierte Darstellung der Untersuchungsergebnisse getrennt nach Tierarten, Bakterienspezies und Organsystemen für die Auswertung und Bedeutung der Daten in der Veterinärmedizin ist.

Staphylococcus-aureus-Stämme vom Geflügel und von Heimtieren zeigten ähnlich hohe Resistenzraten gegenüber Penicillin G, Tetracyclin und Erythromycin wie in den Studienjahren zuvor. Der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten *S. aureus* (MRSA) an *S. aureus* zeigte einen leichten Anstieg, lag aber weiterhin unter 10%. Auch der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) an *S. pseudintermedius* lag mit unter 5% noch im unteren Bereich.

Erhebliche Resistenzraten zeigten porcine *Streptococcus-suis*-Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes gegenüber den häufig eingesetzten Wirkstoffen wie Tetracyclin und den Makroliden. Mit Ausnahme eines Resistenzanstieges gegenüber der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zeigte sich die Resistenzlage ähnlich derjenigen der vorherigen Studien.

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. Ausnahme war Trimethoprim/Sulfamethoxazol; hier lagen die Resistenzraten bei den Isolaten von Hund und Katze deutlich höher als bei den porcinen Isolaten. Vor der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zur Therapie, insbesondere vor Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol, ist eine Testung der In-vitro-Empfindlichkeit der in Frage kommenden antimikrobiellen Wirkstoffe unverzichtbar.

Pseudomonas-aeruginosa-Stämme vom Geflügel zeigten gleichbleibend hohe Resistenzen für die meisten der getesteten Wirkstoffe. Daher können nur 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 Lebensmittel liefernden Tiere, sowohl bei der Indikation „Enteritis“ als



auch bei „Erkrankungen des Urogenitaltraktes“. Stämme von Rindern, Schweinen und Geflügel wiesen hohe Resistenzraten gegen Tetracyclin, Ampicillin und Doxycyclin auf, die jeweilige Höhe war abhängig von der untersuchten Indikation. Einen Anstieg resistenter Isolate gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure wurde sowohl beim Rind (Indikation: „Enteritis“) als auch beim Geflügel (Indikation: „Sepsis“) verzeichnet.

Die häufigsten Resistenzen bei *Salmonella enterica* subsp. *enterica* betrafen die Wirkstoffe Ampicillin und Tetracyclin, bei Rind und Schwein war zusätzlich Doxycyclin betroffen.

Bundesweite, aktuelle Daten zu Abgabemengen bzw. Verbrauchsdaten von antibakteriellen Wirkstoffen existieren derzeit nicht. Es wurden bislang einige Pilotstudien zur Verbrauchsmengenerfassung initiiert, die regionale Szenarien erfassen. So zeigte sich in der VetCAB Machbarkeitsstudie¹, dass bei Umrechnung auf Einzelgaben am häufigsten Tetracyclin, β -Lactamantibiotika und Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur Behandlung von Rind und Schwein eingesetzt wurden.

Eine Erfassung der Abgabemengen von Antibiotika ist vom Gesetzgeber per Verordnung (DIMDI-AMV) ab dem Jahr 2011 vorgesehen, so dass im Laufe des Jahres 2012 mit den ersten Daten hinsichtlich der Abgabemenge zu rechnen ist.

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 sachgerechten Einsatz der Wirkstoffe gemäß der gültigen Antibiotikaleitlinien². Weiterhin sind verbesserte Haltungsbedingungen, ein gutes Herdenmanagement und optimierte Hygienemaßnahmen wichtige Instrumente, um einen restriktiven Einsatz von Antibiotika zu erreichen.

1 Hajek P, Merle R, Käsbohrer A., Kreienbrock, et al, Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung, Dtsch Tierärztebl, 2007;58:476-80.

2 Anonymous: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln; Dtsch Tierärztebl., Beilage Okt. 2010

1 Summary

Human Medicine

According to data provided by the Research Institute of Compulsory Health Insurances (Wissenschaftliches Institut der AOK, WIdO) there were almost 40 Mio. antibiotic prescriptions in the ambulatory care setting in Germany in the year 2009 corresponding to more than 750 Mio. €. The antibiotic use density was 14.9 defined daily doses (DDD) per 1.000 inhabitants per day which was slightly above the density observed in previous years. Notably, the proportion of drugs considered second choice in the ambulatory care setting (cephalosporins, fluoroquinolones) has continued to increase substantially. In addition, important and unexplained regional differences in antibiotic use density have persisted with lower antibiotic use in eastern and higher use in western federal states. The most prescribed antibiotics remained amoxicillin (80 Mio. DDD), doxycycline (54.6 Mio. DDD) and cefuroxime (21.9 Mio. DDD) in the year 2008.

Important sources of information about hospital antibiotic use remain the MABUSE (Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation) and SARI (Surveillance der Antibiotikaawendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) networks. Recent data are also available from the so-called ADKA-if programme. Taken together the available data suggest that there was an increase in overall hospital antibiotic use density between 2004 and 2008 (from 50–64 DDD per 100 patient days). As in previous years, we note that antibiotic use density in intensive care is approximately twice the level observed in normal wards, but has been more or less constant over the last years. The prescriptions of broad-spectrum cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolones, however, have clearly increased.

Sources of information on the distribution of antimicrobial resistance for the present report have been primarily the studies of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the SARI and the European Antimicrobial Resistance Surveillance networks (EARS-Net, formerly EARSS). Contributors also retrieved pertinent data from the various German national reference laboratories (NRZ) and from the so-called ARS, a system that has evolved from GENARS and now – coordinated by the Robert Koch-Institut since 2008 – comprises both resistance data from the hospital and ambulatory care setting.

Compared with the data analysed for GERMAP 2008 we now note considerable changes in antimicrobial resistance for some pathogens. Interestingly, macrolide resistance among pneumococci plateaued in 2006/7 and decreased thereafter in this country, and there was no change in the very low rate of penicillin resistance among pneumococci. Also, resistance of *Mycobacterium tuberculosis* against first line drugs increased slightly until 2005 and remained stable thereafter. Only minor changes have been observed for *Staphylococcus aureus*

and coagulase-negative staphylococci since 2001. The MRSA rate remains approximately 20% overall, but there seem to be large regional differences. Resistance against glycopeptides and linezolid has been extremely rare. Since there are new therapeutic options (daptomycin, tigecycline, both active against MRSA) we admit that the situation has slightly improved over the last 10 years rather than become more limited or out of control. Resistance against linezolid and tigecycline among enterococci has also remained extremely rare.



Among gram-negative enteric bacteria *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* isolates have shown increasing multidrug resistance which is likely and at least in part due to an increasing number and dominance of lysotype DT193 strains. *Escherichia coli* isolates obtained from admitted patients have also become increasingly multidrug-resistant (resistance against broad-spectrum penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, cotrimoxazole). The proportion of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) producers has reached almost 10%, and, given the reported fluoroquinolone resistance rate of approximately 30% overall, fluoroquinolones are no longer an option for empirical therapy in many hospitals. Carbapenems, in contrast, have remained exquisitely effective against *E. coli* in this country (resistance rate < 1%). Tigecycline is also among the few drugs showing very low rates of in vitro resistance in *E. coli*. It was observed that isolates from admitted patients

generally showed higher rates of resistance than isolates from outpatients. There may still be some overestimation of resistance levels in particular for isolates from outpatients since many isolates are likely to have been obtained from patients pre-treated with antibiotics and, thus, are not necessarily representative for the ambulatory care setting.

ESBL producers are also increasingly being detected among *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp. frequently shows resistance against broad-spectrum cephalosporins and piperacillin-tazobactam. Unlike seen with *E. coli*, these organisms show much less resistance against fluoroquinolones.

Large differences have been observed in the resistance rates between *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care patients and patients admitted to general wards. Overall, resistance against β -lactams and fluoroquinolones remained stable while some decrease in resistance levels was noted for aminoglycosides. The highest rates of resistance have generally been reported for isolates from patients with cystic fibrosis. Isolates of the *Acinetobacter baumannii* group have remained surprisingly susceptible in this country in view of the international reports of emerging resistance among these organisms.

This report also looked at pertinent data on disease burden and drug resistance available from clinical networks, notably for community-acquired pneumonia (CAP), sepsis (adult and neonatal), and urinary tract infection (UTI).

The German CAP clinical network (CAPNETZ) collects data on respiratory pathogens, their drug resistance and drug use. Among 7.400 patients with CAP recruited during 2002–2008 pathogen identification was possible in one third. The most frequent pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (~30%) followed by *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory viruses and *Legionella pneumophila*. Macrolide-resistant pneumococci decreased from 28% to <5% during the observation period which correlated with decreasing macrolide prescriptions (minus 10%) and increasing amoxicillin prescriptions (plus 20%). Amoxicillin-resistant strains, however, were only exceptionally isolated.

From the sepsis clinical network (SepNet) it is known that the prevalence of sepsis and of severe sepsis/septic shock on intensive care units in this country is 12% and 11%, respectively. The main sepsis foci were lungs (63%) and abdomen (25%). Approximately half of the cases (55%) were microbiologically confirmed infections with bloodstream infection in about only 10%. Most organisms were gram-positive bacteria (56% of the cases). Gram-negative bacteria and fungi were considered sepsis pathogens in 54% and 18% of the patients, respectively.

A sepsis surveillance study of the German Neonatal Network (GNN, 16 sites) found a 14% incidence of blood culture confirmed sepsis among premature infants with a birth weight < 1.500 g, most had developed so-called "late onset" sepsis. The most frequent isolated pathogens in late onset sepsis were coagulase-negative staphylococci (49%). No drug resistance data from multi-centre surveillance programmes are available for these pathogens. A single-centre study (Bonn, 1/2004–9/2009, n=1.610 blood cultures), however, reported a low MRSA rate (5%) and an even lower ESBL rate (< 1%).

UTI pathogens were investigated within two international studies (2003–2006): the ARESC study which addressed uncomplicated UTI, and the GPIU study which addressed complicated UTI. The two studies which included a number of German sites show a comparatively favourable situation in Germany in terms of bacterial resistance at the time of study. *E. coli* UTI isolates from German patients consistently exhibited >20% cotrimoxazole resistance rates while fluoroquinolone resistance with rates of 7% (uncomplicated disease) or 14% (complicated disease) was much critical at that time. It was recognized that we need to alter the strategies for management of UTI given the enormous selection pressure from too many prescriptions of a single drug. Fluoroquinolones are therefore no longer recommended as first-line drugs for uncomplicated cystitis. This change in standard therapy may preserve the usefulness of this drug class for complicated disease.

The prevention of emergence and spread of resistance remains a challenge and needs action in many areas. The call for prudent use of antibiotics and effective infection control remains a top priority on the agenda.

Veterinary Medicine

The susceptibility data presented here are based on the GERM-Vet monitoring programme conducted by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), and on several regional studies.

Since 2001, the GERM-Vet monitoring programme has been investigating annually the antimicrobial susceptibility of bacterial isolates recovered from food producing animals throughout Germany. In addition, bacterial isolates from companion animals have been investigated since 2006. Only isolates from diseased animals were included in the studies.

Analysis of the data confirmed the particular importance in veterinary medicine of evaluating these results with regard to the animal and bacterial species involved as well as the affected organs and body systems.

Staphylococcus-aureus-strains isolated from poultry resp. from companion animals showed resistance rates similarly to recent years against penicillin G, tetracycline, and erythromycin. The proportion of methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) rose but lasted below 10%. The percentage of methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) was low (under 5%).

Porcine *Streptococcus-suis*-strains isolated from respiratory tract infections showed remarkable high resistance rates against tetracyclines and macrolides, which are often used. The resistance level was, with exception of the combination trimethoprim/sulfamethoxazole (cotrimoxazol), similar to recent studies.

Bordetella-bronchiseptica-strains recovered from swine suffering from respiratory tract infections showed insusceptibility against most β -lactamantibiotics. (exception: amoxicillin/clavulanic acid). In comparison to canine and feline strains the resistance rates were higher for porcine strains (exception: trimethoprim/sulfamethoxazole with higher rates for canine/feline strains). Considering the use of antibiotics, especially this combination the *in vitro* susceptibility of the causative *B. bronchiseptica* should be determined.

Pseudomonas-aeruginosa-strains isolated from poultry showed consistently high resistance rates for most therapeutically substances tested. Only a few classes of antimicrobial agents are effective conferring to their *in vitro* susceptibility results.

Escherichia-coli-isolates from dogs and cats were clearly more susceptible than those from food producing animals. This concerns the indication "Enteritis" as well as the determined indication "Infections of the urinary/genital tract". Isolates recovered from cattle, swine and poultry showed high resistance rates for tetracycline, ampicillin and doxycycline. The level of the rate was addicted to the indication determined. An increase of resistant isolates was observed for the combination amoxicillin/clavulanic acid with bovine isolates ("Enteritis") and with isolates from poultry (Indication "Sepsis").

Most frequently observed resistances of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* concerned the antimicrobial agent ampicillin



and tetracycline. In bovine and porcine isolates doxycycline was concerned in addition.

At present, no nationwide current dates about the amount of dispensing resp. consumption data for antimicrobial agents exist. So far, some pilot studies have been initialised to determine regional scenarios.

The VetCAB study¹ of feasibility showed that after conversion to single doses, tetracycline, β -lactamantibiotics, and trimethoprim/sulfamethoxazole were used to treat in most cases cattle and swine.

A survey of dispensing data for antimicrobial agents via order (DIMDI-AMV) was implemented by the legislative body in 2011. Data concerning the dispensing data is due to be published in 2012.

In future one of our high preference requirements will be the maintenance of the efficiency of the currently available antimicrobial agents in veterinary medicine. This can only be achieved by responsible and prudent use of these agents according to the available guidelines of antibiotic use². Furthermore, improved housing conditions, good herd management, and optimised hygiene are important tools to achieve a restricted use of antibiotics hygiene concepts.

1 Hajek P, Merle R, Käsbohrer A., Kreienbrock, Ungemach F. Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung, Dtsch Tierärztebl., 2007;58:476-80.

2 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

Antibiotika gehörten auch in 2008/2009 zu den 10 umsatzstärksten Gruppen im Markt der GKV-Arzneimittelverordnungen. Bezogen auf die Verordnungshäufigkeit (nach verordneten Packungen) nehmen sie seit vielen Jahren eine Spitzenposition (unter den ersten drei) 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 modifizierten Form) ist weitaus geringer als das vieler anderer Arzneimittelgruppen wie beispielsweise das der Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika und Psychopharmaka.¹

Die Entwicklung des Antibiotikaverordnungsvolumens in den letzten Jahren ist in Abb. 2.1.1 dargestellt. Umsatz und DDD-Mengen sind, über die letzten Jahre betrachtet, leicht angestiegen (jeweils +5,1% gegenüber 2003). Insgesamt sind die verordneten Mengen und der Umsatz damit in der Größenordnung der Vorjahre geblieben. Im Jahr 2008 wurden 41 Mio. Verordnungen mit 374 Mio. DDD und einem Umsatz von 753 Mio. € gezählt. 2009 waren die Zahlen ähnlich (Abb. 2.1.1).

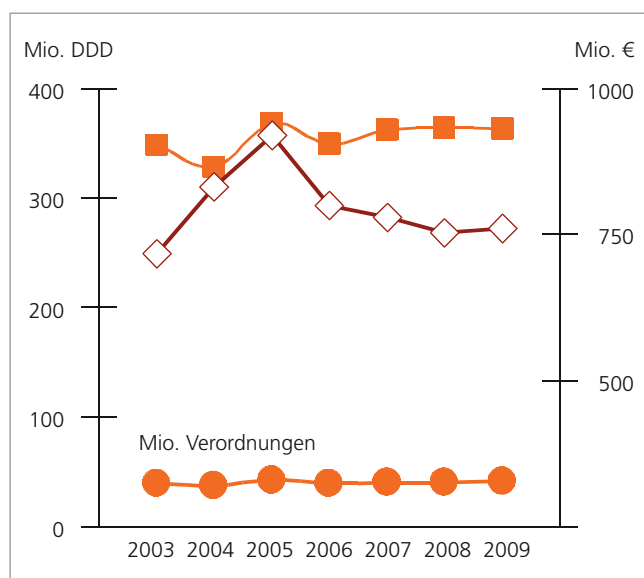


Abb. 2.1.1: Entwicklung der Antibiotikaverordnungszahlen (in Mio. Verordnungen) und des Verordnungsvolumens (in Mio. DDD) sowie des Antibiotikaumsatzes (in Mio. €, ATC-WHO Gruppe J01) in den letzten sechs Jahren (Quelle: WIdO, GKV Arzneimittelindex)

An erster Stelle werden seit Jahren Penicillin-Derivate verordnet, gefolgt von Tetracyclinen und Makroliden. Tab. 2.1.1 zeigt die Zahlen für 2008. Erkennbar ist, dass Substanzen mit niedrigen Tagestherapiekosten an der Spitze stehen (Tab.

2.1.1). Amoxicillin (ohne Kombinationspräparate zur *Helicobacter*-Eradikation) war 2009 mit 78,3 Mio. DDD (2008: 76,9 Mio. DDD; 2007: 77,3 Mio.) der meist verordnete Wirkstoff unter den Antibiotika, gefolgt von Doxycyclin auf Platz zwei (54 Mio DDD; 2008: 55,9 Mio. DDD) und Cefuroximaxetil auf der dritten Position (31,3 Mio. DDD; 2008: 22,6 Mio. DDD).

Tab. 2.1.1: Antibiotikaverordnungen (nach Tagesdosen) in 2008 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO)

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	Mittlere DDD-Kosten in €
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	105,3	1,16
Tetracycline	82,5	0,82
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	56,3	3,31
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	48,9	2,54
Chinolone	36,4	4,27
Folsäureantagonisten	20,8	1,74
Nitrofurantoin und andere* spezielle Harnwegsantibiotika	9,3	1,46
Erythromycin und andere ältere Makrolide	7,1	2,09
Lincosamine/Streptogramine/Fusidinsäure	6,9	3,01
Breitspektrum- β -Lactame	0,3	39,75
Imidazole	<0,1	24,17

*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 2005 bzw. 23% im Jahr 2008 gefallen.¹⁻³ 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 Cephalosporinen mit +62% (2003–2008) und der von Chinolonen (+34% 2003–2008) ungewöhnlich hoch. Die verordnete Menge der Basispenicilline (Aminopenicilline und Penicillin V) und Tetracycline ist im selben Zeitraum gesunken. Der Verbrauch von Oralcephalosporinen ist auch 2009 gegenüber dem Vorjahr wieder angestiegen (+28%).

Innerhalb der Substanzgruppen gibt es deutliche Unterschiede, die sich teilweise auch regional zeigen (regionale Präferenzen). So ist unter den Fluorchinolonen vor allem 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 Anstieg im Jahr 2006 eine Reduktion im Verbrauch zeigt, die bei Ciprofloxacin und Levofloxacin auch erkennbar, aber sehr viel schwächer ausfiel (Abb. 2.1.2).

Tab. 2.1.2: Änderungen im ambulanten Verordnungsvolumen (nach DDD) bestimmter Antibiotikaklassen 2003 bis 2008 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

	Änderung
Basispenicilline (Oralpenicilline, Aminopenicilline)	-4%
Tetracycline	-8%
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β-Lactamase-Inhibitor, Flucloraxillin	+62%
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	+11%
Chinolone	+34%
Folsäureantagonisten	-18%
Nitrofurantoin und andere spezielle Harnwegsantibiotika	+26%
Erythromycin und andere ältere Makrolide	-33%
Lincosamine/Streptogramine/Fusidinsäure	-4%
Breitspektrum-β-Lactame	+21%
Alle Antibiotika	+5%

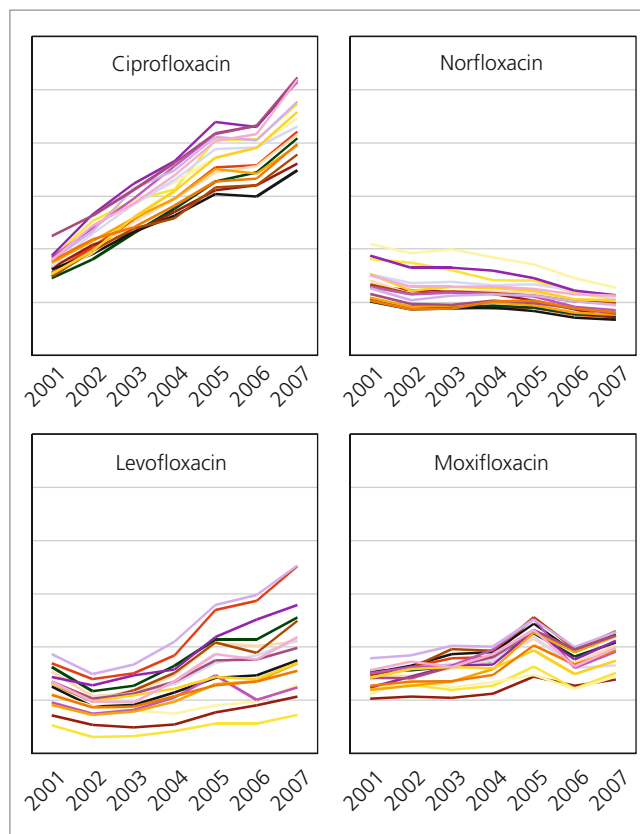


Abb. 2.1.2: Entwicklung des Verordnungsvolumens (DDD) ausgewählter Fluorchinolone in verschiedenen Regionen Deutschlands (jede Linie entspricht den Daten einer kassenärztlichen Vereinigung) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Die Zahlen zum Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich lassen sich am besten in Form von DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (DDD/1.000) als Verordnungsdichte beschreiben. Solche Zahlen stehen für die mehr als 70 Mio. GKV-Versicherten (85% der in Deutschland lebenden Bevölkerung) zur Verfügung.^{2,3-6} Damit lassen sich regionale und internationale Vergleiche vornehmen (siehe unten). Abb. 2.1.3 zeigt die Entwicklung der so ausgedrückten Antibiotikaverordnungsdichte im ambulanten Bereich in Deutschland. Umgerechnet auf die GKV-Versicherten waren es im Jahr 2008 demnach knapp 14,6 DDD/1.000, im Jahr 2009 14,9 DDD/1.000 (Abb. 2.1.3).

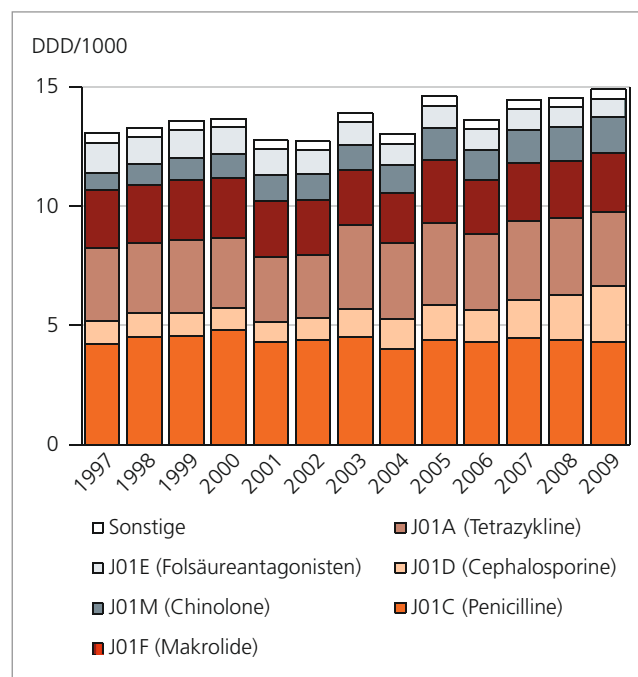


Abb. 2.1.3: Ambulante Antibiotikaverordnungsdichte in Deutschland in den letzten Jahren, ausgedrückt als (WHO)DDD pro 1.000 Versichertentage (Quelle: WIdO/ESAC)

Rechnet man die Verordnungen im stationären Bereich auf die Bevölkerung hoch und vergleicht die Werte mit der Verordnungsdichte im ambulanten Bereich, ergibt sich ein Anteil von lediglich ~15% Antibiotikaverordnungen im Krankenhausbereich am Gesamtverordnungsvolumen. Solche Hochrechnungen liegen hierzulande allerdings ausreichend verlässlich nur aus dem Jahr 2002 für Baden-Württemberg vor;⁷ die Größenordnung 80–90% für den Anteil der ambulant verschriebenen Antibiotika am Gesamtverordnungsvolumen ist jedoch in vielen Ländern beobachtet worden.^{5,6}

Ambulante Verordnungen im europäischen Vergleich

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt Deutschland mit der ambulanten Verordnungsdichte von knapp 15 DDD/1.000 im unteren Drittel – zusammen mit den Niederlanden, Österreich, Dänemark, den anderen skandinavischen Ländern, Slowenien, Russland und der Schweiz (Abb. 2.1.4). Griechenland, Zypern, Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg lagen sowohl in 2006 als auch in 2008 in der europäischen Spitzengruppe.⁴⁻¹¹ Die dortigen Ärzte verordnen teilweise mehr als doppelt so viele Antibiotika wie ihre

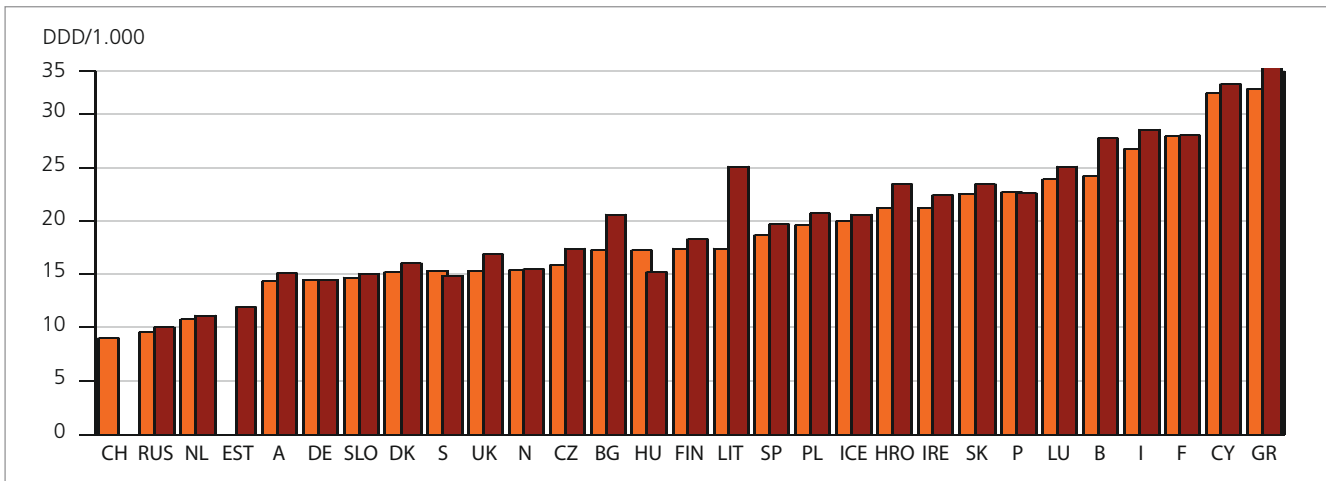


Abb. 2.1.4: Ambulante Antibiotikaverbrauchsdichte in Deutschland (DE) im Vergleich zu anderen europäischen Ländern bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (Quelle: WIdO sowie ESAC, Daten für 2006 [orange] und 2008)

deutschen Kollegen. Die Größenordnungen haben sich in den letzten Jahren nur geringfügig geändert (Abb. 2.1.4). Aus vielen Ländern wurde zwischen 2006 und 2008 ein Anstieg der Verbrauchsdichte gemeldet, beispielsweise aus Dänemark (2008: 15,9), Schweden (2008: 17,0), Norwegen (2008: 16,8) und den Niederlanden (2008: 11,1).⁸⁻¹¹ Die Relationen im Ländervergleich, auch zu Deutschland, sind jedoch insgesamt ähnlich geblieben.

Die Zahlen für die Niederlande und die Schweiz (ca. 10 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. Untersuchungen aus Deutschland zeigen, dass der Griff zum Rezept bei Atemwegsinfektionen in vielen Fällen hinterfragt werden kann und sollte:¹²⁻¹⁵ 90% dieser Erkrankungen stellen keine Indikation für eine Antibiotikabehandlung dar, nicht für Doxycyclin, nicht für Amoxicillin, nicht für Moxifloxacin. Bei Bronchitis ließen sich nach dieser Untersuchung die Antibiotikaverordnungen durch Hausärzte in Nordrhein-Westfalen¹³ um 40–60% senken – allein durch verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation – ohne Verwendung von Biomarkern wie C-reaktives Protein oder Procalcitonin.

Verbrauchsdichte nach Region

Innerhalb Deutschlands wurden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch explizit erstmals für 2001 ausgewertet und in aller Deutlichkeit beschrieben.² Insbesondere in den westlichen Regionen (alte Bundesländer) verordneten Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den neuen Bundesländern im Osten. Diese regionalen Unterschiede haben sich seither nicht wesentlich verändert (Abb. 2.1.5). 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), die deutlich über denen der neuen Bundesländer lagen (9,8 bis 11,7 DDD/1.000).^{3,16} Die Daten für 2008 zeigen eine Schwankungsbreite von 10,1 (Brandenburg) bis 17 DDD/1.000 (Saarland und Nordrhein-Westfalen) (Abb. 2.1.5 und 2.1.6).

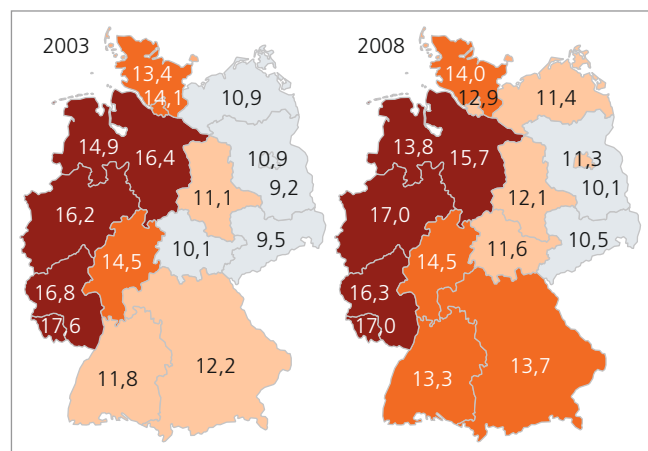


Abb. 2.1.5: Regionale Antibiotikaverordnungsdichten 2003 und 2008 (in DDD/1.000) (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

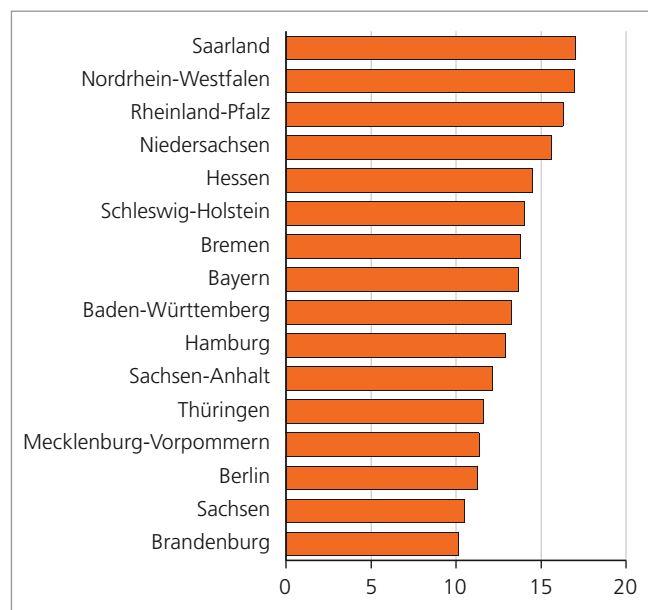


Abb. 2.1.6: Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD/1.000 Versichertentage) im Jahr 2008 nach KV-Regionen (Quelle: WIdO)

Auffällig sind der niedrigere β -Lactamverbrauch (vor allem Basispenicilline) und Tetracyclin-Verbrauch in den neuen Bundesländern (Tab. 2.1.3). Innerhalb der Substanzgruppen ist auch eine bestimmte regionale Präferenz erkennbar.

Tab. 2.1.3: Regionale Unterschiede in der Verordnungsdichte bestimmter Antibiotikaklassen für 2008 in DDD/1.000 (Quelle: WIdO)

	Ost	Süd	West
Basispenicilline	2,2	3,7	5,1
Tetracycline	2,9	3,0	3,5
Oralcephalosporine, Aminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	1,7	2,3	2,3
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	1,7	1,8	2,0
Chinolone	1,3	1,5	1,4
Folsäureantagonisten	0,7	0,7	0,9
Erythromycin und andere ältere Makrolide	0,2	0,2	0,3
Lincosamine/Streptogramine/Fusidinsäure	0,3	0,2	0,3

Ost: neue Bundesländer und Berlin

Süd: Baden-Württemberg und Bayern

West: alle übrigen alten Bundesländer

Wie weiter oben bereits kurz angesprochen (Abb. 2.1.2), gibt es zwischen den KV-Regionen gut erkennbare Unterschiede in der Bevorzugung bestimmter Wirkstoffe, z.B. von Fluorchinolonen.

Verbrauchsdichte nach Facharztgruppe

Der Anteil der Allgemeinmediziner an allen Antibiotikaverordnungen (DDD) in Deutschland betrug im Jahr 2008 ca. 54% (Vergleich: 2003: 58%, 2005: 57%; Abb. 2.1.7). Dabei waren sie für 51% des gesamten β -Lactamverbrauchs, 63% der Makrolid-Verordnungen und 54% der Fluorchinoloverordnungen verantwortlich.

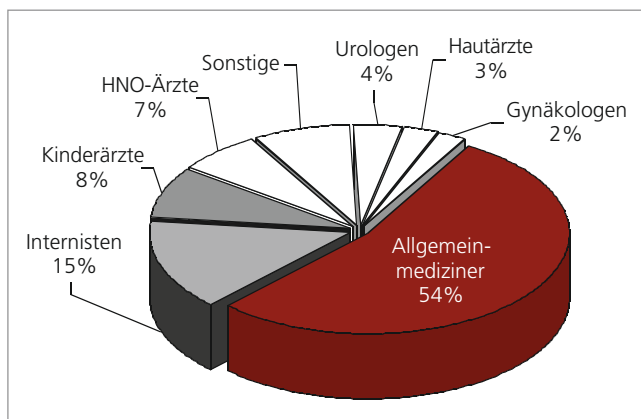


Abb. 2.1.7: Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch in Deutschland für das Jahr 2008 (Quelle WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Internisten, Kinderärzte und HNO-Ärzte folgten an zweiter, dritter und vierter Stelle. Die verschiedenen Fachgruppen zeigten unterschiedliche Schwerpunkte bei der Wirkstoffauswahl. So entfielen in den allgemeinärztlichen Praxen 51% aller verordneten Tagesdosen auf Basispenicilline und Tetracycline.

Auch HNO-Ärzte legten ihren Verordnungsschwerpunkt mit 82% der verordneten Antibiotikatagesdosen auf β -Lactame und Tetracycline. Urologen zeigten hingegen ein völlig anderes Ordnungsverhalten; hier entfielen 31% der verordneten Antibiotika-DDD auf Folsäureantagonisten (Cotrimoxazol

u.a.) und Tetracycline (zu etwa gleichen Anteilen), 29% auf Chinolone und 27% auf Harnwegsantibiotika. In der Kinderarztpraxis kamen überwiegend β -Lactame und Makrolide zum Einsatz; dabei entfielen 46% auf Basispenicilline sowie 30% auf Oralcephalosporine und Staphylokokken-wirksame Penicilline. Neuere Makrolide wurden mit 8% etwas seltener eingesetzt als ältere Makrolide mit 9%.

Das höchste Antibiotikaverordnungsvolumen (nach Tagesdosen) pro Arzt zeigten HNO-Ärzte und Urologen, gefolgt von Allgemeinmediziner und Kinderärzten. Internisten folgten nach den Hautärzten erst an sechster Stelle (Tabelle 2.1.4).

Tab. 2.1.4: Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2008 (Quelle: WIdO)

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika-DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.775
Urologen	5.191
Allgemeinmediziner	4.739
Kinderärzte	4.388
Hautärzte	2.660
Internisten	2.415

Verbrauchsdichte nach Altersgruppen

Ambulante Antibiotikaverordnungen sind im Kindesalter (<10 Jahre), bei den 16–19-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.

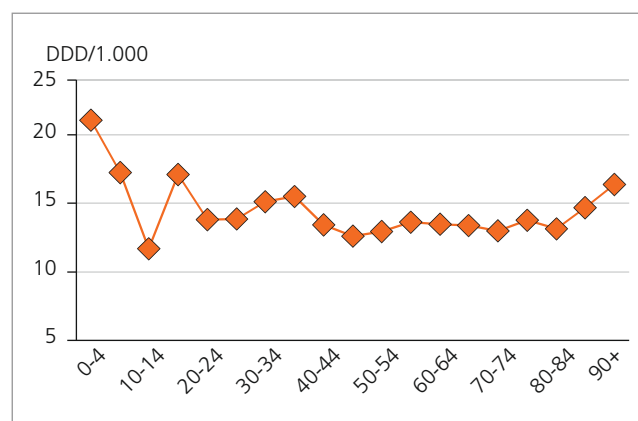


Abb. 2.1.8: Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versichertentage) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2008 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Die Verordnungshäufigkeit (in %) im Kindesalter ist beträchtlich. Von den 2–4-jährigen Kindern erhalten mindestens 50% ein Antibiotikum pro Jahr (Abb. 2.1.9). Dabei sind die Verordnungsfrequenzen unterschiedlich für Allgemeinärzte und Kinderärzte: Kinderärzte verschreiben weniger Antibiotika als Allgemeinärzte (Abb. 2.1.10).^{12,14,15}

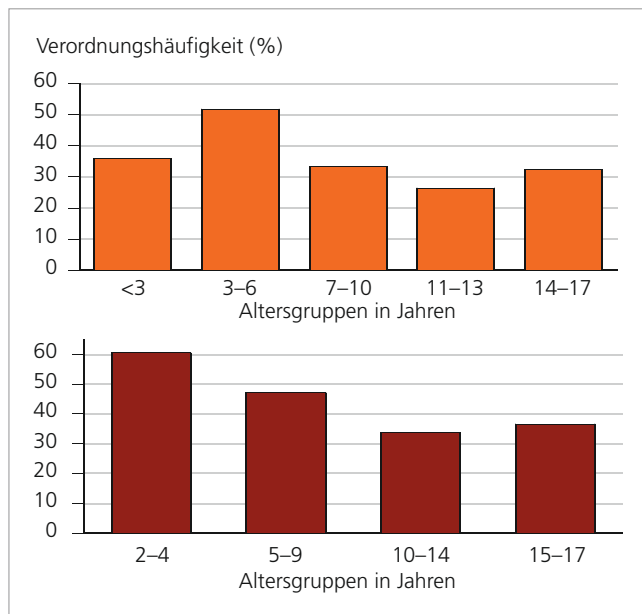


Abb. 2.1.9: Antibiotikaverordnungshäufigkeit (in %) bei Kindern unterschiedlichen Alters (Quelle: GEK-Arzneimittel-Report, Daten für 2007 [oben]; Abbas et al., Daten der AOK Hessen für 2006 [unten]¹²)

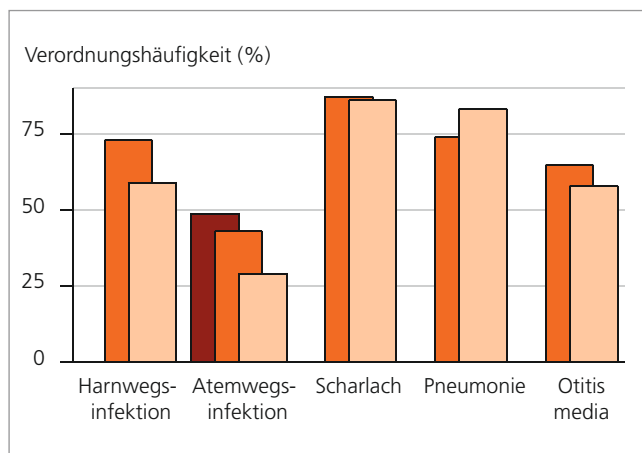


Abb. 2.1.10: Antibiotikaverordnungshäufigkeit (in %) bei Kindern mit ausgewählten Diagnosen je nach Facharztgruppe (Allgemeinärzte [braun und orange] versus Kinderärzte [hellorange]) (Quelle: Abbas et al., Daten der AOK Hessen für 2006¹² und Fischer et al.¹⁴)

Im Kindesalter werden vornehmlich Basispenicilline und Oralcephalosporine zur Therapie eingesetzt. Ab dem 5. Lebensjahr nimmt der Verbrauch an Oralcephalosporinen zugunsten des Verbrauchs neuerer Makrolide deutlich ab. Mit zunehmendem Alter nehmen Tetracyclin-Verordnungen an Häufigkeit zu, ab dem 40. Lebensjahr stellen sie dann die verordnungstärkste Antibiotikaklasse dar, gefolgt von Basispenicillinen und neueren Makroliden. Ab dem 60. Lebensjahr werden Fluorchinolone bereits häufiger eingesetzt als neuere Makrolide und stehen nach den Tetracyclinen und Penicillinen an dritter Stelle. Im hohen Alter gewinnen Fluorchinolone immer mehr an Bedeutung und werden ab dem 80. Lebensjahr als häufigste Klasse eingesetzt.

Frühere Analysen haben ergeben, dass die regionale Verordnungshäufigkeit bei Kindern nicht exakt der bei Erwachsenen entsprach,^{2,3} da sich die niedrigsten Verordnungsdichten nicht wie erwartet in den neuen Bundesländern, sondern im Süden fanden – neuere Daten hierzu sind noch nicht verfügbar.

Saisonale Verordnungsmuster

Aufgrund der Häufung von Atemwegsinfektionen in der kalten Jahreszeit ist die Antibiotikaverordnungsdichte in den Wintermonaten sehr viel höher als in den Sommermonaten. Diese Schwankungen können dazu benutzt werden, um Antibiotikaverordnungen – ob adäquat oder inadäquat – bei Atemwegsinfektionen zu identifizieren. Eine Untersuchung des MABUSE-Netzwerkes aus dem Jahr 2002 zum Verordnungsverhalten von Allgemeinmedizinern in Baden-Württemberg zeigte, dass neben β -Lactamen nicht nur neuere Makrolide, sondern auch Fluorchinolone vermehrt in den Wintermonaten zur Therapie eingesetzt wurden (unveröffentlichte Daten).

Neuere nationale Daten aus den letzten drei Jahren bestätigen die Beobachtung. Im Vergleich zu Norfloxacin und Ofloxacin (Harnwegsinfektion), aber auch zu Doxycyclin und Minocyclin, werden Amoxicillin und Makrolide erwartungsgemäß sehr viel häufiger in der kalten Jahreszeit eingesetzt (Abb. 2.1.11). Die neueren Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin sowie Cefuroxim und Amoxicillin/Clavulansäure zeigen ebenfalls deutliche saisonale Schwankungen, sodass hier die Indikationen Atemwegsinfektion bzw. Pneumonie eine bedeutende Rolle spielen. Unter den Fluorchinolonen finden sich auch für Ciprofloxacin jahreszeitliche Schwankungen im Verbrauch; dies weist auf einen potentiell inadäquaten Einsatz der Substanz bei Atemwegsinfektionen hin (Abb. 2.1.11).

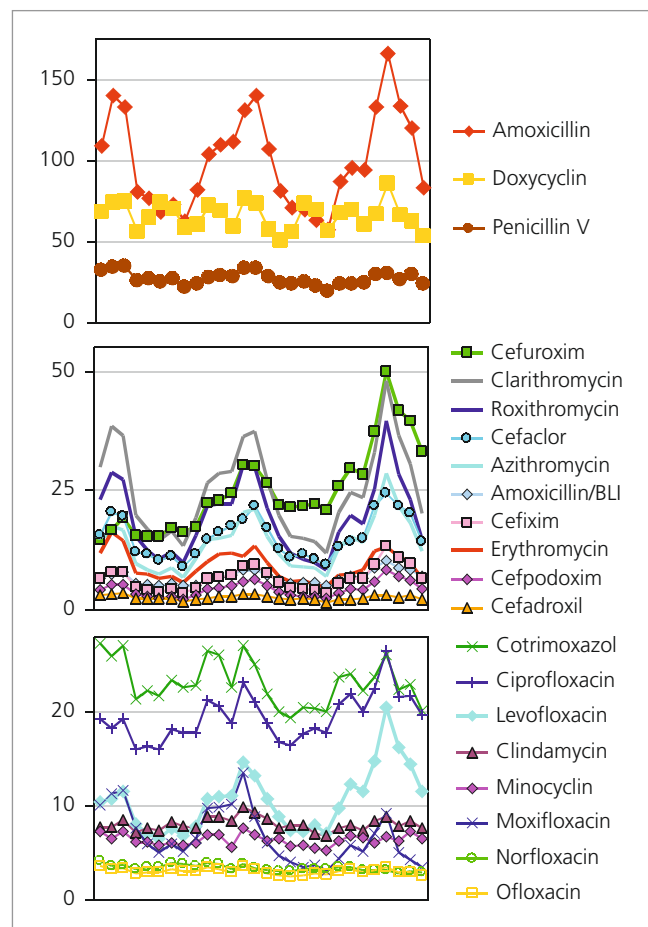


Abb. 2.1.11: Saisonaler Einsatz bestimmter Antibiotika in DDD/1.000 Versicherte pro Monat (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, Daten für 1/2007 bis 4/2009)

Fazit

Deutschland nimmt mit einem Antibiotikaverbrauch von etwa 15 DDD/1.000 nach wie vor eine Position im unteren Drittel der europäischen Länder ein. Der Verbrauch im ambulanten Bereich liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie in den Nachbarländern Schweiz, Österreich, Niederlande und Dänemark. Hochverbraucherregion innerhalb Deutschlands ist der Westen, vor allem die Regionen, die an Frankreich, Luxemburg und Belgien grenzen. Niedrigverbraucherregion ist der Osten. Allgemeinärzte sind verantwortlich für die meisten Verordnungen. Der Antibiotikagesamtverbrauch nimmt zwar seit vielen Jahren nur geringfügig zu, der Anteil der Reserveantibiotika beträgt aber inzwischen 40%. Insbesondere der Verbrauch von Fluorchinolonen und Oralcephalosporinen nimmt seit Jahren zu. Amoxicillin ist aber nach wie vor mit Abstand die meist verordnete Substanz. Der Fluorchinoloneinsatz steigt mit dem Lebensalter. Altersstruktur der Bevölkerung und regionale Besonderheiten, einschließlich vermutlich soziokultureller Variablen auf Arzt- und Patienten-seite, scheinen wesentlich für die Verordnungsdichte und das Verordnungsprofil in Deutschland zu sein.

▷ W.V. Kern, K. Nink
Reviewer: A. Altiner, R. Berner

- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin 2010.
- 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.
- GERMAP2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- Goossens H, Ferech M, vander Stichele R Elsevier M, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption Yearbook 2008. ESAC, Antwerpen, 2009. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036.
- ESAC – European Surveillance of Antibiotic Consumption Yearbook 2009. ESAC/EDCD, Antwerpen, 2010. http://www.esac.ua.ac.be/main.aspx?c=*ESAC2&n=50036.
- 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.
- DANMAP 2008 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Technical University of Denmark, Søborg, 2009.
- NETHMAP 2008 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB & Rivm, 2008.
- NORM/NORM-VET 2008 – Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2009.
- SWEDRES 2009 – A report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. STRAMA & The Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, 2010.
- Abbas S, Ihle P, Heymans L, Küpper-Nybelen J, et al. Unterschiede im Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Allgemein- und Kinderärzten in Hessen, Deutschland. *Dtsche Med Wochenschr* 2010; 135:1792-7.
- Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm 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.
- Fischer T, Fischer S, Kochen MM, Hummers-Pradier E. Influence of patient symptoms and physical findings on general practitioners' treatment of respiratory tract infections: a direct observation study. *BMC Fam Pract* 2005;6:6.
- Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin, 2008.
- 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.
- Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:113-20.

2.2 Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus

Von den ca. 2.100 deutschen Krankenhäusern im Jahr 2009 waren beinahe 1.800 allgemeine Krankenhäuser, mit ~460.000 aufgestellten Betten, ~17 Mio. Aufnahmen und ~129 Mio. Pflegetagen. Seit einigen 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 (2004/5 → 2009) deutlich zu beobachten waren, sind bei der Interpretation von Änderungen der Antibiotikaverbrauchsichte zu berücksichtigen. Sie machen einen Anstieg in der Antibiotikaverbrauchsichte über die letzten Jahre wahrscheinlich, der alleine mit der gestiegenen Fallzahl und reduzierten Verweildauer erklärt werden kann.

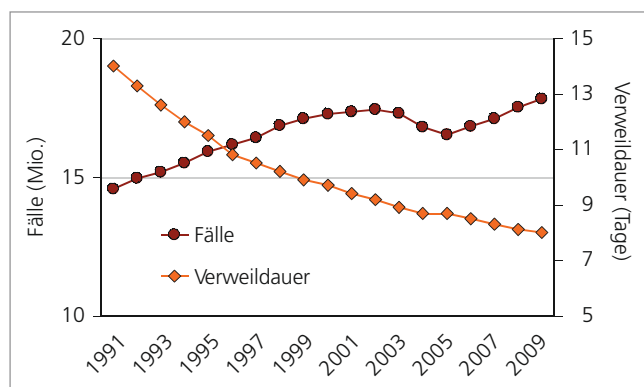


Abb. 2.2.1: Entwicklung der Fallzahlen (stationäre Aufnahmen) und mittleren Verweildauer in deutschen Krankenhäusern (inkl. Fachkrankenhäusern) von 1991 bis 2009 (Quelle: Statistisches Bundesamt)

Ausgedrückt wird der Antibiotikaverbrauch bzw. die Antibiotikaanwendungsdichte 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 Pflegetage (DDD/100 bzw. RDD/100) bzw. pro Krankenhausfall. DDD sind in diesem Fall nicht unproblematisch, da sie in vielen Fällen nicht den im Krankenhaus üblichen Tagesdosen entsprechen (siehe Kapitel 7.3).

Zu den wichtigsten Datenquellen für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus gehören die SARI- und MABUSE-Netzwerk-Erhebungen (siehe Kapitel 7.3). Daten aus einer krankenhausesweiten/abteilungsübergreifenden systematischen prospektiven Erfassung des Verbrauchs an einer größeren Zahl von deutschen Kliniken sind aktuell weiterhin nicht verfügbar. Umfangreiche überregionale Daten liegen jedoch für die Jahre 2003 und 2004 vor. Danach lag die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung im Durchschnitt bei 50 DDD/100 (gewichteter Mittelwert, Jahr 2004). Bezogen auf einen Krankenhausfall (anstatt auf 100 Pflegetage) ergab sich ein Verbrauch von 3,5 DDD/Fall für das Jahr 2004, d.h. im statistischen Mittel wurde jeder Krankenhauspatient 3,5 Tage lang mit Antibiotika behandelt.

Daten für 2007, 2008 bzw. 2009 aus dem im Aufbau befindlichen überregionalen prospektiven Projekt (ADKA-if-Projekt) zeigen etwas höhere Werte. Somit ist ein Anstieg der Verbrauchsichte im Vergleich zu 2004 wahrscheinlich, auch wenn die Daten der beiden Studienprojekte aufgrund der Unterschiedlichkeit der Stichproben nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind (Tab. 2.2.1a und 2.2.1b, Abb. 2.2.2).

Tab. 2.2.1a: Antibiotikaverbrauchsichten nach Stationsart. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in DDD/100 (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2009 [ADKA-if-Projekt])

	n=	2004	n=	2008				n=	2009			
				I	II	III	IV		I	II	III	IV
Operative Normalstationen	340	40 (33–49)	115	52 (35–73)	49 (30–76)	50 (34–79)	51 (36–80)	160	51 (36–72)	50 (37–74)	54 (36–75)	51 (38–74)
Nicht-operative Normalstationen	285	45 (36–56)	68	57 (39–81)	54 (38–83)	57 (41–82)	60 (45–87)	117	53 (34–90)	51 (35–80)	51 (34–77)	50 (36–80)
Intensivstationen	218	110 (87–141)	53	127 (84–169)	110 (84–156)	127 (83–170)	119 (87–186)	76	116 (84–167)	119 (83–154)	114 (80–159)	125 (84–166)

Tab. 2.2.1b: Antibiotikaverbrauchsichten nach Stationsart. Angegeben sind jeweils der Median und (in Klammern) die Interquartilbereiche in RDD/100 (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] sowie 2009 [ADKA-if-Projekt])

	n=	2004	n=	2008				n=	2009			
				I	II	III	IV		I	II	III	IV
Operative Normalstationen	340	27 (22–33)	115	35 (22–50)	32 (19–50)	33 (21–53)	34 (23–51)	160	33 (21–49)	32 (23–52)	36 (22–52)	34 (23–52)
Nicht-operative Normalstationen	285	32 (26–39)	68	42 (29–55)	35 (27–60)	40 (28–56)	41 (31–63)	117	42 (24–59)	35 (23–53)	40 (23–52)	41 (24–55)
Intensivstationen	218	76 (58–98)	53	86 (56–108)	72 (53–99)	83 (53–115)	85 (60–119)	76	82 (54–107)	84 (54–104)	77 (58–106)	89 (58–115)

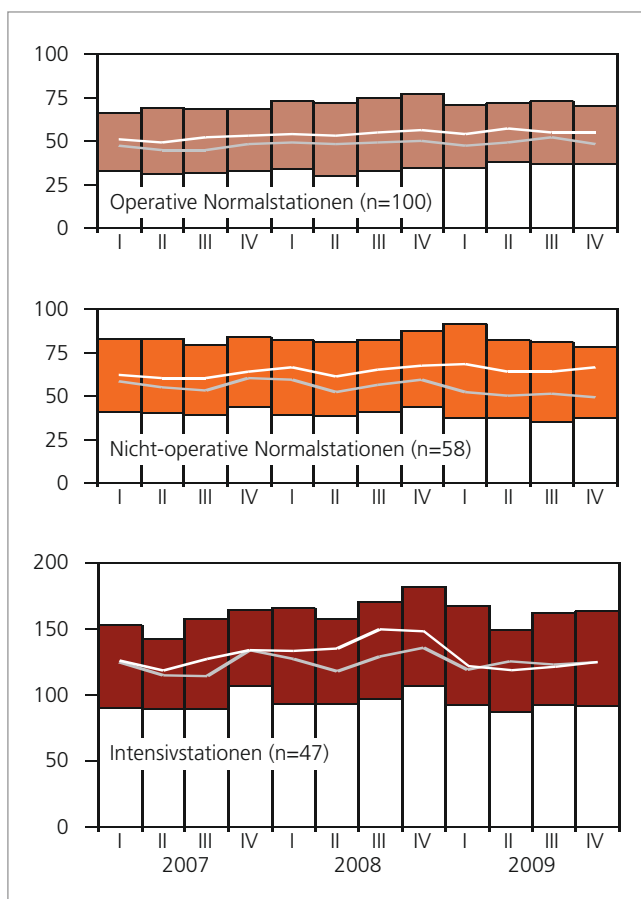


Abb. 2.2.2: Antibiotikaverordnungsichte (DDD/100) in Kliniken mit kompletten Daten für 2007 bis 2009 mit Median (graue Linie), (gewichteten) Mittelwerten (weiße Linie) und Interquartilbereichen (Quelle: MABUSE-Netzwerk [ADKA-if-Projekt])

Insgesamt scheint die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Akutkrankenhäusern in einer Größenordnung zu liegen, die auch für andere europäische Länder berichtet wurde (Tab. 2.2.2). Auch dort ist z.T. ein Anstieg in der

Tab. 2.2.2: Europäische Studien zur Antibiotikaverordnungsichte im Krankenhaus (Daten in DDD/100) und Vergleich mit USA

	DDD/100	Quelle
Europa 2004 (n=139)	50	MacKenzie et al.
Schweden 2004 → 2009 (n=80)	59 → 56	SWEDRES
Dänemark 2004 → 2009 (n=66)	58 → 78	DANMAP
Niederlande 2002 → 2007 (n=88)	50 → 61	NethMap
Deutschland 2004 (n=184) → 2009 (n=44)	50 → 60	GERMAP
Frankreich 2007 (n=360)	37–56	Dumartin et al.
USA 2002–2003 (n=130)	79	Polk et al.

Verbrauchsichte zu beobachten, der zumindest teilweise mit der Erhöhung der Fallzahlen erklärt werden kann. Die Stichprobengröße der deutschen Krankenhäuser ist allerdings vergleichsweise klein. Zuverlässige Aussagen erfordern eine Stichprobengröße von mindestens 100 Akutkrankenhäusern (besser: > 10%, entsprechend > 180), die kontinuierlich Daten von allen Fachabteilungen liefern. Dies sollte mit dem neuen erweiterten ADKA-if-RKI-Projekt und aufgrund der geplanten Änderung des Infektionsschutzgesetzes gelingen (siehe Kapitel 7.3).

Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Die Verbrauchsichte im Krankenhaus lässt sich auch auf die Bevölkerung umrechnen und kann so mit der Verbrauchsichte im ambulanten Bereich verglichen werden. Solche Daten werden im ESAC-Projekt präsentiert; allerdings können nur wenige (fast ausnahmslos sehr kleine) Länder Komplett-erhebungen für den Krankenhausesektor liefern, so dass die Angaben unvollständig sind.

Eine derartige Analyse für Deutschland wurde mithilfe von Krankenhausverbrauchsdaten aus Baden-Württemberg aus dem Jahr 2002 gemacht und bereits im vergangenen GERMAP-Report (GERMAP 2008) dargestellt. Dabei ergab sich ein Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus von ~2 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag – verglichen mit einer ambulanten Verbrauchsichte von ~14 DDD/1.000/Tag. Dies entspricht einem geschätzten Anteil von etwa 14% für den Krankenhausbereich am Gesamtverbrauch. Der Anteil variierte jedoch 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 Anteil von 85–90% am gesamten Antibiotikaverbrauch aus.

Verbrauchsichte nach Krankenhausgröße

Die mittlere Antibiotikaverbrauchsichte eines Krankenhauses ist abhängig von der Krankenhausversorgungsstufe bzw. Krankenhausgröße (Bettzahl bzw. Universitätsklinik versus nicht-universitäre Kliniken) sowie von der Fachabteilung bzw. der Stationsart (Intensivstation versus Normalstation).

Nach den Daten der Erhebung aus dem Jahr 2004 haben Universitätskliniken einen deutlich höheren Verbrauch als nicht-universitäre Krankenhäuser. Gleichwohl steigt die Verbrauchsichte in nicht-universitären Krankenhäusern mit der Bettzahl, erreicht jedoch auch in großen Kliniken nicht das Niveau der Universitätskliniken (Abb. 2.2.3). Im Jahr 2004 betrug die Verbrauchsichte in Krankenhäusern mit einer Bettzahl von <400 45 DDD/100 (entsprechend 31 RDD/100), in Krankenhäusern mit einer Bettzahl von 400–800 49 DDD/100 (34 RDD/100) und in Krankenhäusern mit einer Bettzahl von >800 (inkl. Universitätskliniken) 54 DDD/100 (39 RDD/100) (Abb. 2.2.3).

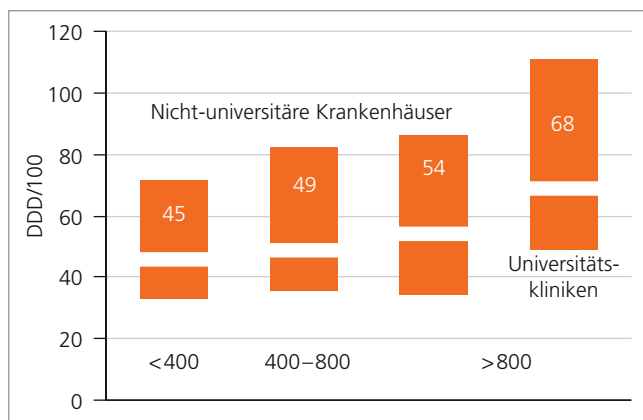


Abb. 2.2.3: Antibiotikagesamtverbrauchsichte in Abhängigkeit von der Bettenzahl (Median und Interquartilbereich) (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)

Der Unterschied in der Verbrauchsdichte zwischen Universitätskliniken und anderen Krankenhäusern der Akutversorgung zeigte sich auch im Jahr 2009 (Tab. 2.2.3).

Verbrauchsdichte nach Fachabteilung

Bei dem Vergleich der Verbrauchsdichte nach Stationsarten fällt in erster Linie der deutliche Mehrverbrauch auf Intensivstationen auf (Tab. 2.2.1a, 2.2.1b und 2.2.3). Die Verbrauchsdichte auf Intensivstationen ist mit 110–130 DDD/100 (bzw. 70–90 RDD/100) etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen. Trotz dieser sehr hohen Verbrauchsdichte beträgt der Anteil der Antibiotika auf Intensivstationen an allen Verordnungen nur etwa 10–12% (entsprechend der sehr viel geringeren Bettenzahl und Pflage tage) (Tab. 2.2.4).

Berücksichtigt man zusätzlich die Art der Fachabteilung und den Sonderstatus der Universitätskliniken, fällt ein deutlicher

Mehrverbrauch auf Intensivstationen und in hämatookologischen Fachabteilungen der Universitätskliniken auf (GERMAP 2008). Die Verbrauchsdichte in hämatookologischen Fachabteilungen der Universitätskliniken ist ähnlich hoch wie auf Intensivstationen.

Nach den Angaben der Erhebung des MABUSE-Netzwerkes im Jahr 2004 wurden im Mittel auf operativen Intensivstationen mehr Antibiotika eingesetzt als auf internistischen und sonstigen nicht-operativen Intensivstationen (GERMAP 2008). Die SARI-Daten, die eine Trendanalyse über die Zeit erlauben, weisen keinen wesentlichen Unterschied im Gesamtverbrauch zwischen den verschiedenen Typen von Intensivstation auf. Sie zeigen jedoch, dass die Gesamtverbrauchsdichte, insbesondere von 2008 auf 2009, deutlich angestiegen ist (2001: 118 DDD/100; 2008: 117 DDD/100; 2009: 134 DDD/100). Bei einigen Substanzklassen waren in diesem Zeitraum signifikante Änderungen zu beobachten (Abb. 2.2.4). Ein Anstieg der Verbrauchsdichte wurde v.a. für Carbapeneme und Glykopeptide ermittelt.

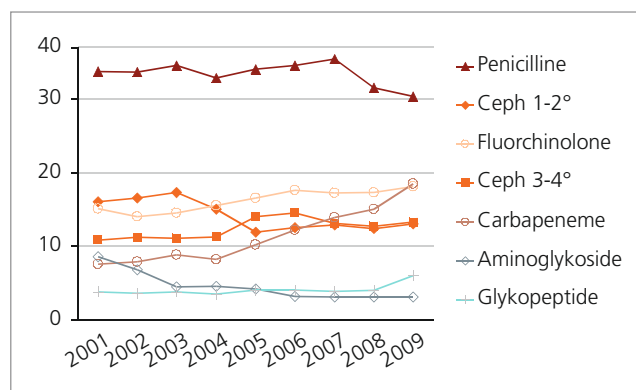


Abb. 2.2.4: Entwicklung (2001 bis 2009) verschiedener Antibiotikagruppen im Bereich Intensivstationen (DDD/100) (Quelle: SARI-Projekt, www.antibiotika-sari.de)

Tab. 2.2.3: Mittlere Antibiotikaverbrauchsdichten nach Krankenhausart, Stationsart und Fachabteilung. Angegeben sind jeweils der Median und die Interquartilbereiche in DDD/100 bzw. RDD/100 (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 [IMS-Health] und für 2008/2009 [ADKA-if-Projekt])

	2004		4. Quartal 2008		4. Quartal 2009							
	DDD/100	RDD/100	DDD/100	RDD/100	DDD/100	RDD/100						
Operative Normalstation												
Universitätskliniken	53	(46–68)	35	(29–44)	61	(42–81)	42	(27–52)	60	(47–96)	41	(33–62)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	40	(30–52)	27	(20–34)	50	(35–76)	33	(23–48)	48	(34–71)	33	(22–49)
Nicht-operative Normalstation												
Universitätskliniken	55	(45–95)	39	(27–75)	76	(52–115)	50	(30–77)	68	(32–118)	45	(22–90)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	43	(33–56)	30	(23–39)	51	(34–71)	33	(24–49)	49	(36–73)	32	(24–50)
Intensivstation												
Universitätskliniken	111	(93–149)	85	(62–116)	168	(115–197)	101	(92–127)	160	(119–188)	111	(75–133)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	110	(86–136)	74	(58–95)	123	(91–184)	82	(60–121)	110	(83–141)	80	(57–100)

Tab. 2.2.4: Anteil der pro Stationsart/Fachabteilung verordneten DDD (RDD) an allen DDD (RDD) im Krankenhaus (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten für 2004 und 2009)

	2004	2009
Operative Normalstation	48% (46%)	45% (44%)
Nicht-operative Normalstation	42% (43%)	43% (44%)
Intensivstation	10% (9%)	12% (12%)

Verbrauchsichte nach Region

Die Daten aus den Jahren 2008 und 2009 sind für eine Betrachtung regionaler Unterschiede aufgrund einer zu kleinen Fallzahl nicht aussagekräftig. Die Daten von 2004 zeigten nur geringe regionale Unterschiede, sind aber aufgrund der großen Streuung und geringen Fallzahl von nur 31 erfassten Krankenhäusern im Osten ebenfalls nur von beschränkter Aussagekraft. Tendenziell war die Verbrauchsichte im Osten (neue Bundesländer; 48 DDD/100 bzw. 33 RDD/100) niedriger als im Süden (Bayern, Baden-Württemberg; 54 DDD/100 bzw. 38 RDD/100) oder Westen Deutschlands (sonstige alte Bundesländer; 58 DDD/100 bzw. 39 RDD/100).

Antibiotikaklassen

Die Analyse der Daten des Jahres 2004 ergab, dass unabhängig von der Krankenhausgröße β -Lactame (30 bis 36 DDD/100) und Fluorchinolone (6 bis 8 DDD/100) am häufigsten zur Therapie von Infektionskrankheiten verwendet wurden. Andere Antibiotikaklassen machten jeweils einen kleineren Anteil aus. Dieses Verbrauchsmuster war in 2009 zu erkennen (Abb. 2.2.5).

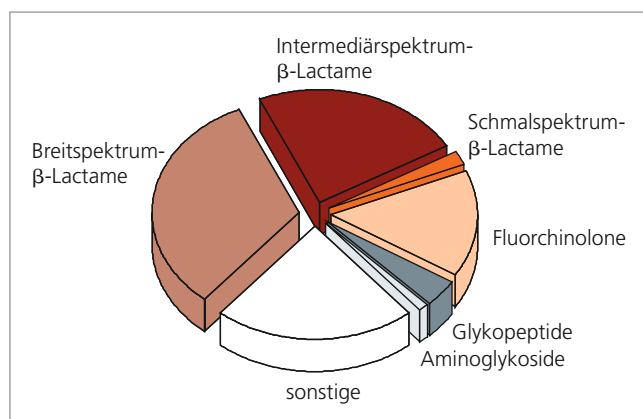


Abb. 2.2.5: Anteil verschiedener Antibiotikagruppen im Bereich Intensivstationen (Daten von 2009, Anteil in % RDD) (Quelle: MABUSE-Netzwerk [ADKA-if-Projekt])

Den größten Anteil am Verbrauch der β -Lactame haben die Breitspektrum- β -Lactame (32% aller RDD), gefolgt von den Intermediärspektrum- β -Lactamen (23% aller RDD) (Abb. 2.2.5), wobei deren Anteil auf Normalstationen zumeist höher ist als auf Intensivstationen (Abb. 2.2.6, 2.2.7 und 2.2.8). Das Verhältnis der Anteile von Intermediär- zu Breitspektrum- β -Lactamen am Gesamtverbrauch kann jedoch von Station zu Station sehr unterschiedlich sein (Abb. 2.2.6, 2.2.7 und 2.2.8).

Cephalosporine Nummer 1 im Krankenhaus

Insgesamt macht die Gruppe der Cephalosporine den größten Anteil (~29%) an den Antibiotika-RDD in 2009 aus. Im Vergleich zu den Penicillinen ist ihr Anteil auf den operativen Normalstationen besonders hoch (2009 Median: 40% vs 16%). Ceftriaxon war im Jahr 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. 2.2.5). Das Verhältnis von Cephalosporinen zu Penicillinen betrug auf den nicht-operativen Normalstationen 24% zu 25% und auf den Intensivstationen 25% zu 24%. Bei den oralen Antibiotika findet sich Cefuroximaxetil an der Spitze der TOP 15 Antibiotika, wie bereits in 2004 (Tab. 2.2.5).

Fluorchinolone Nummer 2 nach β -Lactamen

Die Fluorchinolone stellten in 2009 die zweithäufigste Antibiotikagruppe (~16% aller RDD). Unter den oral verfügbaren Antibiotika belegten sie die Plätze 2 (Levofloxacin), 3 (Ciprofloxacin) und 11 (Moxifloxacin). Im Jahr 2004 waren Levofloxacin und Moxifloxacin noch auf Rang 5 bzw. 12 zu finden (Tab. 2.2.5).

Wenig Glykopeptide und Aminoglykoside

Die mittlere Verordnungsdichte von Aminoglykosiden und Glykopeptiden betrug in 2009, wie bereits in 2004, auf operativen Normalstationen jeweils <0,5 DDD/100, auf nicht-operativen Normalstationen <2 DDD/100 und auf Intensivstationen <5 DDD/100. Gemessen am Gesamtverbrauch (in RDD) waren die Anteile der beiden Substanzklassen sehr klein (Glykopeptide <2%, Aminoglykoside <1%).

Tab. 2.2.5: TOP 15 verordnete Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch (in % RDD) (Quelle MABUSE-Netzwerk, Zahlen für das Jahr 2009 mit Vergleich der Rangzahlen 2004 [in Klammern])

Parenterale Antibiotika				Orale Antibiotika			
2009	(2004)		%	2009	(2004)		%
1.	(2.)	Ceftriaxon	10,1	1.	(1.)	Cefuroximaxetil	7,2
2.	(1.)	Cefuroxim	6,1	2.	(5.)	Levofloxacin	5,8
3.	(3.)	Metronidazol	3,9	3.	(3.)	Ciprofloxacin	4,9
4.	(6.)	Piperacillin + Tazobactam	3,5	4.	(10.)	Clarithromycin	4,6
5.	(5.)	Ampicillin + Sulbactam	3,0	5.	(2.)	Cotrimoxazol	4,3
6.	(-)	Meropenem	2,2	6.	(7.)	Amoxicillin + Clavulansäure	3,2
7.	(13.)	Piperacillin ± Sulbactam	2,2	7.	(6.)	Sultamicillin	2,8
8.	(11.)	Ciprofloxacin	2,0	8.	(-)	Metronidazol	2,5
9.	(4.)	Cefazolin	1,9	9.	(4.)	Amoxicillin	1,9
10.	(7.)	Vancomycin	1,7	10.	(9.)	Clindamycin	1,8
11.	(8.)	Clindamycin	1,5	11.	(12.)	Moxifloxacin	1,6
12.	(10.)	Imipenem	1,3	12.	(11.)	Roxithromycin	1,4
13.	(-)	Amoxicillin + Clavulansäure	1,3	13.	(15.)	Doxycyclin	1,2
14.	(-)	Levofloxacin	1,3	14.	(-)	Cefpodoximproxetil	0,9
15.	(-)	Gentamicin	0,8	15.	(-)	Cefaclor	0,6

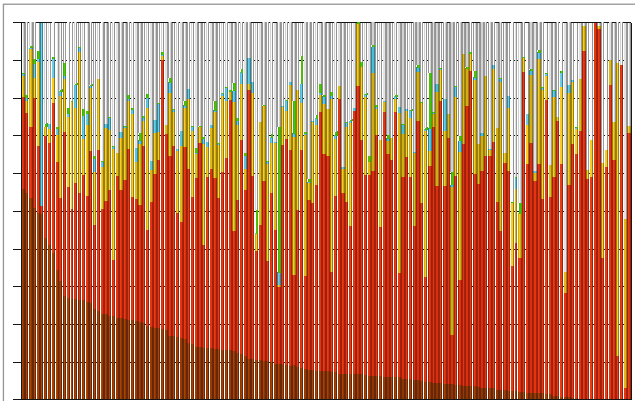


Abb. 2.2.6: Anteil verschiedener Antibiotikagruppen im Bereich operative Normalstationen (Daten von 2009, Anteil in % RDD) (Quelle: MABUSE-Netzwerk [ADKA-if-Projekt])

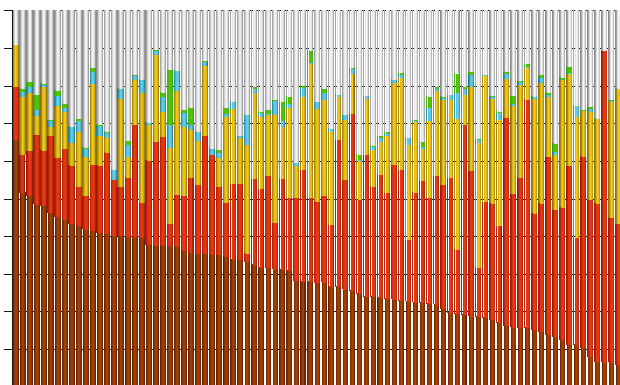


Abb. 2.2.7: Anteil verschiedener Antibiotikagruppen im Bereich nicht-operativer Normalstationen (Daten von 2009, Anteil in % RDD) (Quelle: MABUSE-Netzwerk [ADKA-if-Projekt])

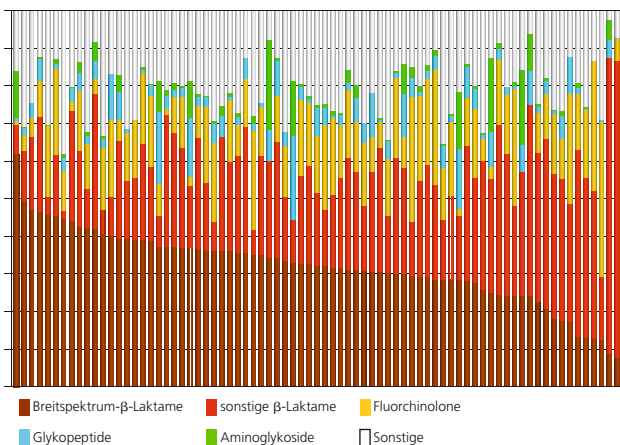


Abb. 2.2.8: Anteil verschiedener Antibiotikagruppen im Bereich Intensivstationen (Daten von 2009, Anteil in % RDD) (Quelle: MABUSE-Netzwerk [ADKA-if-Projekt])

Fazit

Die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika sind Breitspektrum- β -Lactame (meist Ceftriaxon), Intermediärspektrum- β -Lactame (meist Cefuroxim) und Fluorchinolone (zu ~78% als orale Darreichungsformen). Insgesamt hat der Antibiotikaverbrauch in Akutkrankenhäusern im Vergleich zu 2004 weiter zugenommen. Gleichzeitig ist der Anteil der Cephalosporine am Gesamtverbrauch angestiegen.

Wie erwartet ist die Antibiotikaverbrauchsdichte 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 zwingend.

▷ K. de With, W.V. Kern, E. Meyer

Reviewer: M. Fellhauer, T. Eckmanns, M. Kresken

1. DANMAP 2008 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Technical University of Denmark, Søborg, 2009.
2. DANMAP 2006 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2006.pdf, last date accessed 28.07.2008.
3. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009;37:349-52.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. NETHMAP 2008 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB & Rivm, 2008.
9. NETHMAP 2007 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. [http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/\(WebFiles\)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/\\$FILE/NETHMAP_2007.pdf](http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/(WebFiles)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/$FILE/NETHMAP_2007.pdf), last date accessed 28.07.2008.
10. 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.
11. SWEDRES 2009 – A report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. STRAMA & The Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, 2010.
12. SWEDRES 2007 – A report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/swedres-strama-smi-2007.pdf> last date accessed 28.07.2008.
13. vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.

2.3 Antimykotikaverbrauch

Ambulante Verordnungen

Unter den systemisch wirkenden Antimykotika im ambulanten Bereich ist Terbinafin seit vielen Jahren das meist verordnete Präparat (in den Jahren 2009 und 2010 11,5 bzw. 13,1 Mio. DDD). Itraconazol (1,0 bzw. 1,1 Mio. DDD) wurde in den letzten Jahren weniger häufig als Fluconazol (1,5 bzw. 1,6 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 wird die Liste von Itraconazol (Luxemburg, Kroatien, Italien) oder Ketoconazol (Bulgarien) angeführt.³

Sehr viel häufiger wurden oral nicht (Nystatin, Natamycin und Amphotericin B) bzw. nicht ausreichend resorbierbare (Miconazol) sowie topische Antimykotika (Ciclopirox, Clotrimazol, Econazol) in Form von Lutschtabletten, Suspensionen zur oralen Anwendung, Salben, Hautcremes, Vaginaltabletten oder Vaginalcremes verordnet. Die im Rahmen der Behandlung und Prävention von Mundsoor und anderen Schleimhautmykosen am häufigsten verordnete Substanz scheint Amphotericin B¹ zu sein. Verlässliche Verbrauchszahlen hierzu sind allerdings nicht verfügbar, da zahlreiche Präparate nicht verschreibungspflichtig und nicht erstattungsfähig sind und insofern in den Statistiken der GKV-Verordnungen nicht zu finden sind.

Stationäre Verbrauchsdichten

Untersuchungen an deutschen Universitätskliniken aus den Jahren 2000 bis 2003 haben mittlere Antimykotikaverbrauchsdichten von ~25 DDD/100 auf Intensivstationen, von >50 DDD/100 in der Hämatonkologie und von <5 DDD/100 auf Normalstationen ergeben.⁴ Eine Erhebung auf 13 SARI-Intensivstationen (2004–2005) zeigte eine mittlere Anwendungsdichte von 9 DDD/100 bei einer sehr breiten Spannweite von 2 bis 23 DDD/100. Intensivstationen mit Transplantationspatienten zeigten höhere Verbrauchsdichten (15 vs 5 DDD/100).⁵ Erhebungen für das Jahr 2004 (auf 843 operativen, nicht-operativen Allgemein- und Intensivstationen in 184 Akutkrankenhäusern) zeigten eine klinikweite Verbrauchsdichte systemischer Antimykotika von <1 DDD/100 in Krankenhäusern mit einer Bettenzahl bis 800 und eine Verbrauchsdichte von ~3 DDD/100 in größeren Kliniken (inkl. Universitätskliniken).⁶

Neuere Daten für die Jahre 2007 bis 2010 liegen aus 44 Krankenhäusern vor, die allerdings nicht über alle Quartale konsistent Daten hierzu geliefert haben und vergleichsweise wenig Kliniken der Maximalversorgung einschließen (Abb. 2.3.1). Sie zeigen Gesamtverbrauchsdichten (pro Quartal) 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.

Nach den Erhebungen aus dem Jahr 2004 war die Gesamtverbrauchsdichte abhängig von der Stations- bzw. Kran-

kenhausart. Sie war sowohl in den universitären als auch in nicht-universitären Krankenhäusern am höchsten in den hämatonkologischen Abteilungen, gefolgt von Intensivstationen.⁶ Die damaligen Medianwerte betragen für die hämatonkologischen 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).

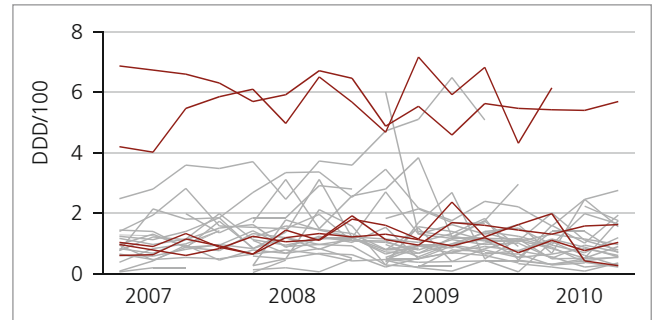


Abb. 2.3.1: Verbrauchsentwicklung systemischer Antimykotika von 2007 bis 2010 in individuellen Akutkrankenhäusern (Quartalsdaten in DDD/100); Daten der Kliniken der Maximalversorgung in rot (Quelle: ADKA-if- bzw. ADKA-if-RKI-Surveillance)

Aus den neueren Erhebungen der ADKA-if-Surveillance ist für das Jahr 2009 eine detaillierte Analyse verfügbar (Tab. 2.3.1). Auch hier zeigt sich der deutlich erhöhte Antimykotikaverbrauch auf Intensivstationen und hämatonkologischen Stationen.

Tab. 2.3.1: Antimykotikagesamtverbrauch (DDD/100) auf Intensiv- und Normalstationen in 44 Akutkrankenhäusern im Jahre 2009 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-Surveillance)

Fachbereiche (n)	Median DDD/100 (Interquartilbereich)	
Gesamt	1	(1–2)
Intensivstationen		
Operativ (inkl. interdisziplinär) (58)	9	(4–16)
Nicht-operative (26)	5	(3–8)
Normalstationen*		
Chirurgie (88)	<1	(<1–1)
Andere operative Fächer (86)	<1	(<1–1)
Allgemeine Innere Medizin (85)	1	(<1–2)
Hämatonkologie (13)	8	(3–20)
Sonstige nicht-operative Fächer (38)	1	(<1–2)

*ohne Pädiatrie und ohne Psychiatrie

Antimykotikaklassen im Krankenhaus

In allen Krankenhausbereichen wurden, sowohl im Jahr 2004 wie auch in dem Zeitraum 2007–2010, mit Abstand am häufigsten Azole verwendet. Eine detailliertere Auswertung aus dem Jahr 2009 über alle Krankenhausbereiche zeigt Fluconazol als häufigstes und Voriconazol als zweithäufigstes Antimykotikum (Tab. 2.3.2). Im Vergleich zu 2004 wurde Itraconazol 2009 deutlich weniger eingesetzt. Neu hinzugekommen ist Posaconazol.

Tab. 2.3.2: Relative Häufigkeit der Verordnung verschiedener Antimykotika (in Prozent aller Antimykotika-DDD und -RDD) in 44 Akutkrankenhäusern (Normal- und Intensivstationen) im Jahre 2009 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-Surveillance)

Substanz*	DDD	RDD
Fluconazol	70%	62%
Voriconazol	13%	22%
Caspofungin	4%	7%
Itraconazol	4%	3%
Posaconazol	3%	6%
L-AmB	3%	5%
Anidulafungin	2%	4%
cAmB	1%	2%

* Der Anteil von Flucytosin, Ketoconazol, Micafungin und Terbinafin betrug jeweils < 1%.

Andere Antimykotika

Andere systemische Antimykotika wurden im Krankenhaus deutlich seltener verordnet. Der Verbrauch von parenteralem Amphotericin B (inkl. liposomalem Amphotericin B) lag im gesamten Krankenhausbereich bei < 1 DDD/100 und machte insgesamt nur noch 3–5% (liposomales Amphotericin B) bzw. 1–2% (konventionelles Amphotericin B) aller Tagesdosen aus. Deutlich häufiger wurden Echinocandine verordnet. Caspofungin ist in 2009 zum drittstärksten Antimykotikum im Krankenhausbereich geworden.

Intensivstationen als Hochverbraucher

Die Antimykotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen war 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 > 50 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 sehr viel häufiger auf den 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 (Quelle: ADKA-if-Surveillance)

Substanz	Operative Intensivstationen	Nicht-operative Intensivstationen
Fluconazol	82%	54%
Caspofungin	5%	10%
Anidulafungin	4%	8%

Hämatookologie als Hochverbraucher

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.

Das Muster der Substanzen hat sich auch hier geändert. Wie in Abb. 2.3.2 erkennbar, sind Voriconazol und Posaconazol in den letzten Jahren deutlich häufiger eingesetzt worden. Insbesondere aber ist Itraconazol weitgehend verdrängt worden, und konventionelles Amphotericin B wird nur noch sehr wenig eingesetzt.

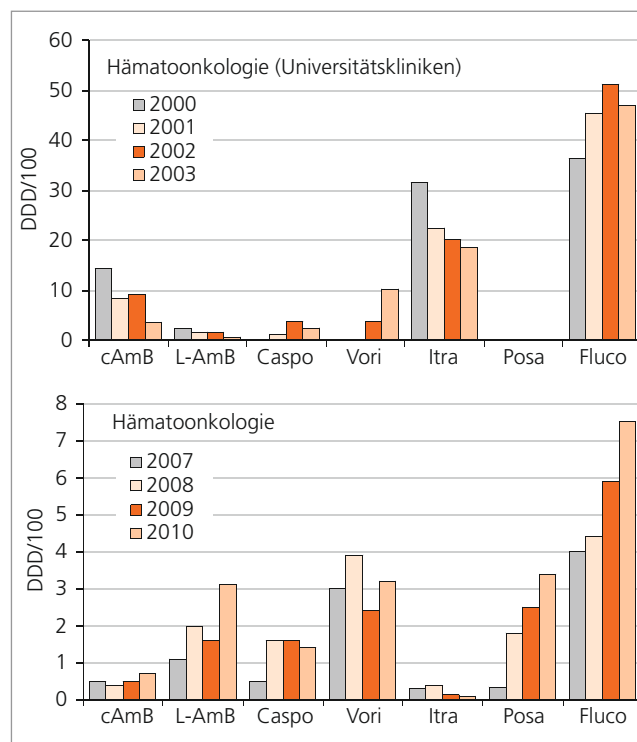


Abb. 2.3.2: Verbrauch systemischer Antimykotika 2000–2003 und 2007–2010 (Mediane) auf hämatookologischen Stationen (Quelle: MABUSE-Netzwerk und ADKA-if- bzw. ADKA-if-RKI-Surveillance) (cAmB= konventionelles Amphotericin B; L-AmB= liposomales Amphotericin B)

Fazit

Antimykotikaverbrauchszahlen liegen sowohl für den ambulanten als auch den stationären Bereich vor. Sie beziehen sich auf systemisch wirksame Antimykotika. Es gibt keinen Hinweis auf eine deutliche Verbrauchszunahme in jüngster Zeit. Allerdings konnte erst in den letzten Jahren eine kontinuierliche Surveillance etabliert werden. Gleichwohl gibt es immer noch große Lücken in der Verbrauchserfassung.

Terbinafin blieb auch in den letzten Jahren die im ambulanten Bereich am häufigsten verordnete Substanz. Im stationären Bereich war es Fluconazol, wie schon in 2004. Schwerpunkte der Verschreibung bleiben die Intensivstationen und die Hämatookologie, wobei sich die Muster der eingesetzten Substanzen hier unterscheiden.

▷ W. V. Kern, M. Fellhauer
Reviewer: K. de With

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. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rüdén H, et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:619-24.
6. GERMAP 2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

3 Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin

Der Bundesverband für Tiergesundheit unterstützt die Erhebung der Abgabemengen an Antibiotika differenziert nach Wirkstoffklassen auf jährlicher Basis. Der Verband hat deshalb in den vergangenen Jahren mehrfach eigeninitiativ die Mengen anhand des verfügbaren Umsatzpanels der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg abgeschätzt und u.a. in GERMAP 2008 publiziert.

Dem Gesetzgeber genügte diese von der Wirtschaft getragene Erfassung nicht. Insbesondere der Bundesrat bestand darauf, die Industrie zu höher differenzierten Daten und einer Erfassung weiterer Wirkstoffe über Antibiotika hinaus zu verpflichten. Nach mehrjähriger Diskussion wurde im Februar 2010 eine Verordnung verabschiedet, die Hersteller und Vertrieber von Tierarzneimitteln verpflichtet, die Abgabemengen an Antibiotika und verschiedenen anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen jährlich, geordnet nach den ersten

beiden Kennziffern der Postleitzahlen, an das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu melden. Die Begründung der Verordnung besagt, dass die regionalisierte Meldung notwendig wäre, damit das Resistenzgeschehen im Veterinärbereich genauer abgeschätzt werden könne. Um unnötige Doppelarbeit zu vermeiden wurde deshalb seitens des Verbandes beschlossen, auf eigene Mengenerhebungen zu verzichten.

Die Verordnung sieht eine Meldepflichtung erstmalig für das Jahr 2011 vor. Aktuelle Ergebnisse zur Abgabe von Antibiotikamengen sind somit im Laufe des Jahres 2012 zu erwarten. Als Herausgeber werden DIMDI oder BVL verantwortlich zeichnen.

► M. Schneiderei
Reviewer: J. Wallmann

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 breit. Neben Erkrankungen des Respirationstraktes (Tonsillopharyngitis, Scharlach) und der Haut (Impetigo contagiosa, Erysipel) sind insbesondere Erkrankungen tieferer Gewebe (Phlegmone, nekrotisierende Fasziiitis, 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 2008 (Tab. 4.1.1.1.1). Bis 2003 stammten die Isolate fast ausschließlich aus nicht invasiven, danach hauptsächlich aus invasiven

Erkrankungen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden mit der Mikrodilutionsmethode nach den Kriterien und unter Verwendung der Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ermittelt.

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 Makrolidresistenz wurde anhand der Daten von Clarithromycin, in den ersten Jahren des Auswertungszeitraumes zum Teil auch von Erythromycin, erfasst. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag während des gesamten Zeitraumes zwischen 2,7% und 13,6%. Der Anteil der Makrolid-intermediären Isolate war vergleichsweise gering. Erfreulicherweise setzte sich der in den letzten Jahren beobachtete leichte Rückgang der Resistenzrate auch im Jahr 2008 fort. Die Clindamycin-Resistenzrate war während des gesamten Zeitraums sehr niedrig.

Fazit

Alle im Zeitraum von 1999 bis 2008 nachgewiesenen Stämme von *S. pyogenes* waren gegen Penicillin G sensibel. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag im ausgewerteten Zeitraum zwischen 2,7% und 13,6%, wobei in den letzten Jahren ein leichter Rückgang zu beobachten war. 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 *S. 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

4.1.1.2 *Streptococcus agalactiae*

Grundsätzlich ist zwischen neonatalen Erkrankungen und Erkrankungen jenseits der Neugeborenenperiode durch *Streptococcus agalactiae* (Gruppe-B-Streptokokken, GBS) zu unterscheiden. GBS sind – wie in vielen anderen Ländern auch – nach wie vor die häufigsten Erreger der neonatalen Sepsis. Die Inzidenz der Blut- bzw. Liquorkultur-positiven GBS-Erkrankungen in Deutschland beträgt ca. 0,5 pro 1.000 Geburten. Über 60% der GBS-Erkrankungen manifestieren sich als Frühsepsis (early-onset disease, EOD) innerhalb der ersten 24–48 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 LOD mit dem Auftreten einer Meningitis assoziiert. Der Beginn einer LOD-Erkrankung ist unspezifisch und schleichend. Bei der EOD werden die Erreger unter der Geburt von der Mutter erworben; dies kann durch eine peripartale Antibiotikaprophylaxe effektiv verhindert werden. Die Antibiotikaprophylaxe ist aber nicht in der Lage, LOD-Infektionen zu vermeiden, da bei der LOD die Erreger höchstwahrscheinlich erst postpartal erworben werden. In Deutschland weisen mindestens 14% aller von einer invasiven GBS-Erkrankung betroffenen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung Residualschäden auf. Etwa 5% der Fälle nehmen einen tödlichen Verlauf. Um eine effektive Prophylaxe der Frühform dieser Erkrankung (EOD) zu ermöglichen, wird aktuell in den nationalen und internationalen Leitlinien die Erfassung einer Kolonisierung mit GBS durch eine rektovaginalen Abstrichuntersuchung in der 35.–37. Schwangerschaftswoche empfohlen.

In einer seit Beginn 2008 gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) durchgeführten bundesweiten Studie, für deren Beteiligung alle mikrobiologischen Labore in Deutschland vierteljährlich angeschrieben werden, zeigt sich jedoch, dass weit mehr invasive Erkrankungen bei Patienten jenseits der Neugeborenenperiode vorkommen. Von 445 bis Ende 2009 gemeldeten Fällen entfielen nur knapp 30% auf Neugeborene. Mehr als zwei Drittel der Meldungen stammten von

erwachsenen Patienten. Davon waren 90% älter als 50 Jahre, 60% über 70 Jahre und knapp 30% über 80 Jahre alt. Die meisten Isolate stammten aus Blutkulturen, an zweiter Stelle standen Gelenkpunktate.

Im Rahmen einer von 2001 bis 2003 gemeinsam mit dem RKI durchgeführten bundesweiten Studie wurden annähernd 300 invasive GBS-Isolate (ausschließlich von Neugeborenen) gesammelt und Antibiotikaresistenzprüfungen durchgeführt (Tab. 4.1.1.2.1).¹ 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 intrapartalen Antibiotikaprophylaxe (IAP) bei der Mutter eingesetzt werden, hat diese Beobachtung nicht unerhebliche Relevanz. Analysen aus kleineren, z.T. regional oder überregional durchgeführten Studien in Deutschland aus dieser Zeit zeigten sehr ähnliche Ergebnisse.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der bundesweit seit Anfang 2008 an Erregern invasiver Infektionen laufenden Untersuchung zeigt sich weiterhin eine vollständige Empfindlichkeit aller Isolate gegenüber Penicillin, Ampicillin und Cefotaxim. Allerdings waren nun etwa 25% der Isolate resistent gegenüber Erythromycin und Clindamycin; dies entspricht ziemlich genau der Erythromycin-Resistenzrate (22,6%) einer anderen Untersuchung an hospitalisierten Patienten in Deutschland aus dem Jahr 2006.² Interessanterweise waren allerdings nur 15% der neonatalen Isolate, aber 29% der adulten Isolate der RKI-Studie Erythromycin-resistent.¹ Der überwiegende Anteil (63%) der neonatalen Isolate gehörte dem Serotyp III an, im Vergleich zu 27% der adulten Isolate.³ Demgegenüber gehörten nur 7% der neonatalen Isolate dem Serotyp V an, dagegen 30% der adulten Isolate. Da die Erythromycin-Resistenz deutlich zu Serotyp V assoziiert ist, könnte dies eine Erklärung für die unterschiedliche Antibiotikaempfindlichkeit sein.

Tab. 4.1.1.2.1: Antibiotikaempfindlichkeit von 296 invasiven GBS-Isolaten (Daten von 2001–2003¹)

Antibiotika	MHK-Streubreite mg/l	MHK ₅₀ mg/l	MHK ₉₀ mg/l	Grenzwert mg/l	% Resistent
Penicillin G	0,016–0,125	0,047	0,064	≤0,12	0
Ampicillin	0,016–0,125	0,094	0,094	≤0,25	0
Cefotaxim	0,023–0,19	0,047	0,064	≤0,5	0
Erythromycin	0,023–> 256	0,094	0,94	≤0,25	10,1
Clindamycin	0,038–> 256	0,19	0,25	≤0,25	5,7
Gentamicin	32–256	128	128	≤1,0	100
Linezolid	0,25–1,5	1,0	1,5	≤2,0	0
Quinupristin-Dalfopristin	0,19–1,5	0,50	0,75	≤1,0	0
Imipenem	0,004–0,19	0,032	0,064	≤0,5	0
Meropenem	0,012–0,094	0,032	0,047	≤0,5	0
Ertapenem	0,023–0,094	0,047	0,064	≤1,0	0
Vancomycin	0,38–1,0	1,0	1,0	≤1,0	0

Fazit

Erfreulicherweise wurden in Deutschland bisher keine GBS-Isolate mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit nachgewiesen. In den USA und Asien wurden solche Stämme beobachtet und die verminderte Penicillin-Empfindlichkeit von den entsprechenden Referenzlaboratorien bestätigt. Die deutliche Zunahme der Resistenzrate gegenüber Makroliden und Clindamycin erfordert fortlaufende epidemiologische Untersuchungen.

▷ R. Berner, B. Spellerberg
Reviewer: N. Schnitzler

1. 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.
2. Kresken M, Brauers J. German surveillance study on the in vitro activity of daptomycin against Gram-positive cocci. *Clin Microbiol Infect* 2008;13(issue s7):S500-1 – Poster presented at the 18th ECCMID, Barcelona, Spain, 19–22 April 2008 (Poster No. 1723).
3. Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive Group B streptococcal isolates in neonates: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin Infect Dis* 2005;40:760-3.

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 Pneumokokkenkrankungen 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. Als Risikofaktoren gelten die Splenektomie, ein niedriges (Säuglinge und Kleinkinder) sowie hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen und Alkoholabusus.

Wichtige Erkrankungen sind insbesondere die Pneumonie, Meningitis, Sepsis, akute Otitis media, Sinusitis sowie akute Exazerbationen der chronisch obstruktiven Bronchitis. Die Pneumokokkenkonjugatimpfung wurde im Jahr 2006 in die Allgemeinen Impfempfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission) aufgenommen. Die Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe vermitteln Schutz gegen 7, 10 bzw. 13 Serotypen (7v-PnC, 10v-PnC, 13v-PnC).

Diesem Bericht liegen die Daten des Nationalen Referenzentrums 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, in den ersten Jahren des Auswertungszeitraumes zum Teil auch von Erythromycin, ermittelt wurde. Verwendet wurden die Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Erwachsene

Für Erwachsene liegen Daten von 1992 bis einschließlich Dezember 2010 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 können 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 2010 zwischen 4,6–9,1% der 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 8,5% resistenten Isolaten im Jahr 2010 (Tab. 4.1.1.3.1, Abb. 4.1.1.3.2).

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

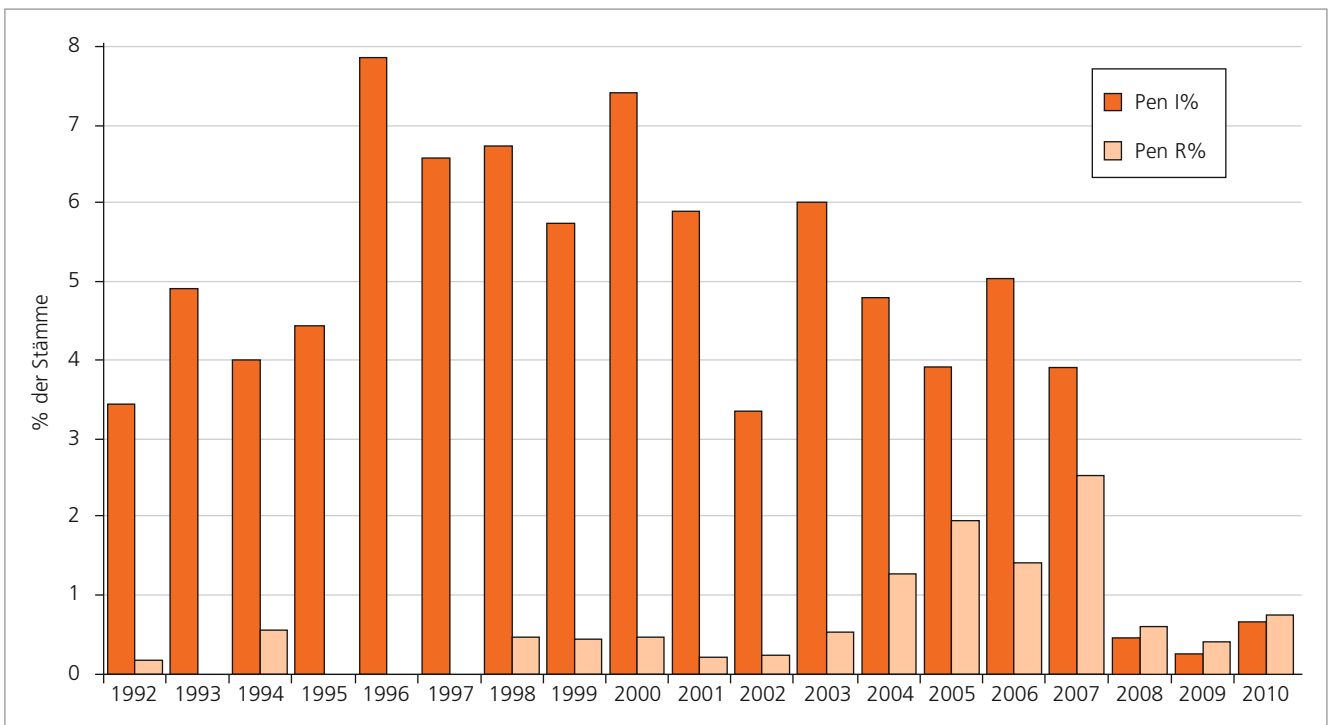


Abb. 4.1.1.3.1: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

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	1625	99,5	0,5	0,0
2009	174	95,4	0,0	4,6	1774	99,7	0,3	0,0
2010	176	90,9	0,0	9,1	1981	99,3	0,7	0,0

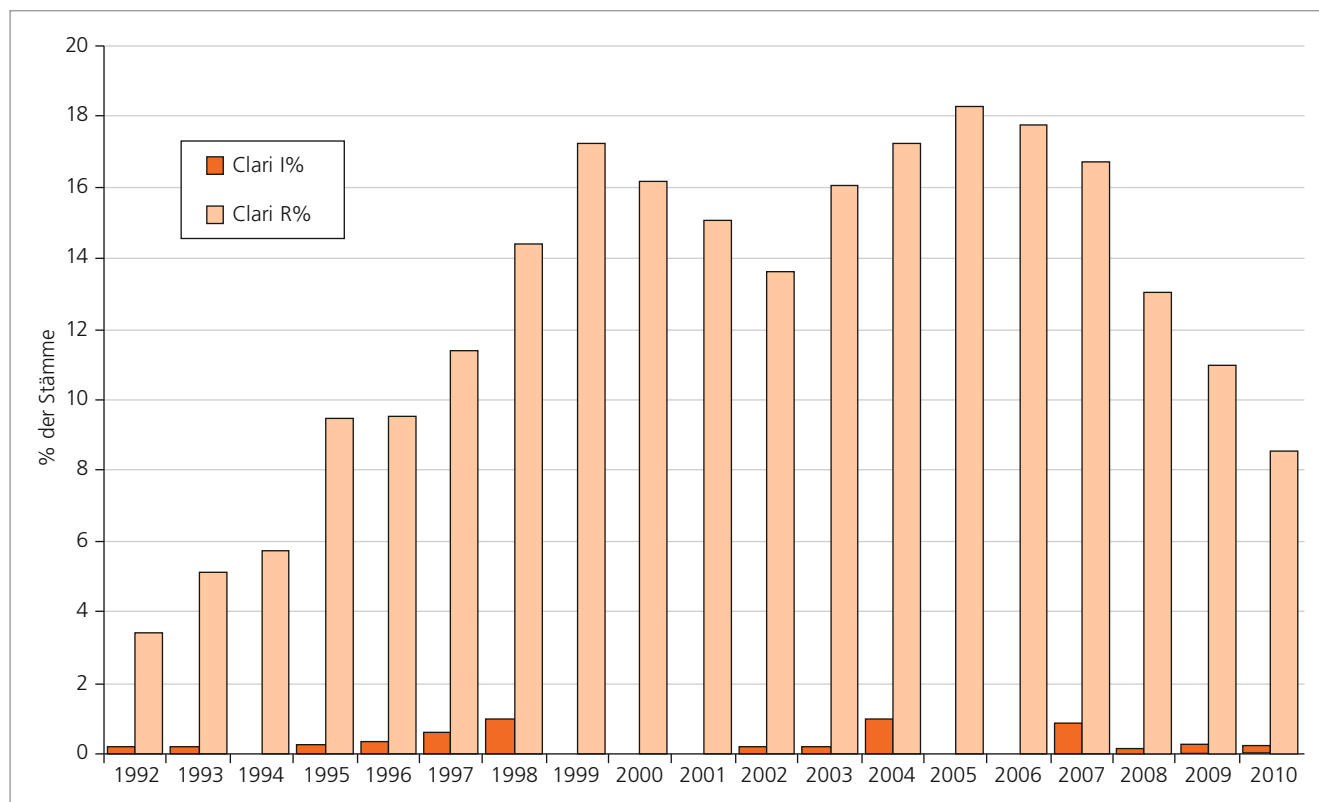


Abb. 4.1.1.3.2: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Clari I%, % Clarithromycin-intermediäre Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistente Isolate

Kinder

Bei Kindern konnten Daten von 1997 bis einschließlich Dezember 2010 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 2010 3,3–9,6% der Meningitis-Fälle Penicillin-G-resistent, während bei den Nicht-Meningitis-Fällen ebenfalls lediglich intermediäre Isolate gefunden wurden (1,6–2,2%) (Tab. 4.1.1.3.4).

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. 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. 4.1.1.3.3: 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

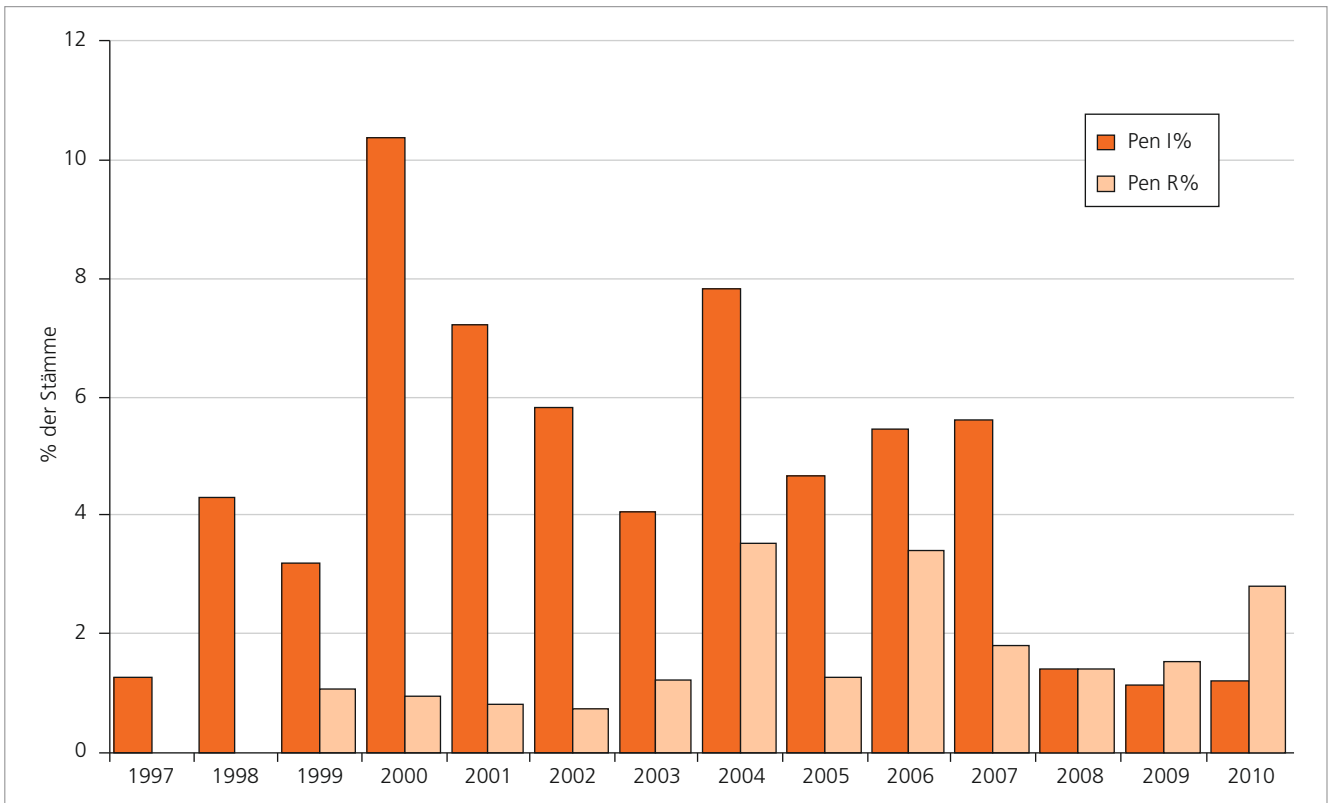


Abb. 4.1.1.3.3: Isolate von Kindern mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

Tab. 4.1.1.3.4: Resistenzraten von *S. pneumoniae* 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

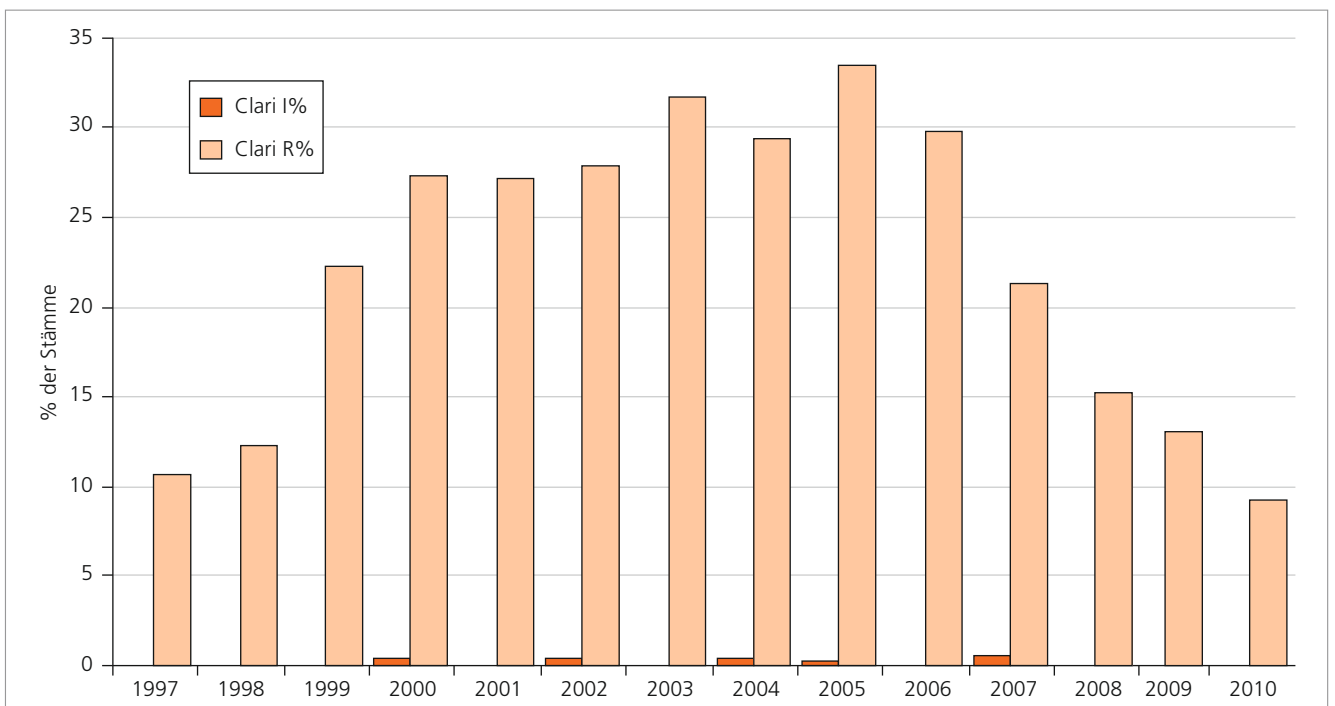


Abb. 4.1.1.3.4: Isolate von Kindern mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Clari I%, % Clarithromycin-intermediäre Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistente Isolate

Die Serotypverteilung bei Kindern, dargestellt anhand der Daten der Jahre 2008 und 2010, belegt, dass fast zwei bzw. vier Jahre nach der Impfpflicht nur noch 23,7% bzw. 9,7% der Isolate durch den 7-valenten Konjugatimpfstoff (7v-PnC) erfasst werden. Dieser Anteil erhöht sich auf 51,8% bzw. 41,3% für den 10-valenten Konjugatimpfstoff (10v-PnC) und auf 67,0% bzw. 63,2% für den 13-valenten Konjugatimpfstoff (13v-PnC). Häufigster Serotyp war der Serotyp 7F (14,3% bzw. 15,4%), gefolgt vom Serotyp 1 (12,9% bzw. 15,4%) (Tab. 4.1.1.3.5).

Tab. 4.1.1.3.5: Serotypverteilung bei Kindern in den Jahren 2008 und 2010

Serotyp	In PnC-Impfstoff	2008		2010	
		Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
4	7v, 10v, 13v	1	0,4	0	0,0
6B	7v, 10v, 13v	10	4,5	3	1,2
9V	7v, 10v, 13v	3	1,3	0	0,0
14	7v, 10v, 13v	12	5,4	2	0,8
18C	7v, 10v, 13v	14	6,3	7	2,8
19F	7v, 10v, 13v	8	3,6	10	4,0
23F	7v, 10v, 13v	5	2,2	2	0,8
Gesamt 7v		53	23,7	24	9,7
1	10v, 13v	29	12,9	38	15,4
5	10v, 13v	2	0,9	2	0,8
7F	10v, 13v	32	14,3	38	15,4
Gesamt 10v		116	51,8	102	41,3
3	13v	12	5,4	15	6,1
6A	13v	12	5,4	6	2,4
19A	13v	10	4,5	33	13,4
Gesamt 13v		150	67,0	156	63,2
38	nein	9	4,0	2	0,8
10A	nein	7	3,1	12	4,9
15B	nein	5	2,2	5	2,0
15C	nein	5	2,2	13	5,3
24F	nein	5	2,2	15	6,1
12F	nein	4	1,8	4	1,6
9N	nein	4	1,8	–	–
22F	nein	3	1,3	5	2,0
23A	nein	3	1,3	1	0,4
33F	nein	3	1,3	2	0,8
35F	nein	3	1,3	1	0,4
NT	nein	3	1,3	5	2,0
11A	nein	2	0,9	3	1,2
16F	nein	2	0,9	2	0,8
17F	nein	2	0,9	–	–
18A	nein	2	0,9	–	–
8	nein	1	0,4	2	0,8
21	nein	1	0,4	2	0,8
31	nein	1	0,4	–	–
39	nein	1	0,4	–	–
15A	nein	1	0,4	2	0,8
23B	nein	1	0,4	4	1,6
28A	nein	1	0,4	–	–
28F	nein	1	0,4	2	0,8
33A	nein	1	0,4	–	–
35A	nein	1	0,4	–	–
35B	nein	1	0,4	4	1,6
6C	nein	1	0,4	3	1,2
10B	nein	–	–	1	0,4
37	nein	–	–	1	0,4
Alle		224	100,0	247	100,0

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).

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

Kategorie	2008		2010	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	50	94,3	22	91,7
Intermediär	2	3,8	2	8,3
Resistent	1	1,9	0	0,0
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	113	97,4	100	98,0
Intermediär	2	1,7	2	2,0
Resistent	1	0,9	0	0,0
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	144	96,0	150	96,2
Intermediär	3	2,0	3	1,9
Resistent	3	2,0	3	1,9
andere Serotypen				
Sensibel	74	100,0	87	95,6
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	0	0,0	4	4,4
Gesamtzahl				
Sensibel	218	97,3	237	96,0
Intermediär	3	1,3	3	1,2
Resistent	3	1,3	7	2,8

Tab. 4.1.1.3.7: Makrolid-Resistenz 2008 und 2010 von 7v-, 10v- und 13v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2010	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	34	64,2	17	70,8
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	19	35,8	7	29,2
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	90	77,6	95	93,1
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	26	22,4	7	6,9
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	122	81,3	139	89,1
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	28	18,7	17	10,9
andere Serotypen				
Sensibel	68	91,9	85	93,4
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	6	8,1	6	6,6
Gesamtzahl				
Sensibel	190	84,8	224	90,7
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	34	15,2	23	9,3

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. In Spanien, Frankreich und in einigen anderen Ländern Süd- und Südosteuropas sind Resistenzraten

von mehr als 50% keine Seltenheit. Der rasche Anstieg der Makrolid-Resistenz konnte in den letzten Jahren gestoppt werden. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen setzte sich der im Jahr 2006 begonnene Rückgang der Makrolid-Resistenz fort.

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

4.1.2 *Staphylococcus* spp.

Staphylokokken sind Besiedler der Haut und Schleimhäute des Oropharynx. Die größte klinisch-bakteriologische Bedeutung hat *Staphylococcus aureus*.

Staphylococcus aureus

Die von *S. aureus* verursachten Infektionen lassen sich in lokale, generalisierte und toxinvermittelte Erkrankungen einteilen. Häufige Lokalinfektionen sind Furunkel, Karbunkel, Pyodermie, Wundinfektionen, Sinusitis und Otitis media. Zu den tiefer gehenden Infektionen gehören die eitrige Parotitis, Mastitis puerperalis und Osteomyelitis. Pneumonien durch *S. aureus* treten meist im Anschluss an eine Influenza-A-Infektion oder als nosokomiale Pneumonie bei Beatmungspatienten auf. Ausgehend von lokalen Infektionen kann *S. aureus* in Weichteilen und Organen abszedieren und Empyeme in Körperhöhlen und Gelenken ausbilden. Alle Prozesse können zur Sepsis und Endokarditis führen. Darüber hinaus ist *S. aureus* ein wichtiger Erreger von Fremdkörperinfektionen. Von besonderer Bedeutung sind Stämme, die das Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) bilden. Diese Stämme, die über eine hohe Ausbreitungsfähigkeit verfügen, sind in den vergangenen Jahren vor allem bei tropischer Pyomyositis, in jüngster Zeit aber auch bei Patienten mit tiefgehenden Hautinfektionen und nekrotisierenden Pneumonien, nachgewiesen worden. Lebensmittelintoxikationen kommen durch die Einnahme von Enterotoxin-bildenden *S. aureus* zustande.

Neben der Meldepflicht von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen allgemein wurde mit Wirksamkeit ab 01.07.2009 in Deutschland die Labormeldepflicht für den Nachweis von MRSA aus Blutkulturen eingeführt.

Aus einer Reihe von Gründen ist es zweckmäßig, zwischen Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA), die mit Einrichtungen der stationären Behandlung/Pflege assoziiert sind (*hospital acquired* MRSA, ha-MRSA), die in einer stationären Einrichtung erworben und durch Patienten wieder in Krankenhäuser zurückgebracht werden (*hospital acquired community associated*, hca-MRSA¹), *community acquired* MRSA (ca-MRSA) und MRSA von Masttieren (*livestock associated*, la-MRSA²) zu unterscheiden. Mit dem Auftreten von ha-MRSA und hca-MRSA sind typische Risikofaktoren assoziiert, die mit der Behandlung in Krankenhäusern und vergleichbaren Einrichtungen in Zusammenhang stehen; Auftreten und Verbreitung von ca-MRSA sind davon unabhängig. La-MRSA sind bezüglich des eigentlichen Reservoirs mit der Tiermast (vorrangig Schweine, aber auch Mastbullen und Puten) assoziiert.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Wie Abbildung 4.1.2.1 zeigt, ist die Häufigkeit von MRSA als prozentualer Anteil von *S. aureus* auch 2007 auf dem seit 2001 erreichten Niveau (~20%) geblieben.

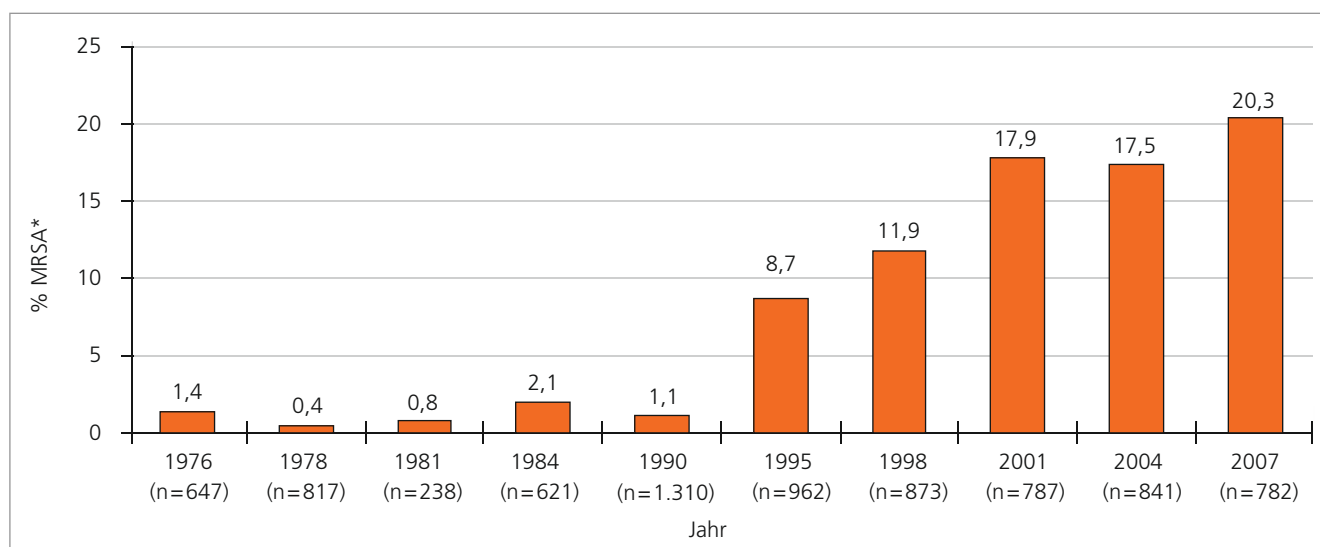


Abb. 4.1.2.1: Prävalenz von MRSA als Ergebnis der PEG-Resistenzstudie (*Testsubstanz Oxacillin; EUCAST-Grenzwert für Oxacillin-Resistenz: MHK >2 mg/l)

Die Häufigkeit der Resistenz gegen weitere Antibiotika zeigt Abbildung 4.1.2.2; dabei ist für Ciprofloxacin ein deutlicher Anstieg auf 28% festzustellen.

EARS-Net (früher EARSS)

In den 17–25 deutschen Laboratorien wurden pro Jahr zwischen 775 und 1.239 Blutkulturisolate untersucht. In dem Zeitraum 1999–2006 nahm die MRSA-Rate um 12% (von 8% auf 20%) zu und ist seitdem leicht rückläufig (Abb. 4.1.2.3).

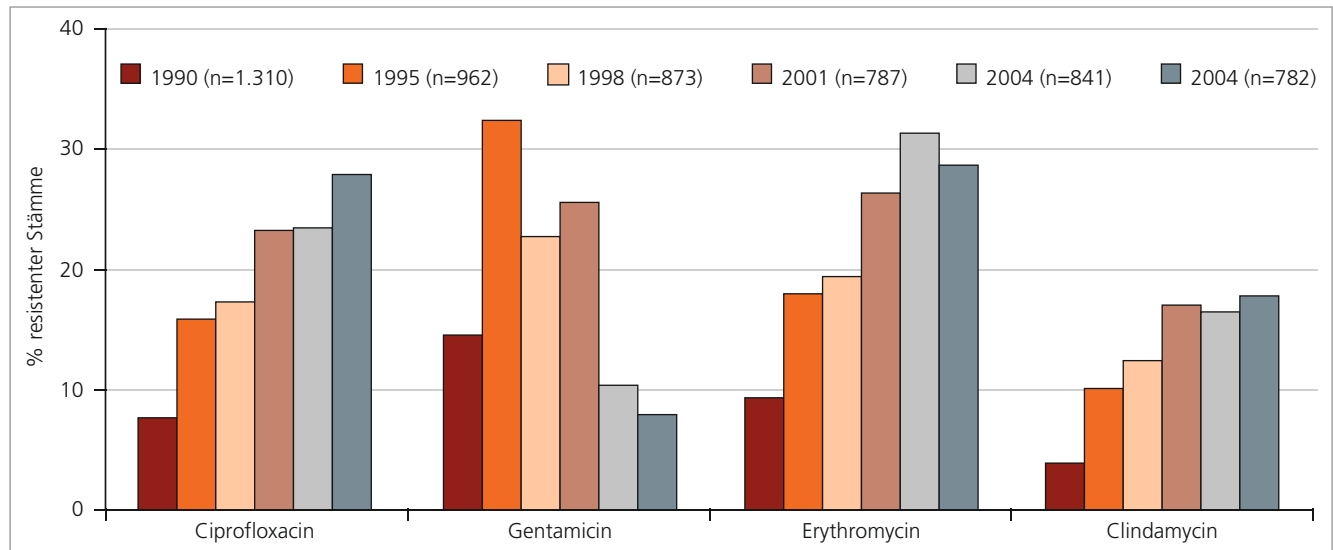


Abb. 4.1.2.2: Resistenzentwicklung bei *S. aureus*, Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie (EUCAST-Grenzwerte)

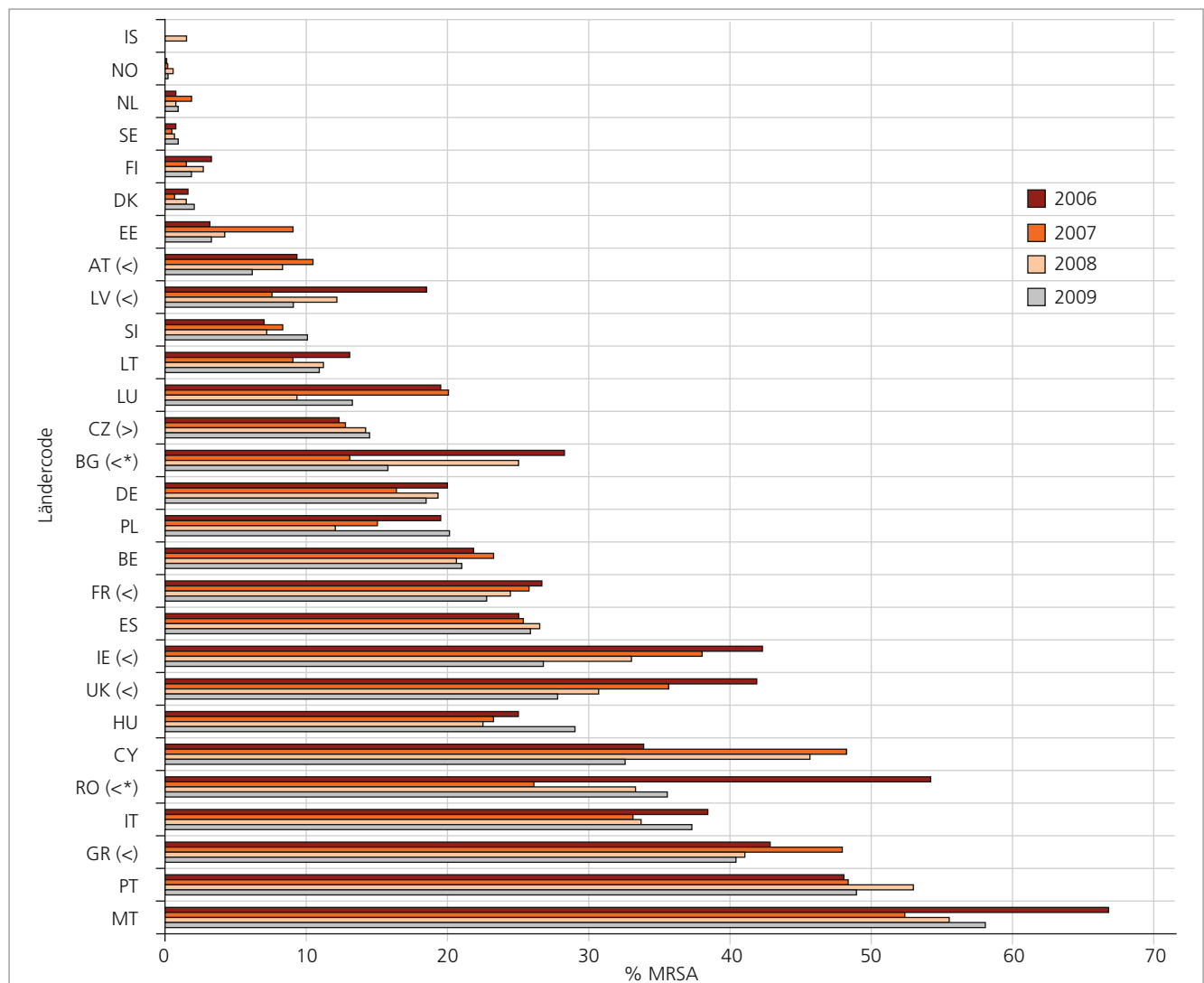


Abb. 4.1.2.3: Häufigkeit des Nachweises von MRSA aus Blutkulturen von Krankenhausinfektionen in europäischen Ländern, 2009 (Quelle: EARS-Net). Die Pfeile zeigen einen signifikanten Trend an. * Der Trend war nicht nachweisbar, wenn nur die Ergebnisse der Labore, die kontinuierlich Resistenzdaten übermittelt hatten, bei der Auswertung berücksichtigt wurden.

Der Anstieg ist mit den Werten vergleichbar, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie ermittelt wurden. Die EARS-Net-Daten zeigen außerdem, dass die Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Deutschland nicht gleichmäßig verteilt ist, sondern erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Krankenhäusern bestehen.

Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken zum Auftreten und der Verbreitung von MRSA

Methodische Vorbemerkung: Mit Hilfe der molekularen Typisierung ist es möglich, innerhalb der Spezies *S. aureus* einzelne Stämme (klonale Linien) und davon abgeleitet „Subklone“ zu unterscheiden. Die Einführung einer Sequenz-basierten Typisierung, die auf dem Polymorphismus der X-Region des *spa*-Gens beruht, bedeutet einen erheblichen Fortschritt im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Typisierdaten und den Aufbau eines europäischen Netzwerks. Die *spa*-Typisierung wird dabei als Basismethode angewendet,^{3,4} die je nach Situation und Fragestellung durch weitere Verfahren (z.B. Multi-Locus-Sequenz-Typisierung [MLST]) als „Gold-Standard“ für die Definition von klonalen Linien ergänzt wird. Die Zuordnung von Isolaten zu klonalen Linien (ST)/klonalen Komplexen (CC) nur aufgrund des *spa*-Typs ist bei epidemiologischen Analysen über begrenzte Zeiträume und geografische Regionen gut möglich; darüber hinaus sind tiefer gehende Analysen erforderlich, da bei MRSA bestimmte klonale Linien offenbar unabhängig voneinander durch weit verbreitete und empfindliche Vorläufer entstehen können (z.B. MRSA ST5 5⁵).

Für andere klonale Linien wie ST225, ST235 und ST239 hat die auf Einzelnukleotid-Polymorphismen beruhende Analyse des Gesamtgenoms die Konzeption der Ausbreitung von Epidemiestämmen sehr gut bestätigt.^{6,7}

Unter ha-MRSA treten bestimmte klonale Linien mit einer offenbar weiten Verbreitung und häufigen Nachweisen besonders hervor; die als Epidemiestämme bezeichnet werden. Wie bereits seit mehr als 10 Jahren in Deutschland beobachtet, gibt es eine Dynamik von ha-Epidemiestämmen.^{8,9} Tabelle 4.1.2.1 zeigt dies für die Jahre 2006 bis 2010. Nach wie vor gehören die meisten eingesandten Isolate der klonalen Linie ST22 („Barnim“-Epidemiestamm) an, als zweithäufigste klonale Linie ist ST225 („Rhein-Hessen“-Epidemiestamm) mit 59% aller Isolate vertreten. Sowohl ST22 als auch ST225 sind nahezu im gesamten Bundesgebiet verbreitet (Abb. 4.1.2.4). Die Häufigkeit der Verbreitung von ST45 („Berliner“-Epidemiestamm) ging seit dem Jahr 2000 zunächst zurück und stieg danach wieder an. Das Verbreitungsgebiet der ST45-Isolate ist vor allem die Nordhälfte Deutschlands sowie Nordrhein-Westfalen (Abb. 4.1.2.4). Die in Großbritannien am zweithäufigsten (nirgends sonst in Europa!) verbreiteten MRSA ST36 (CC30) traten in den Vorjahren vorrangig in der Region Bremen auf. Im Berichtszeitraum erfolgten Einzelnachweise (keine Infektketten!) im gesamten Bundesgebiet; für 2010 liegt jedoch kein Nachweis mehr vor. Für MRSA ST239 wurden nur wenige Isolate nachgewiesen. Dieser MRSA ist nach wie vor häufig in Südosteuropa (Türkei) und in Russland; bis Ende der 1990er Jahre war MRSA-ST239 auch in Tschechien und Österreich verbreitet.

Tab. 4.1.2.1: Dynamik des Auftretens von epidemischen MRSA mit überregionaler Verbreitung in Krankenhäusern in Deutschland

Klonaler Komplex	Klonale Linie	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	Multiresistenzphänotypen
CC8	ST8; t008	0	39	13,6	23	15,4	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
CC8	ST247; t052 (Norddeutscher Epidemiestamm)	0,2	0,7	1,6	0	0	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX, GEN, SXT, RIF
	ST239, t037	0	2,0	2,6	1,8	0,6	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX, GEN, RIF, SXT, TET, (FOS, LNZ)
CC398	ST398	0	2,6	1,6	1,8	2	PEN, OXA, (CIP), ERY, CLI, TET, (SXT)
CC5	ST228; t001 (Süddeutscher Epidemiestamm)	6,2	9,0	5,0	9	4	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX, GEN, TET
	ST5; t002 (Rhein-Hessen-Epidemiestamm)	21	10,2	2,6	6	6	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
	ST225; t003 (Rhein-Hessen-Epidemiestamm)		47	38	70	59	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
CC22	ST22; t005, t002, t032 (Barnim-Epidemiestamm)	35,3	60	46	76	76	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
CC45	ST45 (Berliner Epidemiestamm)	8,6	31	13,6	18	30	PEN, OXA, CIP, MOX, (ERY, CLI)
CC30	ST36	0,3	0,7	3,1	2,3		PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
Anzahl der Krankenhäuser mit Epidemiestämmen		194	151	191	121	162	

Andere, selten in 2010 aufgetretene klonale Linien: ST7 (n=3); ST8, *spa* t024 (n=2); ST59 (n=2); ST88 (n=1); ST101 (n=1); ST125, *spa* t067 (n=2). Angaben in Klammern: Nachweis nur bei einem Teil der Isolate.

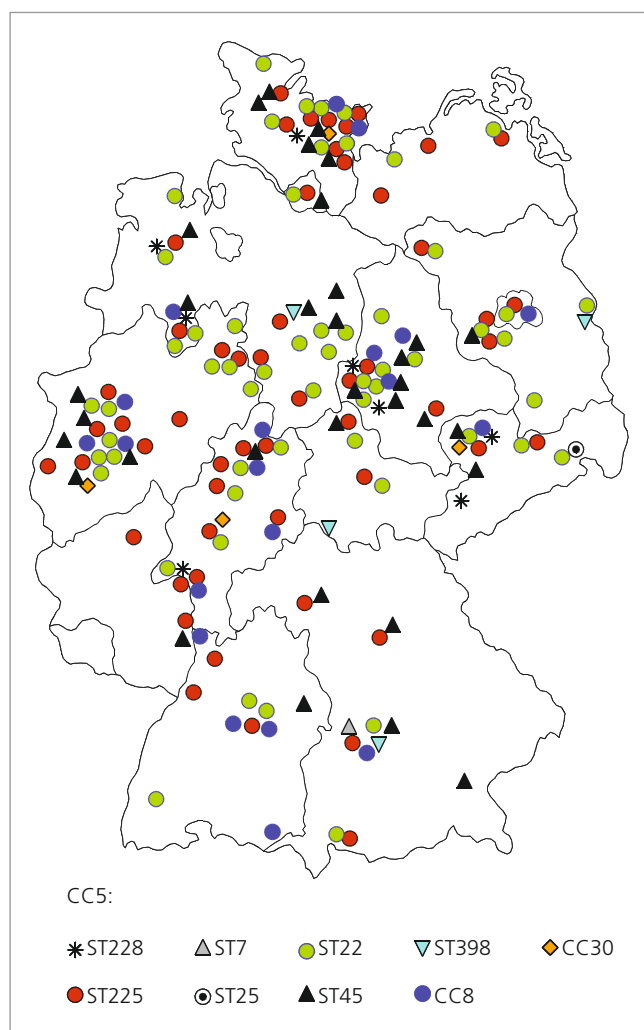


Abb. 4.1.2.4: Verbreitung von MRSA-Epidemiestämmen, basierend auf Einsendungen an das NRZ im Jahr 2008

Unempfindlichkeit gegen weitere Antibiotika-substanzklassen bei MRSA aus 191 deutschen Krankenhäusern

Die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikatorsubstanzen verschiedener Antibiotikaklassen zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika sind in Tabelle 4.1.2.2 zusammengestellt, bei dem sich der Trend der Vorjahre fortgesetzt hat:

- 90% aller MRSA aus Krankenhausinfektionen sind resistent gegen Ciprofloxacin,
- 88% auch gegen Moxifloxacin,
- für eine Reihe von Antibiotika liegen die Häufigkeiten deutlich unter 5%,
- für die wichtige Substanz Rifampicin bei 0,8%.

Auch für die potenziellen Kombinationspartner Cotrimoxazol, Fusidinsäure und Fosfomycin liegen noch günstige Werte vor.

Es gab nur ein MRSA-Isolat (ST225, t003) mit Resistenz gegen Glykopeptide (MHK für Vancomycin 4 mg/l, für Teicoplanin 8 mg/l, entsprechend dem EUCAST-Standard resistent, früher und nach dem CLSI-Standard intermediär), welches auch gegen Daptomycin (MHK 2 mg/l) resistent war.

Dass gleiche „Resistenzmutationen“, die im Verlauf einer antibiotischen Behandlung auftreten, Resistenz gegen Glykopeptide und Daptomycin verursachen können, wurde durch die Genomanalyse aufeinanderfolgender, im Verlauf der Behandlung gewonnener Isolate bestätigt.¹⁰ Ein weiteres Isolat war resistent gegen Tigecyclin.

Ausgehend von bei Tieren vorkommenden Staphylokokken können zwischen Bakterien übertragbare neue Antibiotikaresistenzen ausgetauscht werden und über MRSA mit wenig ausgeprägter Wirtsspezifität den Menschen erreichen. Ein aktuelles Beispiel dafür ist der *cfr*-Gen-vermittelte Erwerb

Tab. 4.1.2.2: Resistenz gegen Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika) bei ha-MRSA, 2006–2010

Antibiotikum	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)
Oxacillin	100	100	100	100	100
Ciprofloxacin	93,8	95,8	91	90	86
Moxifloxacin	96,3	94,4	89,6	87	86
Erythromycin	72,5	75	80,7	67	65
Clindamycin	65,4	72	73,4	60	59
Gentamicin	13,3	9,8	10,5	9,5	5,3
Oxytetracyclin	7,4	6,8	7,3	8	6,0
Rifampicin	2,5	1,07	0,4	1,6	0,8
Cotrimoxazol	3,1	2	10,8	5,3	0,8
Fusidinsäure	6,4	3,8	2,0	5,2	4,0
Fosfomycin	3,3	0,56	1,1	0,15	0,6
Linezolid	0,04	0,11	0,1	0,1	0,08
Tigecyclin	0	0	0	0	0,12
Daptomycin	0	0	0,65	1,3	1,6
Mupirocin	2,6	3,3	5,3	4,0	4,6
Vancomycin	0	0	0	0	0,08
Teicoplanin	0	0	0	0	0,2

eines Resistenzmechanismus, der eine Kreuzresistenz gegen Linezolid (Reserveantibiotikum in der Humanmedizin), Clindamycin und Dalfopristin sowie Chloramphenicol, Florfenicol, Tiamuline und Streptogramine (Antibiotikasubstanzklassen aus der Veterinärmedizin) bewirkt. Das *cfr*-Gen kodiert für eine Methylase, die zu einer Methylierung von Adenin an der Position A2503 der 23S rRNA führt und somit die Bindung von Linezolid verhindert. Zuerst in Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) von Tieren nachgewiesen, wurde erstmalig 2008 der Gennachweis für MRSA ST398 bei einem vom Schwein stammenden Isolat beschrieben.¹¹ Im Jahr 2010 trat ein solcher Stamm bei einem Isolat eines Landwirts (Trachealsekret) mit Schweinezucht auf, der in einem süddeutschen Krankenhaus behandelt werden musste (NRZ für Staphylokokken, unveröffentlicht, 2010). Die Verbreitung derartiger Isolate bedarf einer sorgfältigen Aufmerksamkeit. Die Linezolid-Resistenz beruhte bei einem der aufgetretenen Isolate von MRSA ST225 auf einer Mutation in der 23S rRNA, bei einem la-MRSA ST398 auf einer *cfr*-Gen-vermittelten übertragbaren Resistenz. Aus Spanien wurde allerdings über einen Ausbruch mit einem ha-MRSA in einem Krankenhaus mit *cfr*-kodierter Linezolid-Resistenz berichtet, bei dem fünf Menschen starben.¹²

Auch die im Jahr 2010 nachgewiesenen MRSA mit Daptomycin-Resistenz waren mehrfachresistente Isolate, die überwiegend den weit verbreiteten klonalen Linien ST22 und ST225 angehörten.

Die Resistenz gegen Mupirocin stieg nicht weiter an, obgleich angesichts des in Deutschland verstärkt durchgeführten MRSA-Aufnahmescreenings von einem im Vergleich zu den Vorjahren häufigeren Einsatz auszugehen ist. Es gibt allerdings Berichte über zunehmende Mupirocin-Resistenz bei MRSA aus asiatischen Ländern und einem europäischen Universitätsklinikum.¹³

Auftreten und Verbreitung von ca-MRSA in Deutschland im Jahr 2010

Ca-MRSA traten in den 1990er Jahren vor allem in Südostasien und in Kalifornien auf und sind jetzt offensichtlich weltweit verbreitet.

Die verschiedenen bei ca-MRSA nachgewiesenen klonalen Linien sowie die verschiedenen Arten von Infektionen, aus denen ca-MRSA isoliert wurden, zeigt Tabelle 4.1.2.3. Im Vordergrund stehen dabei tiefgehende Haut-Weichgewebeanfektionen (Abszesse, Furunkel, Karbunkel) im Zusammenhang mit den klonalen Linien ST8 („USA300“; *lukPV+*, *arcA+*), ST80 (*lukPV+*, *etd+*) und überraschenderweise ST30 (*lukPV+*).

Von besonderem Interesse sind die unabhängig von Krankenhäusern aufgetretenen MRSA ST8 (t008, PVL+, *arcA*-). Zunächst wurde vermutet, dass diese Isolate das unmittelbar mit SCCmec gekoppelte ACME-Element verloren haben (= „degenerierte USA300“). Die weitere genomische Charakterisierung zeigte aber, dass dies nicht der Fall ist: *lysR-fosB* intergenic repeat von 152 bp, Besitz von *sek* und *seq*, SCCmec IVc anstelle IVa. Wahrscheinlich ist hier eine konvergente Evolution!

Wie Abbildung 4.1.2.5 zeigt, traten Infektionen mit ca-MRSA ST8 nahezu im gesamten Bundesgebiet auf, hier auch weiterhin insbesondere bei MSM.

Cluster von Infektionen mit MRSA ST8 (t008, PVL+, *arcA*-) waren in einem familiären Umfeld zu verzeichnen.

Ca-MRSA ST1 („USA400“) ist der zweithäufigste Stamm in den USA und wurde im Jahr 2010 in Deutschland zehnmal nachgewiesen. Für die Fälle des Auftretens von ca-MRSA ST1 (*seh+*) konnte kein Zusammenhang mit Bürgern der USA oder Reisetätigkeit in dieses Land ermittelt werden.

Tab. 4.1.2.3: Klinische Herkunft und Zuordnung zu klonalen Gruppen bei ca-MRSA im Jahr 2010

Klinische Herkunft	Isolate (n)	Klonale Linien / Klonale Komplexe									
		ST1	CC5	CC8 <i>arcA+</i> „USA 300“	CC8 <i>arcA-</i>	ST80	ST152	CC22	ST30	CC398 la-MRSA	ST59
Abszesse	61	7	4	14	4	10	1	1	13	4	3
Furunkel, Karbunkel	8	1	1	1	1	2	0	0	1	1	0
Wundinfektionen	25	2	2	3	2	3	1	2	1	9	0
Folikulitis; Besiedlung verschiedener Epitope	47	0	3	7	18	16	1	0	2	0	0
Phlegmone	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Gelenkersatz/ Osteosynthese	4	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0
Septikämie	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Harnwegsinfektion	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Pneumonie	4	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0
Panaritium, Hautinfektionen (Ekzem, Mastitis, Otitis, exfoliative Dermatitis)	7	0	0	2	3	2	0	0	0	0	0
Summe	162	10	10	28	28	37	4	5	18	18	4

Selten in 2010 aufgetretene klonale Linien (*lukPV+*) waren: ST72, t791 (n=1); ST88, t692 (n=3); ST154, t667 (n=1); ST1091, t1576 (n=1)

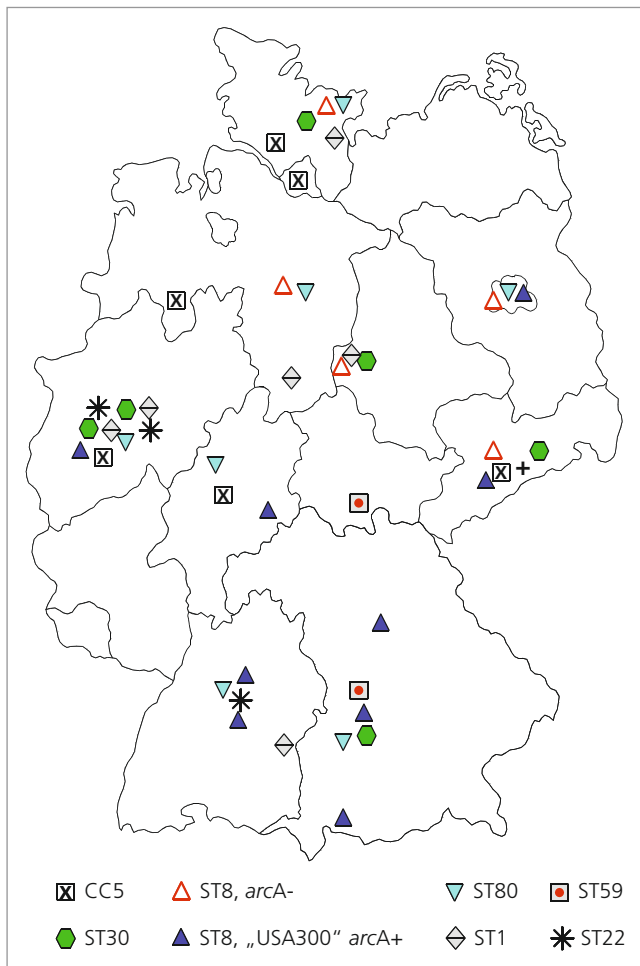


Abb. 4.1.2.5: Verbreitung verschiedener klonaler Linien von ca-MRSA in Deutschland im Jahr 2010

Nur zwei der fünf Fälle von Infektionen mit ca-MRSA ST22 betrafen Bayern. Seit einem Ausbruch in Niederbayern im Jahr 2005 wird diese klonale Linie dort häufig nachgewiesen. Die weiteren Fälle traten in Nordrhein-Westfalen auf.

Der Nachweis von ca-MRSA ST5 lässt ein „Einschleppen“ aus anderen Ländern vermuten, in denen diese MLST-Typen häufig vorkommen, wie ST5 (Südosteuropa) und ST152 (Kosovo, Serbien, Kroatien).

Ca-MRSA ST30 ist vor allem aus Südostasien bekannt, gelegentlich gibt es Nachweise in Europa. Ein Nachweis im Jahr 2010 in Norddeutschland (t021, ST30, *lukPV+*) betraf einen Asylbewerber aus Somalia, welcher von einer tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektion betroffen war. In der Folge wurde bei 232 Personen dieses Asylbewerberheims ein MRSA-Screening durchgeführt, bei denen zwei weitere *lukPV+*-positive ca-MRSA (t044, ST80, *lukPV+*, *etd+*, Geschwister aus Serbien) detektiert wurden.¹⁴

Ca-MRSA ST8 („USA300“) sind immer auch resistent gegen Erythromycin, inzwischen zu etwa 60% gegen Ciprofloxacin und zu 50% gegen Moxifloxacin. Vereinzelt kamen zusätzliche Resistenzen gegen Gentamicin, Oxytetracyclin und/oder Fusidinsäure hinzu.

Ca-MRSA ST80 sind resistent gegen Oxytetracyclin und gegen Fusidinsäure. Resistenzen gegen Antibiotika, die für die systemische Behandlung von Infektionen mit ca-MRSA wegen

guter Konzentrationsspiegel in Haut-Weichgewebe eingesetzt werden, wie z.B. Rifampicin/Cotrimoxazol oder Linezolid, traten bisher nicht auf. Es wurde auch keine Resistenz gegen Mupirocin festgestellt. Eine Übersicht zur Resistenz gegen weitere Antibiotika neben der Oxacillin-Resistenz bei ca-MRSA gibt Tabelle 4.1.2.4.

Tab. 4.1.2.4: Häufigkeit der Resistenz gegen weitere Antibiotika bei ca-MRSA

Antibiotikum	Häufigkeit n (%)	von Resistenz vorwiegend betroffene klonale Linie
Oxacillin	149 (100)	
Clindamycin	7 (4,7)	ST8
Gentamicin	14 (10)	
Oxytetracyclin	40 (28)	ST80
Ciprofloxacin	30 (21)	ST8, ST22
Moxifloxacin	23 (26)	ST8
Fusidinsäure	32 (22)	ST80
Cotrimoxazol	4 (2,7)	
Tigecyclin	1 (0,7)	

Bedeutung von la-MRSA ST398 als community MRSA

Der anteilige Nachweis für la-MRSA ST398 als Ursache von Infektionen außerhalb der Krankenhäuser für die Jahre 2006–2010 lag bei 17,4%. Damit tritt la-MRSA ST398 neben ca-MRSA ST8 (anteiliger Nachweis 45,7%) und ST80 (anteiliger Nachweis 37%) auch als Verursacher von Haut-Weichgewebeeinfektionen mit gleichen klinischen Krankheitsbildern wie ca-MRSA in Erscheinung. Ähnliche Daten sind auch aus Dänemark bekannt.¹⁵ Die Verbreitung derartiger Isolate bedarf einer sorgfältigen Aufmerksamkeit. Dabei ist ein wichtiger Aspekt der Erwerb weiterer Virulenzeigenschaften. In den Jahren 2010/2011 konnten wir erstmalig bei zwei MSSA ST398-Isolaten aus rezidivierender Furunkulose die genetische Determinante für PVL (*lukS-lukF*) nachweisen. Die Frage nach bestehenden Tierkontakten blieb in beiden Fällen offen. Für MRSA dieser klonalen Linie sind PVL-positive Isolate aus China bekannt¹⁶ und verschiedene Sepsisfälle sowie Endokarditis und nekrotisierende Faszitis für MRSA/MSSA ST398 aus Europa.¹⁷ Die Ausstattung mit zusätzlichen Virulenz-assoziierten Genen deutet auf die Adaptation an den Menschen hin, denn bisher sind PVL-positive *S. aureus* von Tieren sehr selten. Die weitere Genom-basierte Analyse derartiger Isolate wird zeigen, ob hier eine Evolution in Richtung eines PVL-positiven Pathovars der klonalen Linie ST398 mit besonderer Bedeutung für Infektionen beim Menschen erfolgt und ob sich die bisher hauptsächlich beobachtete Verbreitung von la-MRSA (Landwirte, Veterinäre)¹⁸ über diesen Personenkreis hinaus ausdehnt.

Präventionsmaßnahmen zur Reduktion von MRSA-Infektionen

Eine systematische prospektive Surveillance von MRSA-Patienten im Krankenhaus entsprechend dem Infektionsschutzgesetz dient der Problemerkennung und kann mit Hilfe des standardisierten Protokolls des MRSA-KISS Moduls (Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems) vom Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (<http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/mrsa.htm>) erfolgen.¹⁹

Dadurch kann erkennbar werden, wenn es trotz etablierter Kontrollstrategien zur Infektionsprävention von MRSA, wie z.B. Kontaktisoliationsmaßnahmen, Wiedererkennungsprogramm bekannter MRSA-Patienten und Screening von Kontaktpatienten entsprechend den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts, zu einem Anstieg nosokomialer MRSA Infektionen im Krankenhaus kommt.²⁰

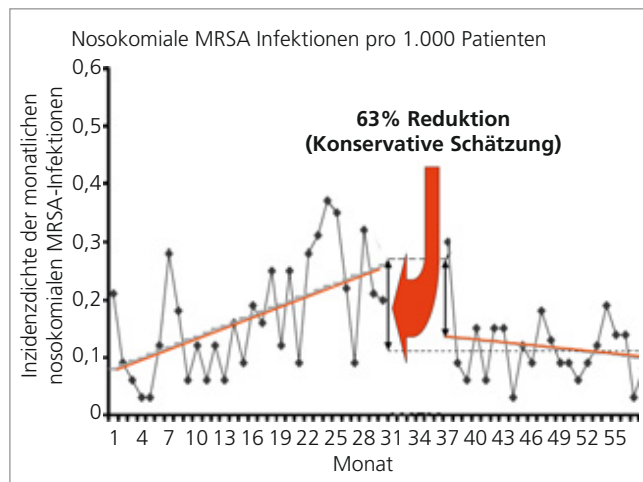


Abb. 4.1.2.6: MRSA-Inzidenzdichte der nosokomialen Infektionen

Nach Einführung eines routinemäßigen Aufnahmescreenings aller Patienten auf Intensiv- und chirurgischen Stationen eines Universitätsklinikums mit 1.400 Betten konnte in einer Zeitreihenregressionsanalyse gezeigt werden, dass eine signifikante Reduktion der nosokomialen MRSA-Infektionsinzidenzdichte krankenhausesweit erfolgte. Eine konservative Schätzung zwischen dem letzten Monat vor Intervention und nach 24 Monaten zeigte eine 63%ige Reduktion, deren Nachhaltigkeit bis heute belegbar ist (Abb. 4.1.2.6). Diese Daten zeigen, dass ein routinemäßiges Aufnahmescreening, gezielt auf Stationen eingesetzt, die den größten Anteil an MRSA Risikopatienten behandeln, frühzeitig weitere Infektionspräventionsmaßnahmen wie z.B. Dekolonisationen ermöglichen, was zu einer krankenhausesweiten anhaltenden Reduktion nosokomialer MRSA-Infektionen führt.²¹

Für die Therapie von Infektionen mit ca-MRSA liegen vor allem aus den USA umfangreiche Erfahrungen vor.²² Für die Prävention sind eine Reihe von täglich durchzuführenden Hygienemaßnahmen im häuslichen Milieu unverzichtbar.²³

Andere *Staphylococcus* spp.

Die beiden häufigsten Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS)-Spezies, die beim Menschen Infektionen verursachen können, sind *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus*. KNS sind klassische Opportunisten, die nur ein geringes pathogenes Potential für immunkompetente Menschen besitzen. *S. epidermidis* ist für ca. 70–80% der Infektionen durch KNS verantwortlich.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

In dem Zeitraum 1995–2007 wurden pro Jahr ca. 500–600

S.-epidermidis-Isolate getestet. Der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten Isolaten (EUCAST-Grenzwert für Oxacillin-Resistenz: MHK >0,25 mg/l) bezogen auf alle *S. epidermidis* (MRSE) stieg zwischen 1995 und 2004 von 67,4% auf 77,1% und betrug im Jahr 2007 73,8%. Für Erythromycin und Clindamycin zeigte sich jeweils ein vergleichbarer Trend; beim Erythromycin nahm die Resistenzhäufigkeit zunächst von 55,8% auf 71,5% zu und betrug im Jahr 2007 67,8% und beim Clindamycin nahm die Resistenzhäufigkeit von 37,4% auf 49% zu und betrug dann 47,5%. Dem gegenüber fand sich beim Ciprofloxacin ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzhäufigkeit (von 48,3% auf 66,7%), während beim Gentamicin ein stetiger Rückgang der Resistenzrate (von 57% auf 44,7%) zu beobachten war. Isolate mit einer Resistenz gegen Vancomycin oder Linezolid wurden im Jahr 2007 nicht gefunden. Allerdings wurden 2,1% der Stämme als Teicoplanin-resistent bewertet.

Von den 82 im Jahr 2007 untersuchten *S.-haemolyticus*-Isolaten wurden 89% als Methicillin (Oxacillin)-resistent (MRSH) bewertet. Die Rate von Isolaten mit Resistenz gegenüber Ciprofloxacin, Erythromycin, Clindamycin oder Gentamicin betrug 85,4%, 92,7%, 47,6% bzw. 79,3%.

Fazit

Der Anteil von MRSA an *S. aureus* hat in den 1990er Jahren stark zugenommen und lag 2007 überregional bei ca. 20%. Aufgrund der Multiresistenz der MRSA sind nicht nur die therapeutischen Möglichkeiten der β -Lactamantibiotika, sondern auch die von zahlreichen weiteren Antibiotika eingeschränkt, insbesondere die der Fluorchinolone, Makrolide und Lincosamide. Seit 2001 jedoch scheint das Resistenzniveau sowohl bei *S. aureus* als auch bei den KNS im Wesentlichen unverändert zu sein. Gleichwohl können die regionalen Unterschiede im Auftreten resistenter Stämme erheblich sein.

Die Anwendung der Glykopeptide und Linezolid in der kalkulierten Therapie von Infektionen durch Staphylokokken ist praktisch bisher nicht beeinträchtigt worden. Zudem stehen mit Daptomycin und Tigecyclin seit 2006 zwei neue Therapieoptionen mit guter Wirksamkeit gegen Staphylokokken einschließlich MRSA und Oxacillin (Methicillin)-resistenter KNS zu Verfügung.

▷ W. Witte, I. F. Chaberny, C. Cuny
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. Strommenger B, Braulke C, Heuck D, Schmidt C, et al. spa-typing of *Staphylococcus aureus* as a frontline tool in epidemiological typing. J Clin Microbiol 2008;46:574–81.
4. Friedrich AW, Witte W, de Lencastre H, Hryniewicz W, et al. SeqNet.org participants. A European laboratory network for sequencebased typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a communication platform between human and veterinary medicine – an update on SeqNet.org. Euro Surveill 2008;13:18862.

5. Nübel U, Roumagnac P, Feldkamp M, Song JH, et al. Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:14130–5.
6. Nübel U, Dordel J, Kurt K, Strommenger B, et al. A timescale for evolution, population expansion, and spatial spread of an emerging clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000855.
7. Harris SR, Feil EJ, Holden MT, Quail MA, et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* 2010;327(5964):469–74.
8. 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.
9. Witte W, Cuny C, Klare I, Nübel U, et al. Emergence and spread of antibiotic-resistant Gram-positive bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2008;298:365–77.
10. Boyle-Vavra S, Jones M, Gourley BL, Holmes M, et al. Comparative genome sequencing of an isogenic pair of USA800 clinical MRSA isolates obtained before and after daptomycin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; doi:10.1128/AAC.01593-10.
11. 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 multidrug resistance gene *cfr*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:779–81.
12. Sánchez García 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;303:2260–3.
13. Lee AS, Macedo-Vinas M, François 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.
14. Dudareva S, Barth A, Paeth K, Krenz-Weinreich A, et al. Cases of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an asylum seekers centre in Germany, November 2010. *Euro Surveill* 2011;16. pii:19777.
15. Lewis HC, Mølbak K, Reese C, Aarestrup FM, et al. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1383–9.
16. Yu F, Chen Z, Liu C, Zhang X, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes among isolates from hospitalised patients in China. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:3181–4.
17. Soavi L, Stellini R, Signorini L, Antonini B, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398, Italy. *Emerg Infect Dis* 2010;16:346–7.
18. 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(8):e6800.
19. Chaberny IF, Sohr D, Ruden H, Gastmeier P. Development of a Surveillance System for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in German Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:446–52.
20. Anonymous. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen: Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl* 1999;42:954–8.
21. Chaberny IF, Schwab F, Ziesing S, Suerbaum S, et al. Impact of routine surgical ward and intensive care unit admission surveillance cultures on hospital-wide nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital: an interrupted time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1422–9.
22. Le J, Lieberman JM. Management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pharmacotherapy* 2006;26:1758–70.
23. Witte W, Mielke M, Naber K. Verbreitung, Prävention, Diagnostik und Therapie von MRSA. *Ambulante Chirurgie* 2006;4:1–10.

4.1.3 *Enterococcus* spp.

Die in der Vergangenheit zumeist als „bedingt pathogen“ eingestuften Enterokokken sind Teil der normalen Darmflora von Mensch und Tier. Sie können aber auch eine Reihe von Infektionen hervorrufen, z.B. Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen (insbesondere im Abdominalbereich; oft polymikrobiell) bis hin zu schweren Infektionen wie Sepsis und Endokarditis. Innerhalb der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen) sind Enterokokken die zweit- bis dritthäufigsten Erreger. Derzeit sind 37 Enterokokken-Spezies bekannt, von denen *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* die größte klinische Bedeutung haben: *E. faecalis* ist verantwortlich für 70–95%, *E. faecium* für 5–30% der durch Enterokokken verursachten Infektionen (und Besiedlungen). Dabei ist der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* in den letzten Jahren stetig gestiegen (in einzelnen Kliniken auf bis zu 40%). Auch die PEG stellte in ihren vier letzten Antibiotikaresistenzstudien fest, dass der Anteil der *E.-faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokken-Stämme) wie folgt angewachsen ist: 9,3% in 1998, 15,7% in 2001, 24,4% in 2004 und 33,9% in 2007. Die Art des jeweiligen Krankenhauses und seiner Abteilungen, das entsprechende Patientengut (steigende Zahl von älteren und/oder immunsupprimierten Patienten, die vorrangig betroffen sind) sowie der im Krankenhaus bzw. in der jeweiligen Klinikabteilung vorherrschende Antibiotikaselektionsdruck beeinflussen die Häufigkeit des Auftretens dieser beiden wichtigsten Enterokokken-Arten. Weiterhin bewirkt eine mangelnde Umsetzung der Hygienemaßnahmen im Falle des Auftretens multiresistenter Bakterienstämme dieses Geschehen, z.B. Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE), die vor allem der Spezies *E. faecium* zuzuordnen sind. In diesem Zusammenhang wird seit Mitte 2003 in deutschen Krankenhäusern die vermehrte Verbreitung Hospital-adaptierter und Virulenzmarker-tragender *E.-faecium*-Stämme beobachtet, die oft Vancomycin-Resistenzdeterminanten (*vanA*- oder *vanB*-Gencluster) tragen, aber auch Glycopeptid-sensibel sein können. Das Auftreten solcher Hospital-adaptierten Isolate verschiebt zusätzlich die Häufigkeitsverteilung weiter in Richtung *E. faecium*.

Trends in der Resistenzentwicklung

Natürliche (intrinsische) Antibiotikaresistenzen existieren bei Enterokokken gegen alle Cephalosporine, semisynthetischen Penicilline (z.B. Oxacillin), Monobactame, Aminoglycoside (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 *E. faecium*), Makrolide, Tetracycline, Aminoglycoside (High-level-Resistenztyp), Chloramphenicol, Fluorchinolone, Glycopeptide (besonders *E. faecium*: vor allem des VanA-, daneben in den letzten Jahren steigend des VanB-Typs), Streptogramine (z.B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecium*), Oxazolidinone (Linezolid) und Glycylcycline (Tigecyclin). Resistenzen gegen die beiden letztgenannten Antibiotika treten allerdings bisher noch selten bzw. äußerst

selten auf. Das in vielen Kliniken verschiedener europäischer Länder seit 2003/2004 beobachtete häufigere Vorkommen von VRE und das Auftreten von Ausbrüchen von Infektionen (und Besiedlungen) mit diesen multiresistenten Erregern sind nach wie vor von Interesse. Dabei ist *E. faecium* als das Reservoir der *vanA*- bzw. *vanB*-bedingten Glycopeptid-Resistenz anzusehen, oder anders gesagt: das Problem der VRE ist ein Problem der Vancomycin-resistenten *E. faecium*. Das in verschiedenen deutschen Kliniken beobachtete gehäufte Auftreten von Ampicillin/Vancomycin-resistenten *E. faecium* des VanA- und VanB-Typs sowie Ausbrüche von Infektionen und Besiedlungen mit diesen Erregern konnten mittels Multilocussequenztypisierung (MLST) molekular charakterisiert und die aufgetretenen *E.-faecium*-Stämme verschiedenen Sequenztypen des klonalen Komplexes CC17 zugeordnet werden. CC17-*E.-faecium*-Isolate sind Krankenhaus-adaptierte und teilweise mit Virulenzfaktoren (*esp* und/oder *hyl*, die das Enterococcal-Surface-Protein bzw. die Hyaluronidase kodieren) versehene Erreger, die sich effizient im Hospitalmilieu ausbreiten können, z.B. über immunsupprimierte und schwerkranke Patienten, die mit CC17-*E.-faecium*-Isolaten besiedelt sind. Dabei können sie bei fehlendem Antibiotikaselektionsdruck offensichtlich nicht mit der normalen Darmflora konkurrieren, treten jedoch unter entsprechender Antibiotikagabe hervor. Diese Selektion geschieht aber scheinbar weniger direkt durch den Einsatz von Vancomycin, sondern eher indirekt durch die Unterdrückung der anaeroben Darmflora durch Anwendung von Metronidazol und/oder Breitspektrumantibiotika, die gegen Gram-negative Bakterien wirksam sind, nicht aber gegen Enterokokken. In Zusammenhang mit dem Auftreten von CC17-Isolaten ist die mittels PCR nachweisbare Insertionssequenz IS16 offensichtlich als ein geeigneter Marker zur Erkennung dieser Krankenhaus-adaptierten *E.-faecium*-Isolate anzusehen. CC17-*E.-faecium* zeichnen sich weiterhin durch Resistenz gegen Ampicillin und Hochresistenz gegen Fluorchinolone aus (MHK für Ciprofloxacin > 16 mg/l). Nach Erwerb von Glycopeptid-Resistenzdeterminanten (*vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster) treten diese Hospital-adaptierten *E.-faecium*-Stämme eigentlich klinisch erst in Erscheinung. Diese Erreger sind zur klonalen Verbreitung zwischen den Krankenhäusern (auch in unterschiedlichen Bundesländern, z.B. nach Patientenverlegung) fähig. Daneben können innerhalb eines Klinikums (bedingt durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters) auch verschiedene Klone dieser multiresistenten *E.-faecium*-Stämme existieren.

PEG-Resistenzstudien

Die Daten der Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus den Jahren 1990, 1995, 1998, 2001, 2004 und 2007 weisen bei Enterokokken steigende Resistenzhäufigkeiten gegen einige Antibiotika aus. Bei *E. faecalis* zeigte sich insbesondere eine Resistenzzunahme gegen die Antibiotika Doxycyclin (hier allerdings in 2007 ein deutlicher Rückgang der Resistenzhäufigkeit), Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin (letzteres erst seit 2001 in den PEG-Studien erfasst) mit recht hohen Resistenzraten. Die Raten der Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenz lagen in 2007 bei 30% bzw. 36%, jedoch traten bei dieser Spezies nach wie vor kaum Ampicillin- und Glycopeptid-resistente Isolate im Beobachtungszeitraum auf (Abb. 4.1.3.1). Bei *E. faecium* hingegen kam es zu einer enormen Steigerung der Ampicillin-Resistenzrate zwischen 1995 (49%) und 2004/2007 (89%)

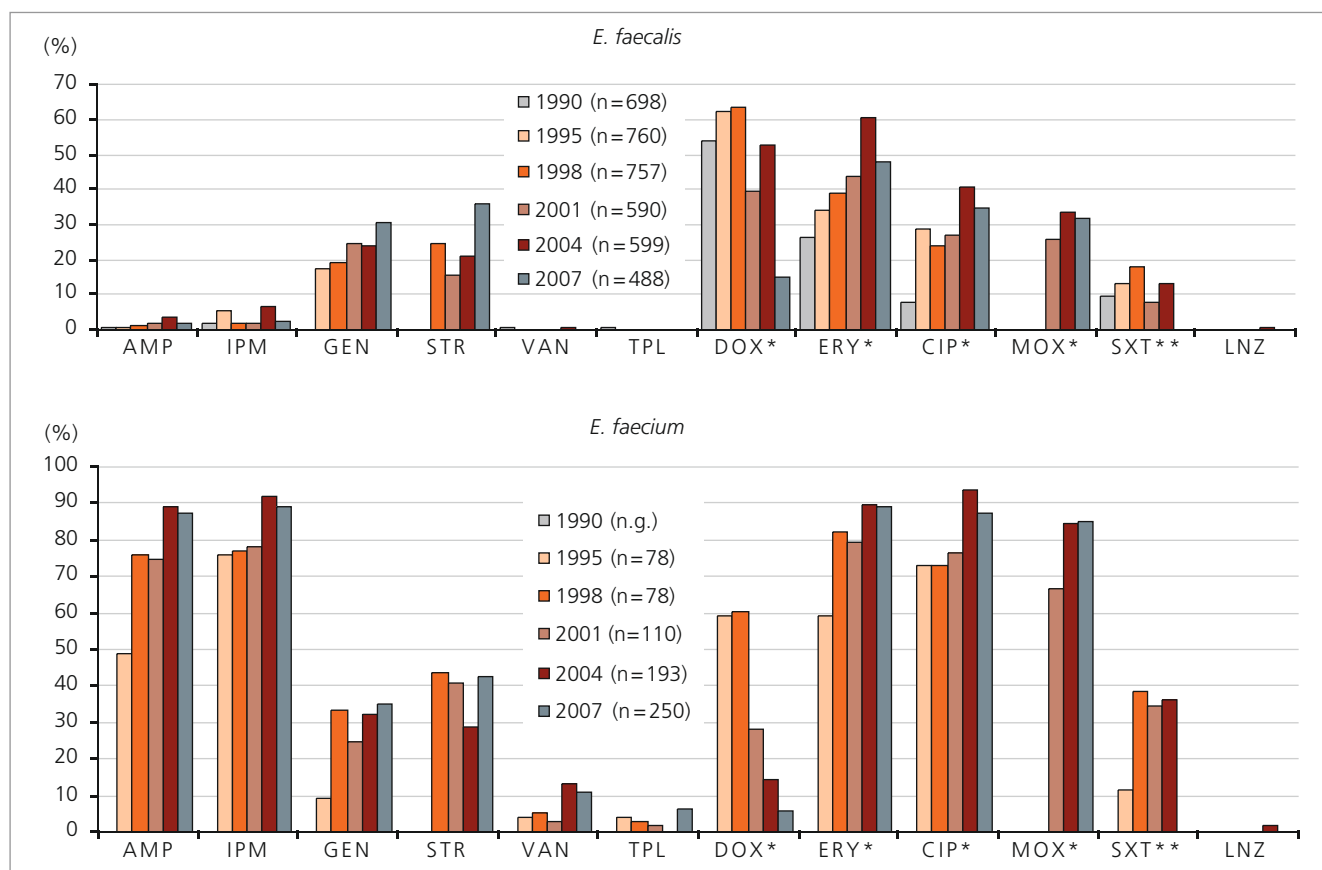


Abb. 4.1.3.1: Resistenzhäufigkeiten (%) von Enterokokken aus deutschen Kliniken zwischen 1990 (bzw. 1995) und 2007 für ausgewählte antimikrobielle Chemotherapeutika (Quelle: PEG-Resistenzstudien 1990 bis 2007).

n, Anzahl der jeweils getesteten Enterokokken-Isolate; n.g., nicht getestet; AMP, Ampicillin; IPM, Imipenem; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); STR, Streptomycin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; DOX, Doxycyclin; ERY, Erythromycin; CIP, Ciprofloxacin; MOX, Moxifloxacin; SXT, Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol; nur zu epidemiologischen Zwecken getestet); LNZ, Linezolid. * Die Resistenzraten für die mit einem Sternchen markierten Antibiotika wurden wegen der Vergleichbarkeit mit den älteren Daten auf Basis der MHK-Grenzwerte von 2004 (DIN) berechnet; ** in 2007 keine Daten angegeben.

bzw. 88%), die von einem Anstieg der Vancomycin-Resistenz in diesem Zeitraum (1998: 3,8%; 2004: 13,5%; 2007: 10,8%) begleitet wurde, auch wenn die Resistenzraten beider Antibiotika in 2007 leicht zurückgingen. Das häufigere Auftreten von VRE ist offensichtlich mit der Verbreitung der oben beschriebenen Ampicillin-resistenten und CIP-hochresistenten *vanA*- bzw. *vanB*-tragenden CC17-*E.-faecium*-Stämme ab Mitte 2003 verbunden. Bei Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin wurden ebenfalls weitere Steigerungen der hohen Resistenzraten in *E. faecium* beobachtet, wohingegen die Häufigkeit der Doxycyclin-Resistenz (ähnlich wie bei *E. faecalis*) drastisch sank: von 59,0% und 60,3% in 1990 bzw. 1995 auf 14,5% in 2004; für 2007 auf ca. 6% unter Zugrundelegung der MHK-Breakpoints des DIN von 2004. Linezolid-resistente Enterokokken waren nur in 2004 zu finden, wenn auch selten: 1,6% der *E.-faecium*- und 0,3% der *E.-faecalis*-Isolate (in Nachtestungen aber nur bei einem *E.-faecium*-Stamm bestätigt).

Zusätzlich zu den zuvor abgebildeten Einzelresistenzen von *E. faecalis* und *E. faecium* werden in diesem Bericht erstmals auch Resistenzmuster übertragbarer Multiresistenzen bei Enterokokken für die in den PEG-Studien 1998 bis 2007 getesteten Antibiotika angegeben. Daraus ist schon auf den ersten Blick erkennbar, dass a) ein hoher Anteil (> 50%) der *E.-faecalis*-Isolate noch Empfindlichkeiten gegen alle in den PEG-Studien getesteten und klinisch bedeutsamen Antibiotika aufweist, b) Multiresistenzen (unter Beteiligung von bis zu 5

Antibiotika) vorrangig 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-Resistenzen) von ca. 76% auf ca. 88% kam. Weiterhin haben die Multiresistenzmuster bei *E. faecium* im Laufe des Zeitraumes 1998–2007 deutlich an Vielfalt zugenommen und gleichzeitig sank der Anteil der sensiblen *E.-faecium*-Isolate von 15% (1998) auf 8% (2007), wie in Abb. 4.1.3.2 (untere Reihe) grafisch dargestellt ist. Auch bei *E. faecalis* haben die Häufigkeiten von Multiresistenzen in dieser Zeitspanne (wenngleich in geringerem Umfang) zugenommen, so dass sich der Anteil der sensiblen Isolate von 66% auf 53% verringerte. Weiterhin ist die Ampicillin-Gesamtresistenzrate bei *E. faecalis* (bisher) immer noch sehr gering, sie lag in den vier ausgewerteten PEG-Studien zwischen 0,9% und 3,5% [in 2007 bei 1,6%; Abb. 4.1.3.2 (obere Reihe)].

GENARS / ARS

Die Ergebnisse von GENARS zeigten für Enterokokken bei vergleichbaren Antibiotika ähnliche Trends in der Resistenzentwicklung wie die PEG-Daten, wenngleich sich die GENARS-Daten auf einen kürzeren Beobachtungszeitraum (2002 bis 2006) beziehen und damit nicht zwangsläufig gravierende Situationsänderungen zu erwarten waren (Abb. 4.1.3.3). Außerdem war die Gruppe der GENARS-Teilnehmer im Erfassungszeitraum nicht konstant, so dass entsprechende Trends in der Resistenzentwicklung nur bedingt berechenbar sind.

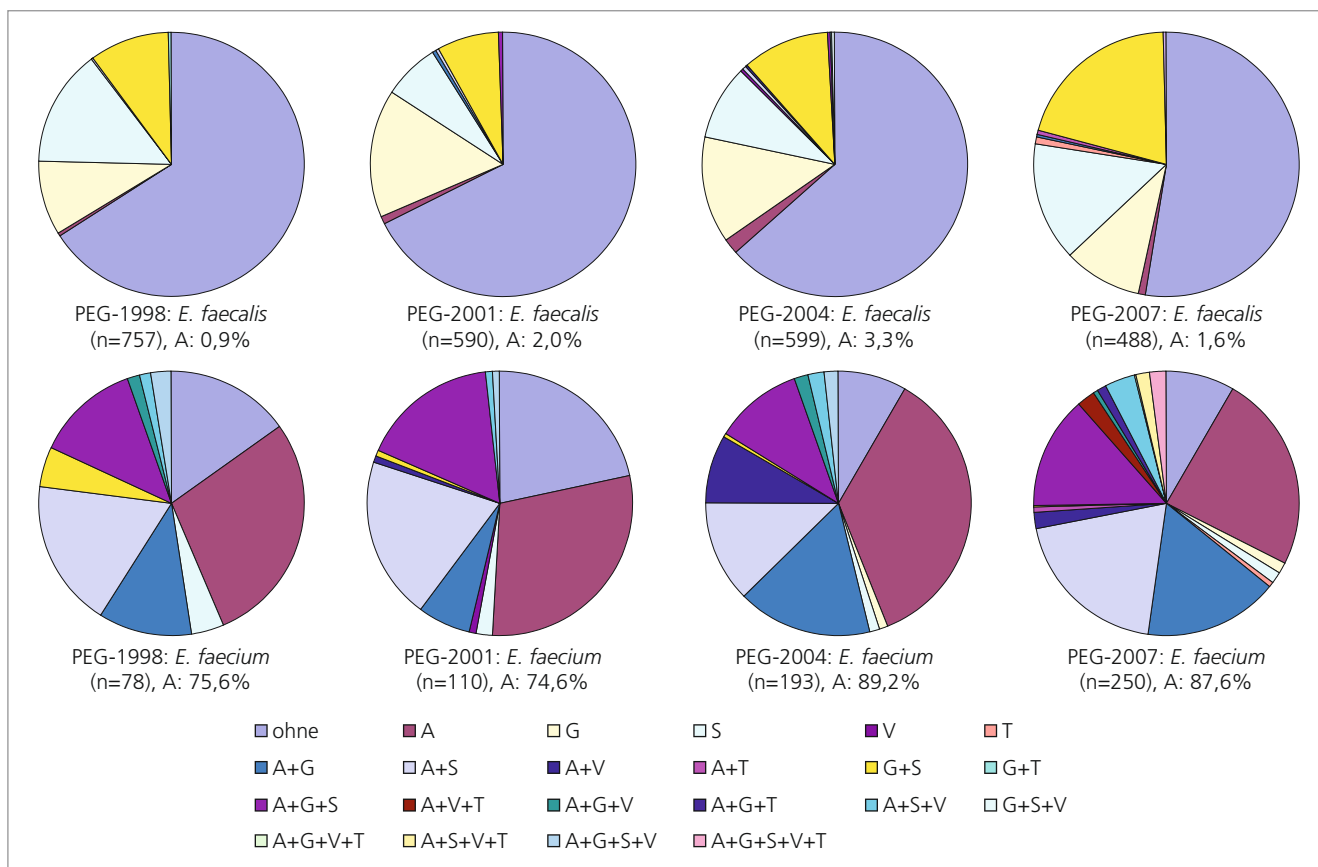


Abb. 4.1.3.2: Einzel- und Multiresistenzhäufigkeiten (%) für verschiedene Antibiotika bei *E.-faecalis*- (obere Reihe) bzw. *E.-faecium*-Isolaten (untere Reihe) aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) der Jahre 1998, 2001, 2004 und 2007.

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

Eindeutig waren jedoch bei *E. faecium* weitere Steigerungen in den Resistenzhäufigkeiten für Ampicillin, Glycopeptide (in 2006: Vancomycin 16,7%, Teicoplanin 9,3%) sowie Erythromycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Quinupristin/Dalfopristin zu beobachten, wohingegen sie bei den Tetracyclinen und Rifampicin sanken. *E. faecalis* zeigte auch in den GENARS-Daten sehr niedrige Resistenzraten von $\leq 1,3\%$ für Ampicillin sowie $< 1\%$ für Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid, während für Tetracycline und Erythromycin gleichbleibend hohe Raten ermittelt wurden. Ein deutlicher Häufigkeitsanstieg war bei Chinolon-Resistenzen (Ciprofloxacin, Moxifloxacin) und eine sinkende Häufigkeit bei der Rifampicin-Resistenz in *E. faecalis* festzustellen. Beide Spezies zeigten deutlich geringere (und sinkende) Resistenzraten gegen das Ketolidantibiotikum Telithromycin, verglichen mit dem älteren und mit den Ketoliden verwandten Makrolid-Präparat Erythromycin; auf Aminoglycosid-Hochresistenz wurden in GENARS nur teilweise getestet.

Im Jahr 2008 wurde das GENARS-System durch das ARS-System abgelöst, dessen Ergebnisse bei Enterokokken im Folgenden vorgestellt werden.

Mit dem in 2007 entwickelten Resistenzfassungssystem ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland) ist eine repräsentative flächendeckende Überwachung der Antibiotikaresistenzen klinisch relevanter bakterieller Erreger etabliert worden, die sowohl die stationäre Krankenversorgung

als auch den Sektor der ambulanten Versorgung abdeckt. ARS ermöglicht eine kontinuierliche Erfassung der in der Routinearbeit von Laboratorien medizinischer Versorgungseinrichtungen und Arztpraxen anfallenden Resistenzdaten humanmedizinisch bedeutsamer Bakterienspezies. Mit den erzielten Ergebnissen können Aussagen zur Epidemiologie der bakteriellen Antibiotikaresistenz in Deutschland sowie zu unterschiedlichen Strukturmerkmalen der Krankenversorgung und zu regionalen Unterschieden erfolgen.

Die Antibiotikaresistenzdaten von ARS der Jahre 2008 und 2009 für *E. faecalis* und *E. faecium* aus verschiedenen Bereichen [Klinik, Intensivtherapiestation (ITS) vs. Klinik, Normalstation; Klinik, insgesamt vs. ambulanter Bereich] werden im folgenden vorgestellt (Abb. 4.1.3.4 und Abb. 4.1.3.5). Multiresistenzen lassen sich mit dem ARS-System bisher leider noch nicht erfassen, es ist aber geplant, dies auch in der Zukunft online abrufbar zu gestalten.

Zu den ARS-Resistenzdaten von *E. faecalis* und *E. faecium* auf Intensivtherapie- bzw. Normalstationen deutscher Krankenhäuser in den Jahren 2008 und 2009 (Abb. 4.1.3.4): Es liegen zwar nur relativ wenige Resistenzdaten für beide Enterokokken-Spezies von Patienten auf ITS vor, doch finden sich bei *E. faecalis* offensichtlich in ITS höhere Resistenzhäufigkeiten für Ampicillin, Gentamicin, Streptomycin (bei den zwei Aminoglycosiden als Hochresistenzen dargestellt), Vancomycin, Teico-

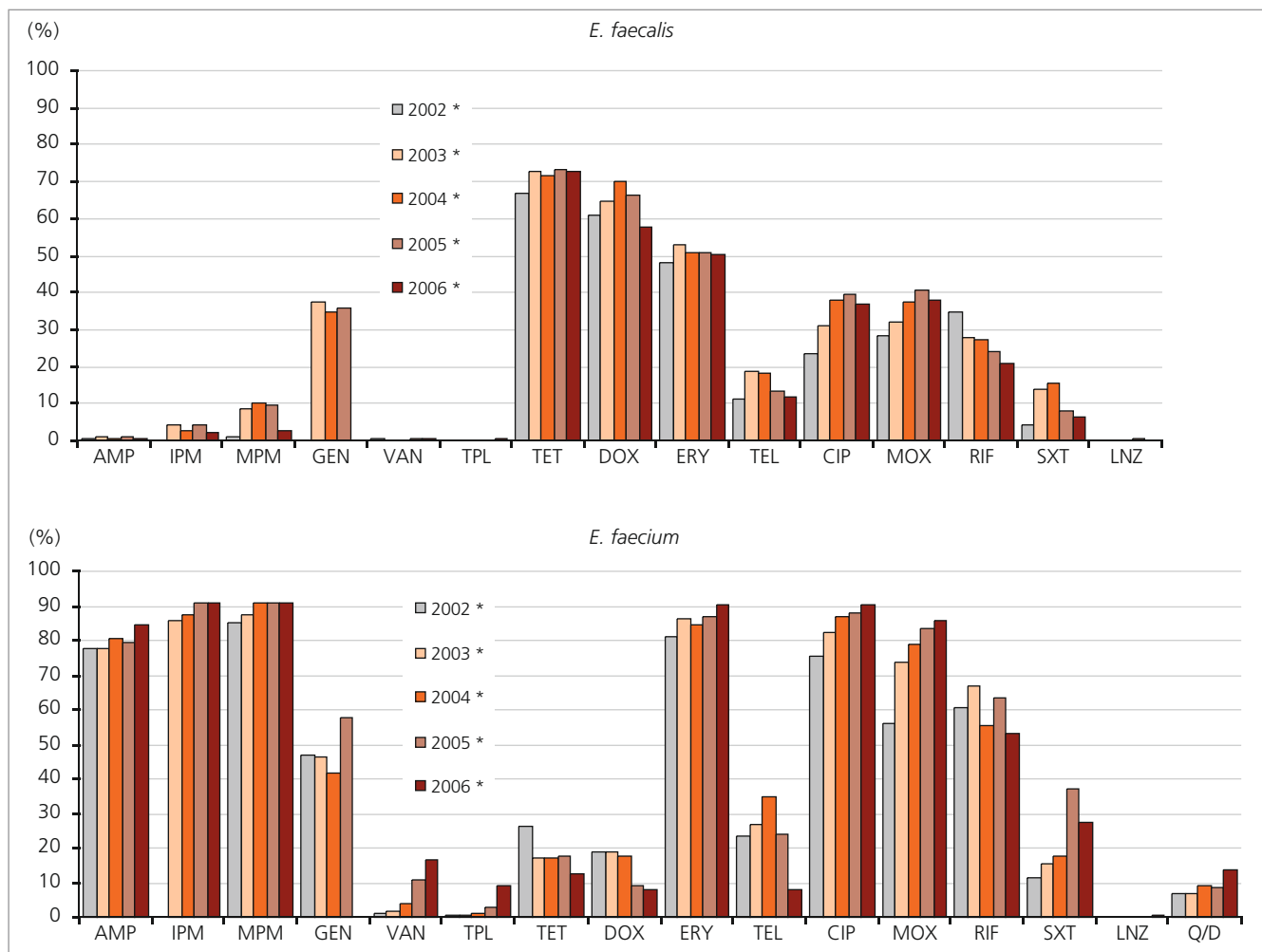


Abb. 4.1.3.3: Resistenzhäufigkeiten (%) gegen ausgewählte antimikrobielle Chemotherapeutika bei *E.-faecalis*- (oben) und *E.-faecium*-Isolaten (unten) aus deutschen Krankenhäusern von 2002 bis 2006 (Quelle: GENARS-Daten)

AMP, Ampicillin; IPM, Imipenem; MPM, Meropenem; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; TET, Tetracyclin; DOX, Doxycyclin; ERY, Erythromycin; TEL, Telithromycin; CIP, Ciprofloxacin; MOX, Moxifloxacin; RIF, Rifampicin; SXT, Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol; nur zu epidemiologischen Zwecken getestet); LNZ, Linezolid; Q/D, Quinupristin/Dalfopristin (Q/D bei *E. faecalis* nicht getestet, da bei dieser Spezies eine natürliche Resistenz gegen Q/D vorliegt).

* Eine Angabe der Anzahlen der getesteten Isolate ist bei GENARS schwer möglich, da in jedem Jahr des Zeitraumes 2002 bis 2006 und bei jedem antibakteriellem Chemotherapeutikum unterschiedliche Anzahlen von Isolaten getestet wurden. Jedoch gingen für *E. faecalis* bzw. für *E. faecium* als kleinste Stammanzahl 362 bzw. 170 und als größte Stammanzahl 3.207 bzw. 1.673 in die Analysen ein (Ausnahme: Gentamicin-Hochresistenz bei *E. faecium* in 2002: n=15 Isolate). Genaue Angaben, siehe GENARS-Originaldaten.

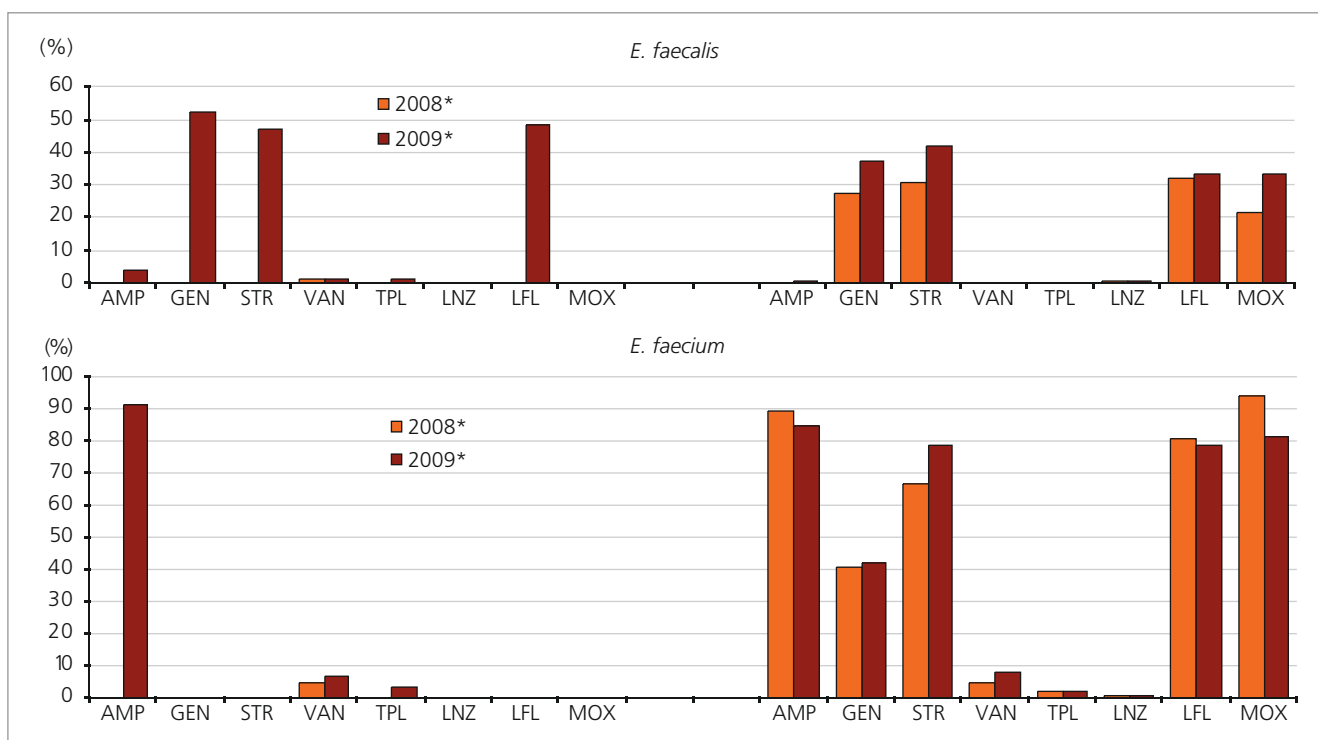
planin (beide jedoch auf niedrigem Niveau) sowie Levofloxacin als in Normalstationen. Bei *E. faecium* sind noch weniger Vergleichsmöglichkeiten zwischen beiden Versorgungsbereichen vorhanden, da nur für sehr wenige Stämme dieser Spezies Resistenzeigenschaften aus ITS angegeben sind. Dennoch scheint sich zumindest für Ampicillin eine höhere Resistenzrate für *E. faecium* aus ITS gegenüber *E. faecium* aus Normalstationen abzuzeichnen (91,5% vs. 84,4%).

Beim Vergleich der Resistenzdaten von Enterokokken aus dem stationären gegenüber dem ambulanten Versorgungsbereich in 2008 und 2009 kommen die Unterschiede erwartungsgemäß markanter heraus (Abb. 4.1.3.5). Hier liegen bei *E. faecalis* zumindest für Gentamicin und Streptomycin (jeweils als Hochresistenzen dargestellt) sowie für die Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin eindeutig höhere Resistenzraten im stationären gegenüber dem ambulanten Bereich vor. Noch deutlicher sind die Unterschiede in den Antibiotikaresistenzraten von *E. faecium* aus dem stationären im Vergleich zu jenen aus dem ambulanten Versorgungsbereich auszumachen. Dort liegen signifikant höhere Resistenzraten bei *E.*

faecium-Isolaten aus dem stationären Bereich für Ampicillin, Gentamicin, Streptomycin, Levofloxacin und Moxifloxacin sowie in geringerem Umfang für die Glycopeptide Vancomycin und Teicoplanin vor, was im höheren Einsatz aller genannten Antibiotika im stationären Bereich (Selektionsdruck) und im Auftreten und der Verbreitung multiresistenter CC17-Stämme im Hospitalmilieu begründet sein dürfte.

SARI

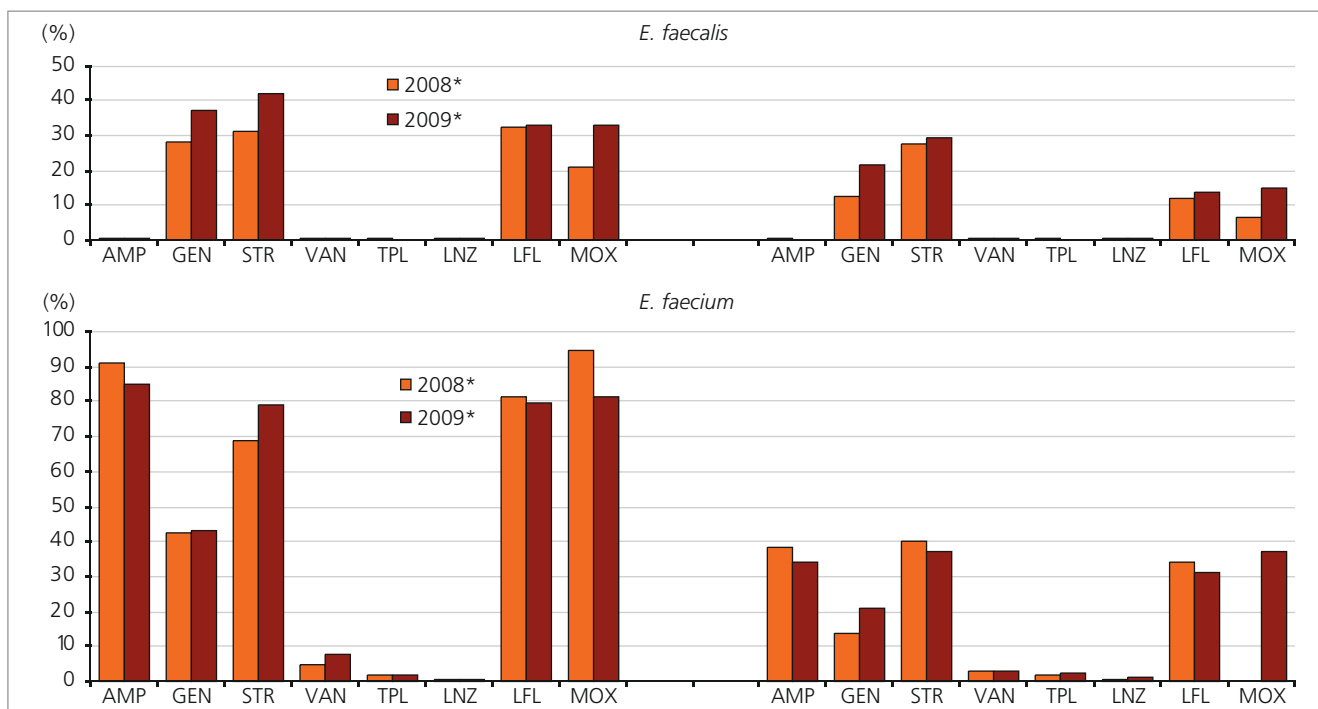
Die Ergebnisse des SARI-Projektes verdeutlichen die bakteriellen Resistenzhäufigkeiten auf Intensivstationen und weisen eine hohe Ampicillin-Resistenzrate bei *E. faecium* (im Gegensatz zu *E. faecalis*) aus. Etwas überraschend sind die im Vergleich zu den PEG- oder GENARS-Daten nur relativ moderaten Resistenzhäufigkeiten von *E. faecium* gegen Glycopeptide, obwohl es sich hier um Resistenzdaten aus Intensivstationen handelt, wo ein vergleichsweise hoher Selektionsdruck durch Antibiotika (inklusive durch Glycopeptide) ausgeübt wird. Allerdings kann dies mit der Auswahl der bei SARI beteiligten ITS zusammenhängen (ggf. höherer Anteil von ITS mit niedrigeren VRE-Häufigkeiten). Gegen Chinolone

Abb. 4.1.3.4: Häufigkeit von Antibiotikaresistenzen (%) bei Enterokokken (Quelle: Robert Koch-Institut, ARS, <https://ars.rki.de>)

oben: *E. faecalis* aus der stationären Versorgung (*links*: Intensivstationen, in 2008 waren hier nur Daten für AMP und VAN bzw. in 2009 Daten für alle aufgeführten Antibiotika (außer MOX) verfügbar; *rechts*: Normalstationen, hier waren Resistenzraten für alle aufgeführten Antibiotika in beiden Untersuchungsjahren vorhanden).

unten: *E. faecium* aus der stationären Versorgung (*links*: Intensivstationen, in 2008 waren hier nur Daten für VAN bzw. in 2009 nur Daten für AMP, VAN, TPL und LNZ verfügbar; *rechts*: Normalstationen, hier waren Resistenzraten für alle aufgeführten Antibiotika in beiden Untersuchungsjahren vorhanden).

Weitere Fußnoten, siehe Abb. 4.1.3.5

Abb. 4.1.3.5: Häufigkeit von Antibiotikaresistenzen (%) bei Enterokokken (Quelle: Robert Koch-Institut, ARS, <https://ars.rki.de>)

oben: *E. faecalis* aus der stationären (*links*) bzw. ambulanten (*rechts*) Versorgung

unten: *E. faecium* aus der stationären (*links*) bzw. ambulanten Versorgung (*rechts*; in 2008 lagen hier für MOX keine Daten vor).

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 ist, da in beiden 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>).

(Ciprofloxacin, Moxifloxacin) waren hohe Resistenzhäufigkeiten in beiden Enterokokken-Arten festzustellen, die bei *E. faecium* im Beobachtungszeitraum noch anstiegen. Eine Zunahme Quinupristin/Dalfopristin(Q/D)-resistenter *E. faecium* (25,7% in 2007) wurde ebenfalls beobachtet. Die recht hohe (zu hohe?) Rate der Q/D-Resistenz in *E. faecium* kann mit der Auswertung der MHK-Werte zusammenhängen, da der MHK-Grenzwert für resistente Isolate vom Hersteller dieser Antibiotikakombination von $R > 4$ mg/l auf $R > 2$ mg/l herabgesenkt wurde und sich offensichtlich damit der Anteil Q/D-„resistenter“ Isolate deutlich erhöhte. Mittlerweile ist aber im April 2010 durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) als „neuer“ MHK-Grenzwert für Q/D-Resistenz wieder > 4 mg/l angegeben worden, der zu deutlich geringeren Resistenzraten gegen dieser Antibiotikakombination bei *E. faecium* und verwandten Spezies führen dürfte. Als Linezolid-resistent wurden 3,2% der *E.-faecium*-Isolate in 2005, aber nur 0,7% in 2007 bewertet (Abb. 4.1.3.6).

Das Reservoir der Glycopeptid-Resistenz (Vancomycin) ist nach wie vor in *E. faecium* [Anstieg der Resistenzhäufigkeit seit 2002 (4%), mit Spitzenwerten von 11%, 10% und 15% in den Jahren 2004, 2005 bzw. 2007, in 2008 bei 6%]; bei *E. faecalis* lag die Vancomycin-Resistenzrate zwischen 1999 und 2008 jeweils unter 1% (Tab. 4.1.3.1). Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens und der Verbreitung von VRE nehmen die deutschen Kliniken im europäischen Vergleich einen mittleren Platz ein (Abb. 4.1.3.7).

Sonstige Daten

Die im Labor Dr. Limbach (Heidelberg) halbjährlich erfassten Antibiotikaresistenzen klinisch bedeutsamer Infektionserreger geben auch bei Enterokokken einen hervorragenden Überblick über die jeweilige Resistenzsituation und können somit frühzeitig auf sich anbahnende Resistenzentwicklungen bei einzelnen Antibiotika hinweisen. Ein gutes Beispiel ist die Entwicklung der Glycopeptid-Resistenz (Vancomycin, Teicoplanin) bei *E. faecium* in den Krankenhäusern des Einzugsgebietes

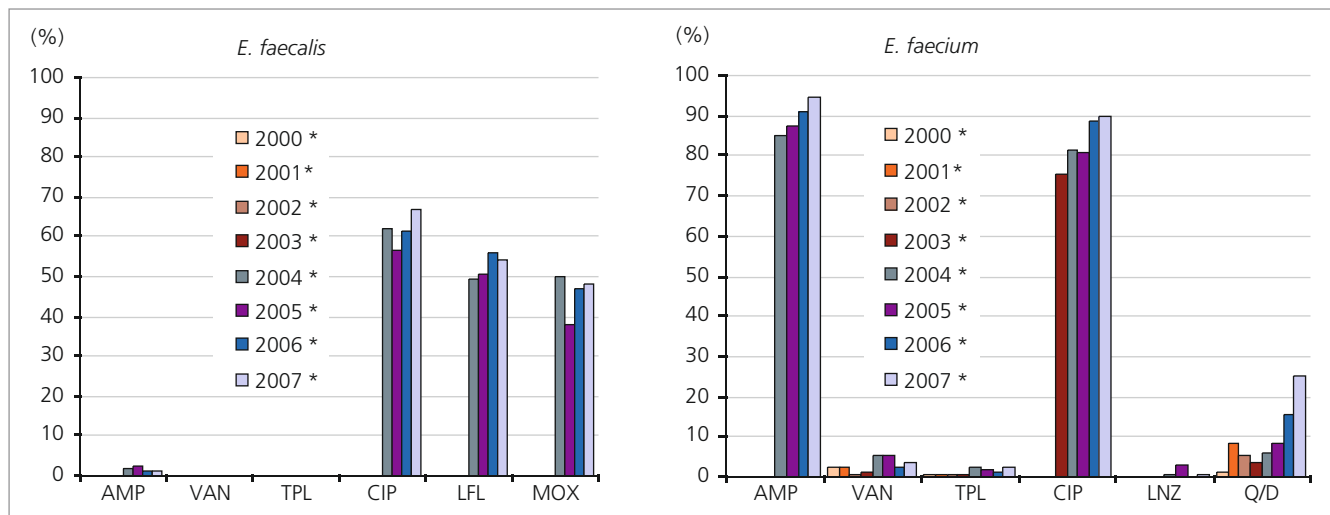


Abb. 4.1.3.6: Resistenzhäufigkeiten (%) für ausgewählte Antibiotika in *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus Intensivstationen deutscher Kliniken zwischen 2000 und 2007 (Quelle: SARI-Projekt).

AMP, Ampicillin; VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; CIP, Ciprofloxacin; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin; LNZ, Linezolid; Q/D, Quinupristin/Dalfopristin.

* Eine Angabe über die Zahl getesteter Isolate ist auch bei SARI schwer möglich, da in jedem Jahr des Zeitraumes 2000–2007 eine unterschiedliche Anzahl von Isolaten gegen jedes antibakterielle Chemotherapeutikum getestet wurde. Jedoch gingen für *E. faecalis* bzw. für *E. faecium* als kleinste Stammanzahl 206 bzw. 49 und als größte Stammanzahl 1.550 bzw. 206 in die Analysen ein. Genauere Angaben sind in den SARI-Originaldaten enthalten.

EARS-Net (früher EARSS)

In diesem europäischen Überwachungssystem wurden die therapeutisch relevanten Antibiotikaresistenzen von invasiven *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten gegen Aminopenicilline (Ampicillin), Aminoglycoside (Gentamicin-Hochresistenz) und Glycopeptide (Vancomycin) aus Kliniken der beteiligten Länder erfasst. In deutschen Krankenhäusern war zwischen 1999 und 2008 bei *E. faecium* eine deutliche Zunahme der Ampicillin-Resistenz zu beobachten: In 2008 zeigten 95% der *E.-faecium*-Isolate Resistenz gegen dieses Antibiotikum, wohingegen es bei *E. faecalis* unter 1% der Isolate waren. Gentamicin-Hochresistenz wurde in 2008 bei *E. faecalis* mit einer Häufigkeit von 39% gefunden; in den Jahren zuvor lag die Rate bei dieser Spezies zwischen 31% und 67%. Bei *E. faecium* zeigten 35% der Isolate in 2008 eine Gentamicin-Hochresistenz, allerdings mit Schwankungen zwischen 43% und 73% im Beobachtungszeitraum 1999–2008.

des Labors Limbach, die auf das Auftreten und die Verbreitung Hospital-adaptierter, epidemischer und mit Virulenzmarkern versehener *E. faecium* des VanA- bzw. VanB-Typs ab 2. Halbjahr 2003 verweisen (Abb. 4.1.3.8). Im 2. Halbjahr 2007 waren von den *E.-faecium*-Isolaten 28% Vancomycin- und 13% Teicoplanin-resistent, allerdings wurden bei dieser Resistenzfassung im Labor Limbach alle *E. faecium* (und nicht nur invasive Isolate wie bei EARS-Net) analysiert. In den letzten Jahren (2008, 2009) ist aber offenbar ein leichter Rückgang der Glycopeptid-Resistenzrate zu beobachten. Außerdem ist in dieser Abbildung der steigende Anteil von *E. faecium* an allen Enterokokken-Einsendungen an das Labor Limbach in dem erfassten Zeitraum zu erkennen: Der Anteil nahm von 2,6% im 1. Halbjahr 1998 über verschiedene Zwischenstufen auf 14,7% und 13,7% im 1. bzw. 2. Halbjahr 2009 zu.

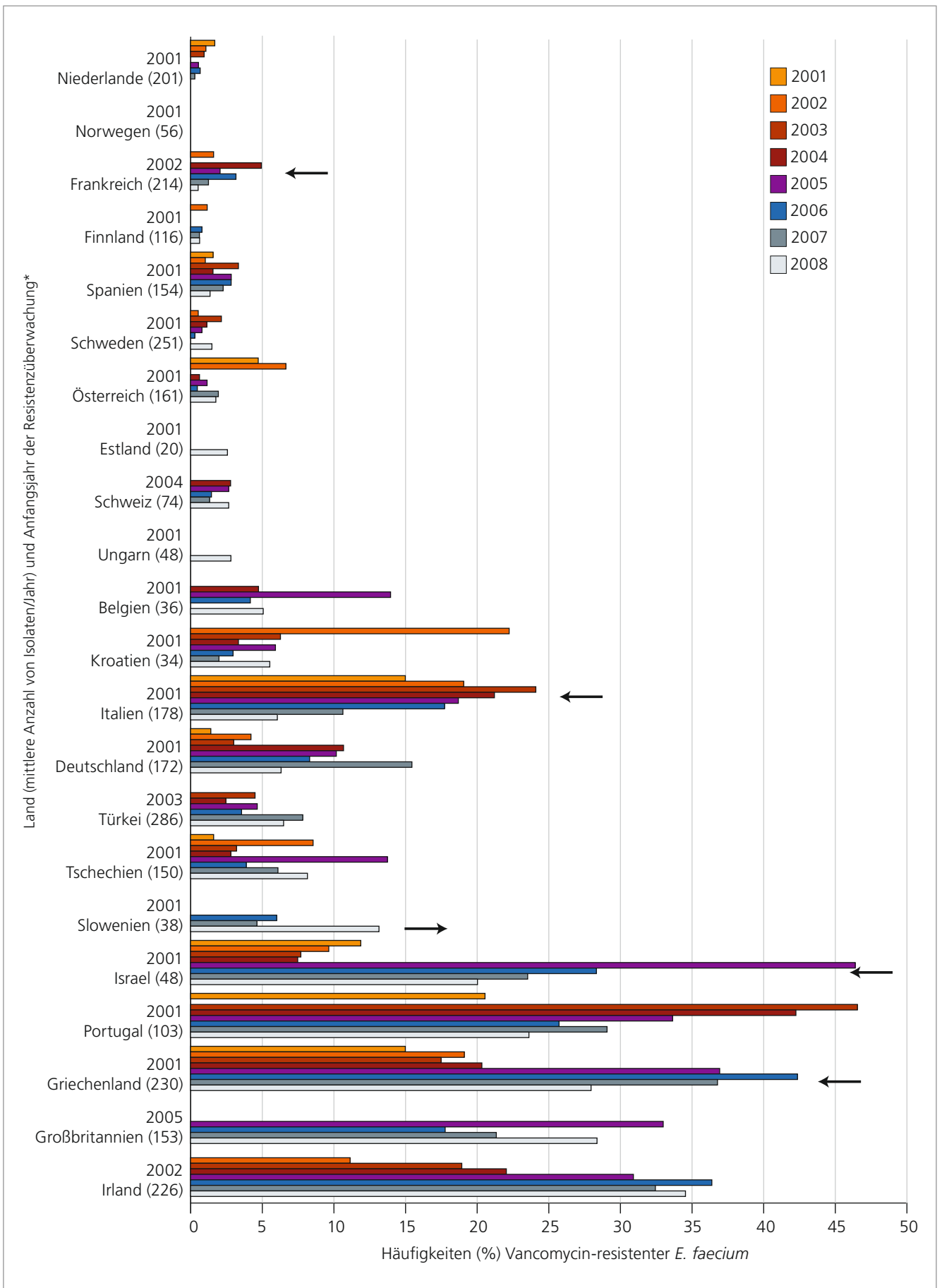


Abb. 4.1.3.7: Häufigkeit des Auftretens von Vancomycin-Resistenz (%) bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten aus Krankenhäusern verschiedener europäischer Länder von 2001 bis 2008. (Quelle: EARSS Annual Report 2008).

* Es wurden nur Länder mit ≥ 20 Isolat/Jahr und mindestens drei Berichtsjahren aufgenommen. Es wird entweder die Häufigkeit getesteter Stämme im ersten Jahr der Überwachung oder die Häufigkeit getesteter Stämme im ersten Jahr mit ≥ 20 Isolat dargestellt. Die Pfeile zeigen signifikante Trends in der Resistenzentwicklung gegen Vancomycin bei *E. faecium* in den einzelnen Ländern an.

Tab. 4.1.3.1: Resistenzhäufigkeiten (%) von Enterokokken aus deutschen Kliniken zwischen 1999 und 2008 (Quelle: EARSS Annual Report 2008)

Spezies	Resistenz gegen Antibiotikaklasse	1999 (1/44) ^a	2000 (1/28) ^a	2001 (20/294) ^a	2002 (14/290) ^a	2003 (17/347) ^a	2004 (22/607) ^a	2005 (17/569) ^a	2006 (16/529) ^a	2007 (12/648) ^a	2008 (13/451) ^a
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicilline	<1	<1	8	10	7	7	3	3	6	<1
	Aminoglycoside ^b	– ^c	– ^c	31	42	47	42	34	29	67	39
	Glycopeptide	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>E. faecium</i>	Aminopenicilline	40	50	79	80	78	93	96	94	95	95
	Aminoglycoside ^b	– ^c	– ^c	43	68	47	61	52	38	73	35
	Glycopeptide	<1	<1	1	4	3	11	10	8	15	6

^a Anzahl der beteiligten Laboratorien/Anzahl der Enterokokken-Isolate; ^b Gentamicin-Hochresistenz; ^c keine Angaben

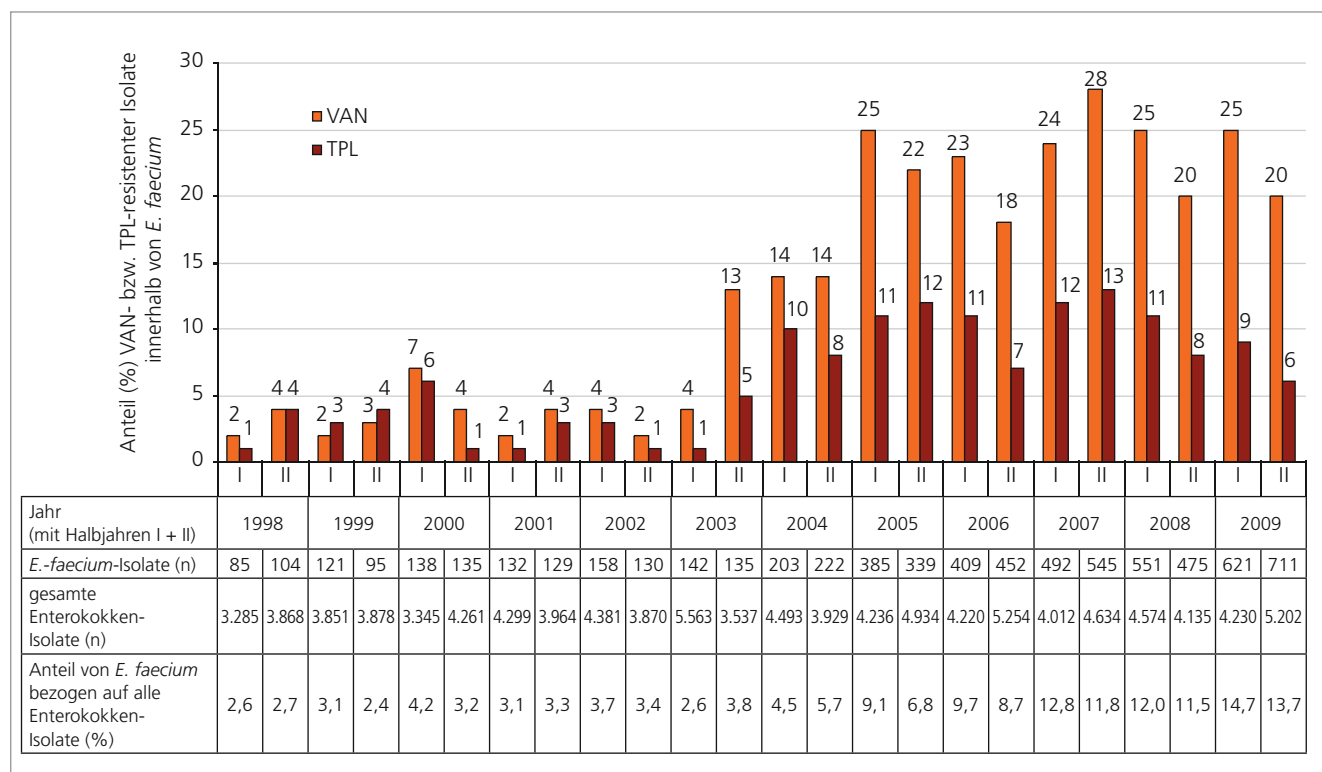


Abb. 4.1.3.8: Häufigkeiten (%) des Auftretens von Resistenzen gegen Vancomycin (VAN) bzw. Teicoplanin (TPL) bei *E.-faecium*-Isolaten und Anteil (%) der Spezies *E. faecium* an allen Enterokokken-Einsendungen an das Labor Dr. Limbach (Heidelberg) im Zeitraum 1. Halbjahr 1998 bis 2. Halbjahr 2009 (Quelle: Labor Dr. Limbach, Heidelberg).

Das oben beschriebene, seit 2003/2004 zu beobachtende häufigere Auftreten von VRE (VanA- und VanB-Isolate von *E. faecium*) in deutschen Krankenhäusern (Daten des Dr. Limbach, Heidelberg) spiegelte sich auch in den Enterokokken-Einsendezahlen an das Robert Koch-Institut in Wernigerode wider. Während unter den Enterokokken-Einsendungen der Jahre vor 2003 das Auftreten von VanB-Isolaten selten zu beobachten war, trat dieser Glycopeptid-Resistenztyp in 2008 bzw. 2009 – bezogen auf alle an das RKI in beiden Jahren eingesandten Enterokokken-Isolate – bereits recht häufig auf: 28,0% (2008) / 41,5% (2009) der *E.-faecium*- bzw. 0,8% (2008) / 2,4% (2009) der *E.-faecalis*-Isolate (Abb. 4.1.3.9).

Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika bei VanA- bzw. VanB-*E.-faecium*-Isolaten der Einsendungen 2006/2007 vs. 2008/2009 an das RKI in Wernigerode

Die In-vitro-Resistenzhäufigkeiten der an das RKI eingesand-

ten *E.-faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs gegen andere Antibiotika sind in Tab. 4.1.3.2 dargestellt (als Vergleich der Daten aus 2006/2007 mit jenen von 2008/2009). Die Daten für 2006/2007 wurden mit den alten, damals gültigen MHK-Grenzen für Vancomycin- und Teicoplanin-resistente Isolate ausgewertet (jeweils resistent bei MHK > 8 mg/l), für die Isolate aus 2008/2009 hingegen wurden die neuen MHK-Grenzwerte (EUCAST) bei der Auswertung angewandt (Vancomycin-resistent bei MHK > 4 mg/l; Teicoplanin-resistent bei MHK > 2 mg/l). Dies wurde durchgeführt, um zu zeigen, dass letztgenannte MHK-Auswertegrenzen zu einer besseren Erkennung von VanB-Stämmen beitragen. Außerdem wurden die selten vorkommenden VanA-Stämme, bei denen die Teicoplanin-Resistenz unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, eindeutiger klassifiziert: In 2008/2009 wurden 100% der VanA- und ca. 79% der VanB-Stämme von *E. faecium* korrekt erkannt, wohingegen in 2006/2007 zum Teil deutlich weniger Isolate exakt zugeordnet wurden.

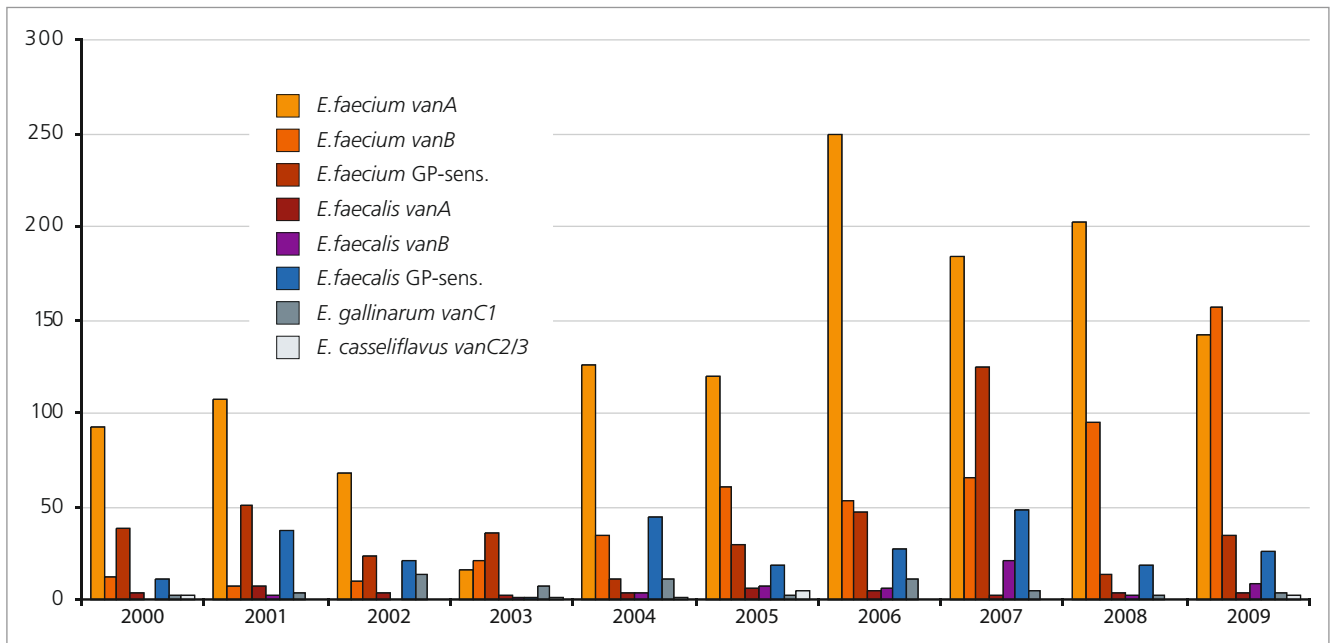


Abb. 4.1.3.9: Anzahl von Stämmen verschiedener Enterokokken-Spezies und Vancomycin-Resistenztypen, die in den Jahren 2000 bis 2009 aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten in Krankenhäusern isoliert und an das RKI in Wernigerode eingesandt wurden (Quelle: Stammeinsendungen, RKI Wernigerode, 2000–2009) GP-sens., Glycopeptid-sensibel

Tab. 4.1.3.2: In-vitro-Antibiotika-Resistenzhäufigkeiten bei *E. faecium* des VanA- bzw. VanB-Typs aus RKI-Einsendungen 2006/2007 im Vergleich zu jenen Isolaten aus 2008/2009 (Quelle: Enterokokken mit Vancomycin-Resistenz in deutschen Krankenhäusern 2008/2009 – Situationsbericht zur Verbreitung und Resistenzentwicklung. Epidemiol Bull 2010; 44:427-36)

Antibiotikum	Resistenzhäufigkeiten (%)			
	VanA (n=433) 2006/2007	VanB (n=118) 2006/2007	VanA (n=345) 2008/2009	VanB (n=252) 2008/2009
Penicillin (PEN)	98,4	100,0	99,4	99,6
Ampicillin (AMP)	98,4	100,0	99,4	99,6
Gentamicin (GEN) ^a	12,0 / 10,9	19,5 / 11,9	41,4 / 13,9	44,8 / 8,3
Streptomycin (STR) ^b	12,5 / 10,9	36,4 / 11,9	32,2 / 13,9	21,4 / 8,3
Vancomycin (VAN) ^{c,d}	99,3 ^c	67,8 ^c	100,0 ^d	78,6 ^d
Teicoplanin (TPL) ^{c,d}	75,3 ^c	0,0 ^c	100,0 ^d	0,0 ^d
Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) ^e	2,8	12,7	4,3	12,3
Tetracyclin (TET)	12,2	12,7	19,7	11,5
Chloramphenicol (CMP)	7,2	2,5	4,3	0,4
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT) ^f	64,7	87,3	73,9	77,0
Ciprofloxacin (CIP) ^g	97,9 / n.g.	100,0 / n.g.	100,0 / 97,1 ^g	99,6 / 96,4 ^g
Moxifloxacin (MOX)	94,7	99,2	98,0	99,6
Rifampicin (RIF)	93,5	85,6	93,0	95,2
Fusidinsäure (FUS) ^h	60,5 ^h	72,3 ^h	n.g.	n.g.
Fosfomycin (FOS) ^h	70,6 ^h	60,7 ^h	n.g.	n.g.
Linezolid (LNZ)	0,7	0,0	0,3	0,0
Tigecyclin (TGC) ^h	0,0 ^h	0,0 ^h	0,0	0,0

^aHochresistenz gegen GEN (links) und GEN + STR (rechts): MHK-Grenzwerte in 2006/2007 nach CLSI (GEN > 500 mg/l, STR > 1.000 mg/l), aber in 2008/2009 GEN nach Grenzwert (GEN > 128 mg/l)

^bHochresistenz gegen STR (links) und STR+GEN (rechts), MHK-Grenzwerte wie zuvor unter ^a beschrieben

^{c,d}MHK-Grenzwerte für VAN und TPL: ^c in 2006/2007 jeweils R > 8 mg/l, aber ^d in 2008/2009 nach EUCAST (VAN: R > 4 mg/l; TPL: R > 2 mg/l)

^eMHK-Grenzwerte für Q/D in 2006/2007: R > 2 mg/l, aber in 2008/2009 laut EUCAST: R > 4 mg/l

^fSXT nur aus epidemiologischen Gründen getestet

^gCIP-Hochresistenz (> 16 mg/l, rechts) für Isolate 2008/2009 angezeigt

^hFUS, FOS: nur 385 vanA- und 112 vanB-Isolate in 2007 getestet; TGC: nur 48 vanA- und 6 vanB-Isolate in 2007 getestet (Umstellung der MHK-Testpalette ab Juli 2007); in 2008/2009 wurden alle Isolate gegen TGC getestet

n.g., nicht getestet

Die Resistenzdaten in dieser Tabelle zeigen weiterhin, dass nur noch wenige Antibiotika zur Therapie von *E.-faecium*-Infektionen bereitstehen. Bedingt durch die nahezu vollständige Ampicillin-Resistenz dieser Spezies kommt es zum Versagen der bei Ampicillin-sensiblen Enterokokken synergistisch und bakterizid wirksamen Kombination aus Ampicillin plus Aminoglycosid (Gentamicin, Streptomycin), selbst wenn der betreffende Stamm über keine Aminoglycosid-Hochresistenz verfügt. Denn schon das Vorhandensein von Resistenz gegen *einen* Kombinationspartner (entweder Ampicillin-Resistenz oder Aminoglycosid-Hochresistenz) führt zum Versagen des antibakteriellen Synergismus. Darüber hinaus verfügt ein nicht unerheblicher Anteil dieser *E.-faecium*-Stämme zusätzlich über Aminoglycosid-Hochresistenzen (Gentamicin oder/und Streptomycin). Eine Reihe von *E.-faecium*-Isolaten zeigt Resistenz gegen Quinupristin/Dalfopristin, auch wenn die neuen MHK-Grenzwerte durch EUCAST für den resistenten Bereich von >2 mg/l auf >4 mg/l geändert wurden (siehe auch Bemerkung unter Fazit am Ende dieses Kapitels). Die Resistenzsituation bei Linezolid und Tigecyclin ist jeweils noch sehr günstig, wenngleich wir bereits 2007 einen Tigecyclin-resistenten *E. faecalis* aus einem südwestdeutschen Krankenhaus zugesandt bekamen. Unter der mehr als zweiwöchigen Tigecyclin-Therapie war die Tigecyclin-Resistenz dieses Isolates offensichtlich selektiert worden. Auch unter Linezolid-Therapie kann es sehr schnell zur Selektion Linezolid-resistenter Enterokokken kommen (bei *E. faecium* zum Teil schon nach 12 Tagen).

Weiterhin wurden in 2009 – unseres Wissens erstmalig in Deutschland – zwei *vanD*-positive *E. faecium* aus Stuhlproben zweier Patienten in einem südwestdeutschen Klinikum isoliert. Beide Isolate zeigten einen identischen Phäno- (MHK-Antibiogramm) und Genotyp (gleiches DNA-Bandenmuster in der *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse; Daten hier nicht dargestellt). Außerdem wurden 2009 zwei *vanA*-positive *E.-raffinosis*-Isolate an das RKI Wernigerode eingesandt, die von zwei Patienten aus unterschiedlichen Krankenhäusern stammten.

Fazit

Bei Enterokokken sind steigende Resistenzhäufigkeiten gegen verschiedene Antibiotika in den letzten 20 Jahren festzustellen. Dabei gibt es (neben differierenden natürlichen Resistenzen in *E. faecalis* bzw. *E. faecium*) zum Teil deutliche Unterschiede auch bei erworbenen Resistenzen zwischen diesen beiden klinisch wichtigen Enterokokken-Spezies, insbesondere hinsichtlich der Resistenzraten von Ampicillin und Glycopeptiden. Erfreulich sieht die Situation noch hinsichtlich Wirksamkeit der „Reserveantibiotika“ Quinupristin-Dalfopristin (nur für *E. faecium* geeignet), Linezolid und Tigecyclin auf Enterokokken aus; hier sind bisher nur selten bzw. sehr selten Resistenzen festzustellen, auch wenn manchmal bereits nach relativ kurzer Zeit unter Applikation des entsprechenden Antibiotikums Resistenzen auftreten können (z.B. bei *E. faecium* bezüglich Linezolid schon nach 12 Tagen). Allerdings steht Quinupristin-Dalfopristin (Synercid®) trotz seiner guten Wirksamkeit gegen Vancomycin-resistente *E. faecium* und andere Gram-positive Bakterien (z.B. multiresistente Staphylokokken, einschließlich MRSA) seit 2007 in Deutschland leider nicht mehr zur Therapie von Infektionen mit solchen multiresistenten Erregern zur Verfügung. In den USA wird es vom Unternehmen Monarch Pharmaceuticals, Inc. angeboten.

Die weitere Ausbreitung Krankenhaus-adaptierter und Virulenzfaktoren-tragender, Ampicillin- und multiresistenter *E.-faecium*-Isolate des klonalen Komplexes CC-17 (mit und ohne Vancomycin-Resistenz; insbesondere wenn auch Resistenzen gegen „Reserveantibiotika“ vorliegen!) sollte nicht nur aus Krankenhaus-hygienischer Sicht, sondern auch bezüglich der Vermeidung der weiteren 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 verhindert werden. Zur Erreichung dieses Zieles sind neben einer frühzeitigen Erkennung und Genotypisierung solcher Isolate (z.B. mittels *SmaI*-Makrorestriktionsanalyse) und entsprechender anti-epidemischer Hygienemaßnahmen bei ihrem ersten Auftreten bei Krankenhauspatienten vor allem ein kritischer Einsatz von Antibiotika mit fehlender Wirksamkeit gegen Enterokokken und von Glycopeptiden in den Kliniken von entscheidender Bedeutung.

▷ I. Klare, W. Witte, G. Werner, A.-M. Fahr, K. Oberdorfer
Reviewer: J. Hübner

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 und Sepsis verursachen. Besonders gefürchtet sind die Meningitis und Epiglottitis bei Kleinkindern, die lebensbedrohlich verlaufen können. Der wichtigste Virulenzfaktor ist die Kapsel aus Polyribophosphat, die einen Schutz vor Phagozytose bietet. Invasive und systemische Infektionen werden zumeist von Stämmen des Kapseltyps B 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. 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.¹

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, Ceftibuten) 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 (PROTEKT) mit fast 15.000 Isolaten aus dem Zeitraum 1999–2003 waren im Mittel 15% β -Lactamase-Bildner (vorwiegend TEM-1).² 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.

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).³ Davon zeigte die eine Hälfte der resistenten Isolate β -Lactamase-Bildung und die andere Hälfte den BLNAR-Phänotyp. Im Rahmen von G-TEST (siehe Kapitel 4.1.5.1) wurde die Empfindlichkeit von mehr als 400 Isolaten aus den Jahren 2005 und 2007 gegen Amoxicillin/Clavulansäure geprüft. Der Anteil der resistenten Stämme lag bei 3,2% bzw. 5,3%. Eine Resistenz gegen Oralcephalosporine der Gruppe 3 (z.B. Cefixim, Cefpodoxim), Tetracycline oder Fluorchinolone wurde in Deutschland bisher sehr selten beobachtet.

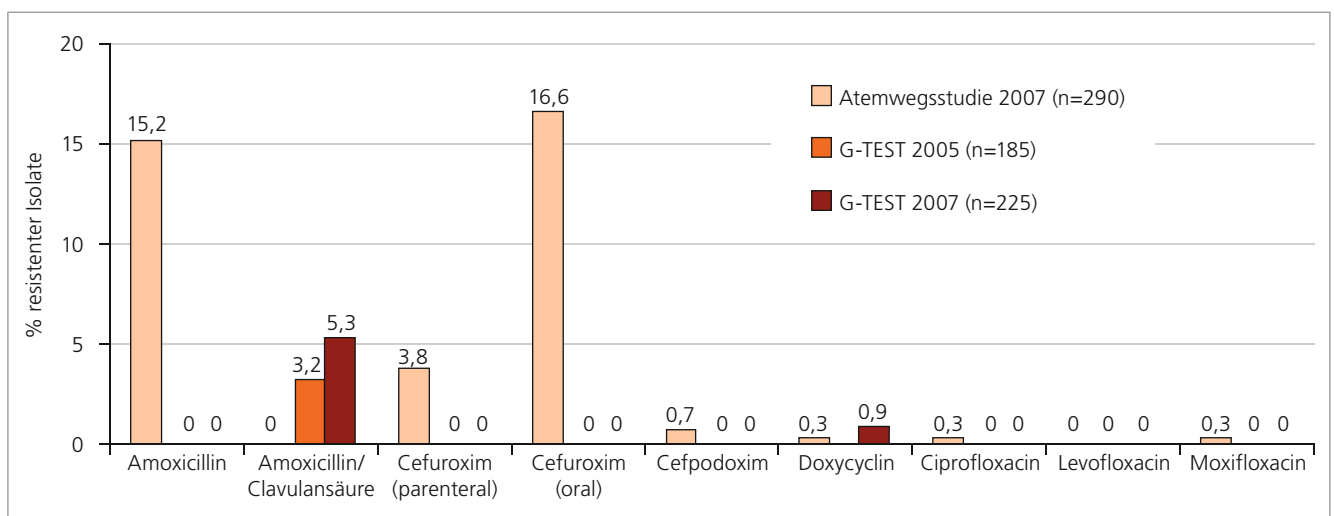


Abb. 4.1.4.1.1: Resistenz von *H.-influenzae*-Isolaten (EUCAST-Grenzwerte). Die Differenz in der Häufigkeit der Stämme mit Resistenz gegen Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) resultiert aus den unterschiedlichen Grenzwerten, die für Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) festgelegt wurden.

Fazit

Für die gezielte Therapie einer behandlungspflichtigen *H.-influenzae*-Infektion des Respirationstraktes oder des HNO-Bereiches ist meist ein Aminopenicillin (ggf. in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor) ausreichend. Mittel der Wahl zur Therapie der Meningitis sind unverändert Ceftriaxon und Cefotaxim.

▷ M. Kresken, E. Straube
Reviewer: R. Berner

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4.1.4.2 *Moraxella catarrhalis*

Moraxella catarrhalis ist hauptsächlich ein Erreger von Infektionen des oberen Respirationstraktes oder eitrigen Lokalinfectionen, vor allem der Otitis media. Hier 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, Sinusitiden und Konjunktivitiden 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

Nahezu alle Stämme bilden β -Lactamase, so dass 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 ebenfalls nicht ausreichend wirksam. Die MHK-Werte von Cefuroxim (Gruppe 2) liegen, bei Verwendung der Grenzwerte für Cefuroximaxetil, überwiegend im intermediären Bereich. Gut wirksam sind dem gegenüber oral applizierbare Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefixim, Cefpodoximproxetil, Ceftibuten) sowie Cotrimoxazol, Doxycyclin und die Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Trends in der Resistenzentwicklung

Mehr als 90% der Stämme sind resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin und Aminopenicilline. Dabei werden Infektionen im Kleinkindalter (<5 Jahre) häufiger durch resistente Stämme verursacht als solche im Erwachsenenalter (>20 Jahre). Ursache der 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.² Nur gelegentlich wurde über Stämme mit einer Resistenz gegen Tetracycline, Makrolide oder Fluorchinolone berichtet.

Fazit

Für die Behandlung werden primär Aminopenicilline in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor und Oralcephalosporine der Gruppe 3 empfohlen. Alternativ kommen für Patienten im Kindesalter Makrolide und im Erwachsenenalter Doxycyclin oder Fluorchinolone in Betracht.

▷ M. Kresken, E. Straube
Reviewer: R. Berner

1. Sy MG, Robinson JL. Community-acquired *Moraxella catarrhalis* pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Pulmology* 2010;45:674-8.
2. Khan MA, Northwood JB, Levy F, Verhaegh SJ, et al. 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. Besonders häufig sind Harnwegsinfektionen hervorgerufen durch uropathogene *E. coli* (UPEC). Sepsis- verursachende Stämme (SEPEC), die außerdem auch Ursache von Beatmungspneumonien sein können, machen etwa 15% der nosokomialen Bakteriämien aus. Weitere durch *E. coli* verursachte extraintestinale Infektionen sind Wundinfektionen, insbesondere im Zusammenhang mit abdominellen Eingriffen, und Meningitis (MENE). 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 UPEC aus dem Hospitalbereich und von Isolaten aus Blutkulturen.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

In dem Zeitraum zwischen 1995 und 2007 stieg der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegenüber Ampicillin um ca. 20%-Punkte auf 54,9% und gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) um mehr als 10%-Punkte auf 34,4% (Abb. 4.1.5.1.1).

Zur Evaluierung der Resistenzentwicklung bei den Fluorchinolonen (Gyrasehemmern) wurden die Empfindlichkeitsdaten für Ciprofloxacin analysiert. Der Anteil der resistenten Stämme an allen Isolaten stieg um mehr als 20%-Punkte und zwar von 5,5% in 1995 auf 26,4% in 2007. Isolate aus Proben von Patienten der Altersgruppe der 21–60-Jährigen und der über 60-Jährigen wiesen jeweils eine Resistenzzunahme von mehr als 20%-Punkten und bei Patienten unter 21 Jahre um 12,5%-Punkte auf (Abb. 4.1.5.1.2). Auffällig ist die unterschiedliche Dynamik der Resistenzzunahme in den verschiedenen Altersgruppen. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 stieg der Anteil Ciprofloxacin-resistenter Stämme bei jungen Patienten um mehr als 10%, während sich das primär höhere Resistenzniveau bei den über 60-Jährigen kaum geändert hat. Die starke Ausbreitung der Resistenz gegen Fluorchinolone bei den Isolaten der unter 21-Jährigen geht möglicherweise auf die Zunahme von Infektionen durch Extended-Spectrum β -Lactamase- (ESBL) bildende Stämme mit gleichzeitig vorliegender Chinolonresistenz zurück (Abb. 4.1.5.1.3). War bisher die Rate der Chinolonresistenz dem Lebensalter und dem damit verbundenen Ausmaß der Antibiotikaexposition proportional, sind die Stämme mit Mehrfachresistenz jetzt auch bei jugendlichen Patienten angekommen.

Insgesamt stieg zwischen 1995 und 2007 der Anteil ESBL-bildender Stämme an allen *E. coli*-Isolaten von 1% auf 9,9%. Gleichzeitig war ein Resistenzanstieg gegenüber Cefotaxim von <1% auf 10,3% zu beobachten. Dem gegenüber zeigten die Carbapeneme (z.B. Meropenem) unverändert hohe Empfindlichkeitsraten von über 99% (Abb. 4.1.5.1.1). Auffallend war der starke Resistenzanstieg der Kombination Piperacillin/Tazobactam (von 3,8% im Jahr 2004 auf 14,3% im Jahr 2007) bei den Isolaten von Patienten auf Intensivstationen. Im Gegensatz hierzu blieb das Resistenzniveau bei den Isolaten von Patienten auf Normalstationen nahezu unverändert (2,9% im Jahr 2004 vs. 4,2% im Jahr 2007).

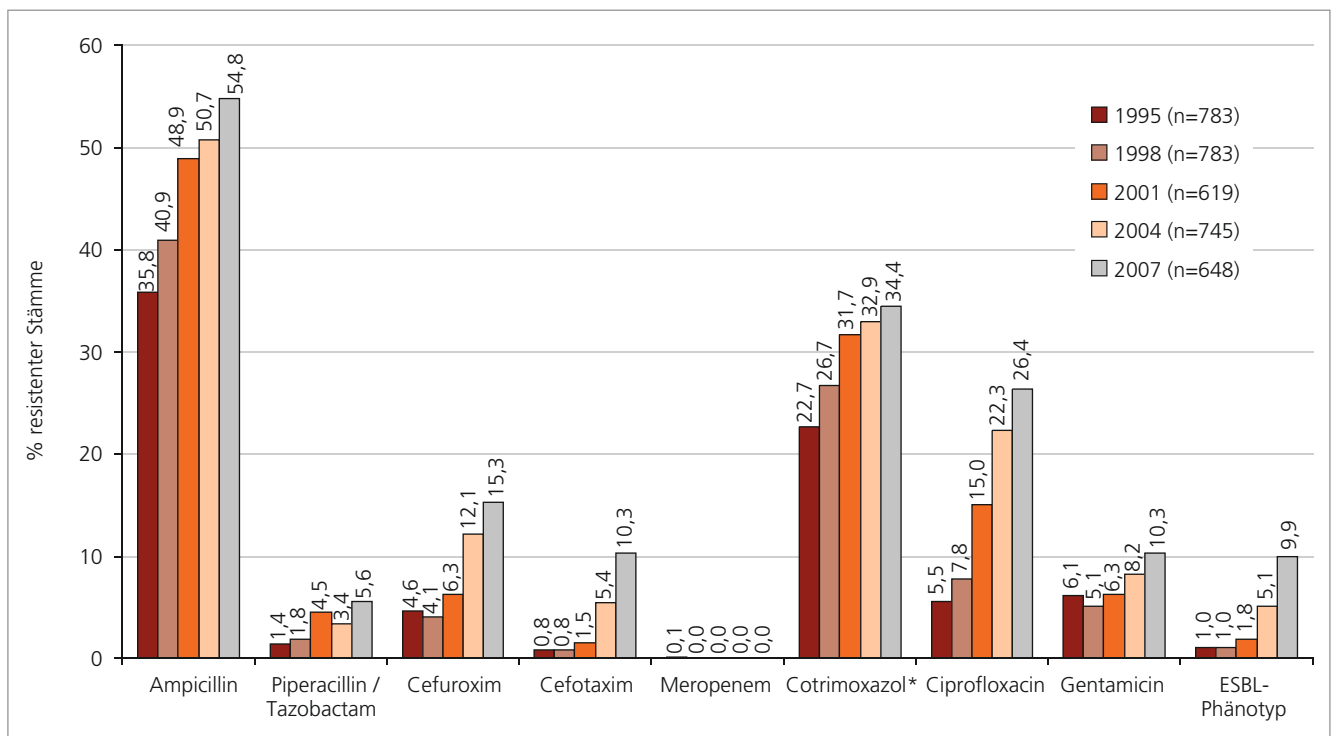


Abb. 4.1.5.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

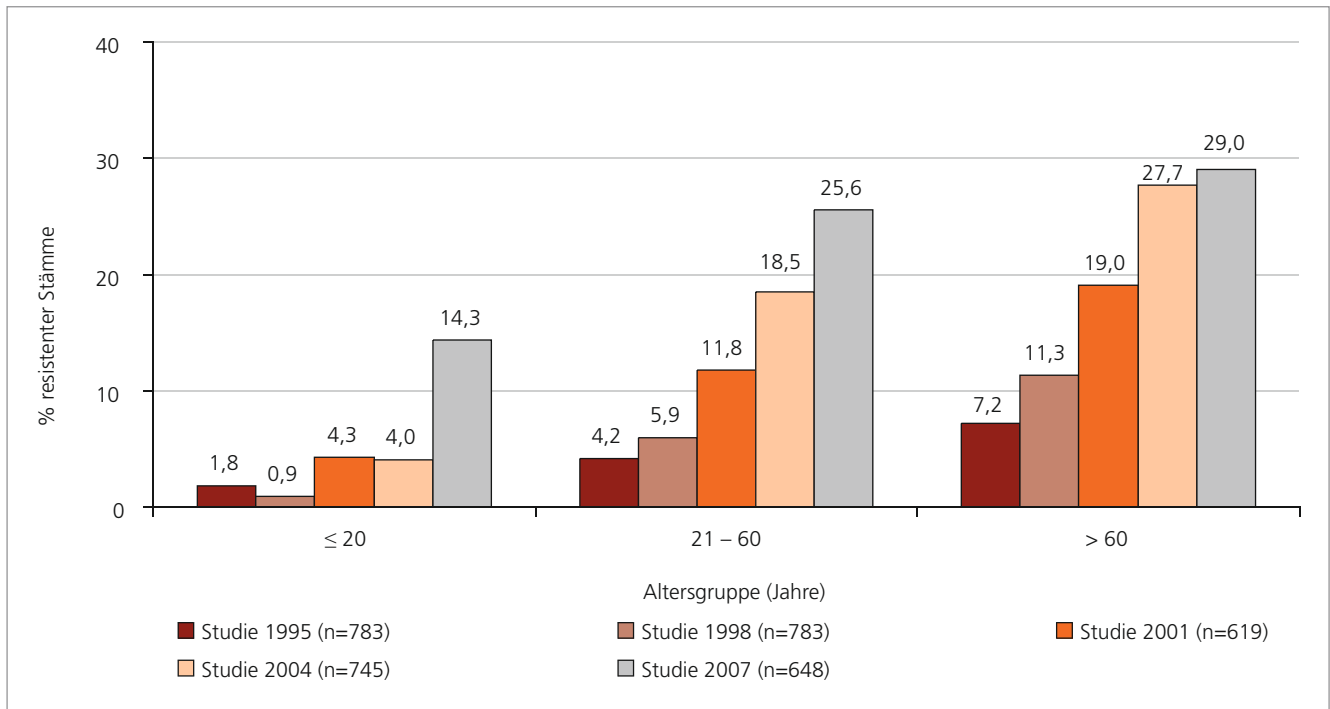


Abb. 4.1.5.1.2: Prozentuale Anteile Ciprofloxacin-resistenter Stämme von *E. coli* aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

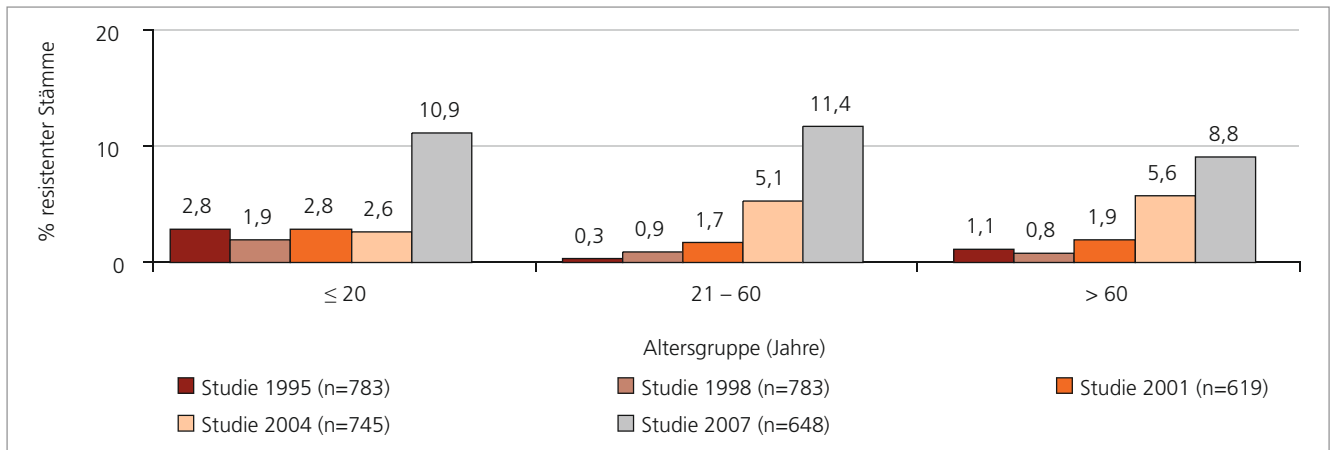


Abb. 4.1.5.1.3: Prozentuale Anteile ESBL-bildender Stämme von *E. coli* aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

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 keine der fünf Substanzen resistent waren, von 56,2% im Jahr 1995 auf 36% im Jahr 2007. Umgekehrt stieg der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen drei oder mehr Wirkstoffe von 4,2% auf 24,2%.

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007

Die Antibiotikaempfindlichkeit von 1.523 *E.-coli*-Blutkulturisolaten wurde untersucht. Davon waren 32,4% Ciprofloxacin-resistent. Die oben beschriebene Abhängigkeit der Resistenzrate vom Alter der Patienten konnte dabei nicht festgestellt werden. Eine Resistenz gegen Cefotaxim (Hinweis für ESBL-Bildung) lag bei 7,6% der Isolate vor. Die Resistenzraten für Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Cotrim-

oxazol und Gentamicin betragen 56,3%, 6,0%, 0,1%, 40,6% bzw. 6,3%.¹

GENARS / ARS

Die GENARS-Daten, die bereits in dem Bericht GERMAP 2008 vorgestellt wurden, zeigten für einige Antibiotika auf, dass die in der PEG-Resistenzstudie beobachteten Resistenzraten erst später oder nicht erreicht wurden. Dies betraf auch den Anteil der Stämme mit einem ESBL-Phänotyp. Dem gegenüber wiesen Substanzen wie Ampicillin, Cefuroxim und Piperacillin/Tazobactam ein höheres Resistenzniveau auf, das über die Jahre stagnierte oder rückläufig war. Ansonsten fanden sich Trends in der Resistenzentwicklung, die mit denen der PEG-Resistenzstudie vergleichbar sind.

Das GENARS-Projekt wurde 2006 beendet und 2008 im Rahmen von ARS fortgeführt. Die aus den bislang an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten erlauben eine Auswertung der Resistenzdaten nach dem Versorgungsbe- reich (ambulant vs. stationär) sowie, aufgrund der hohen

Fallzahl getesteter Bakterienstämme, nach der Versorgungsstufe der Krankenhäuser. Allerdings wird die Aussagekraft der Daten dadurch gemindert, dass die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei sehr unterschiedlichen Kollektiven von Stämmen untersucht wurde.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Resistenzsituation bei den Isolaten von Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich (erwartungsgemäß) deutlich günstiger dar als bei denjenigen aus dem stationären Versorgungsbereich, wobei das höchste Resistenzniveau zumeist bei den Erregern von Patienten auf Intensivstationen zu beobachten ist (Abb. 4.1.5.1.4). *E. coli*-Isolate mit einer Resistenz gegen Cotrimoxazol fanden sich jedoch etwa gleich häufig bei Patienten auf Normal- und Intensivstationen.

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 fast 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. 4.1.5.1.5).

Auch für den ambulanten Versorgungsbereich zeigen die ARS-Daten teilweise große Unterschiede in den Resistenzraten zwischen Isolaten von Patienten in verschiedenen Versorgungsbereichen (Abb. 4.1.5.1.6). Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass bei Patienten in urologischen Fachambulanzen fast ebenso häufig Isolate mit einer Resistenz gegen bestimmte Antibiotika (Ampicillin, Cotrimoxazol, Ciprofloxa-

cin, Gentamicin) zu finden sind wie bei Patienten aus dem Klinikbereich.

SARI

Das SARI-Projekt erfasst inzwischen die Resistenzdaten von 53 Intensivstationen. Im Jahr 2001 waren es 36 Intensivstationen. Die Zahl aller bakteriellen Isolate von Intensivpflegepatienten im Zeitraum 2001–2008 betrug 121.548, von denen 53% Gram-positiv waren. Insgesamt wurden 16.184 *E. coli*-Isolate untersucht. Vor diesem Hintergrund stieg die Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) von 8,3% im Jahr 2001 auf 24,2% im Jahr 2008 ($p < 0,01$). Die Resistenzhäufigkeit gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 1,2% im Jahre 2001 auf 10,5% im Jahr 2008 ($p < 0,01$).²

Die Resistenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 0,16 pro 1.000 Patiententage in 2001 auf 1,54 in 2007 und lag im Jahr 2008 bei 1,39. Der Anstieg der Resistenzraten für Fluorchinolone sowie Cephalosporine der Gruppe 3 wird mit der Zunahme des Verbrauchs an Carbapenemen um fast das Doppelte in Verbindung gebracht. Der Anteil von Stämmen mit einer Resistenz gegen Carbapeneme lag im Zeitraum 2001 bis 2007 stets unter 1% und im Jahr 2008 bei 1,1%.

EARS-Net (früher EARSS)

In dem Zeitraum zwischen 2001 und 2008 wurden in den 12–22 an der Studie beteiligten deutschen Zentren pro Jahr zwischen 851 und 1.615 Blutkulturisolate untersucht. Die Resistenz gegen Aminopenicilline nahm zunächst von 46% auf 55% in 2004 zu und ist danach in etwa konstant geblieben. Die Resistenz gegen Fluorchinolone stieg von 11% in 2001 auf 30% in 2007 und lag in 2008 bei 23%. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 erhöhte sich zwischen 2001 und 2007 von <1% auf 8% und sank anschließend auf 5% in 2008. Die Resistenzhäufig-

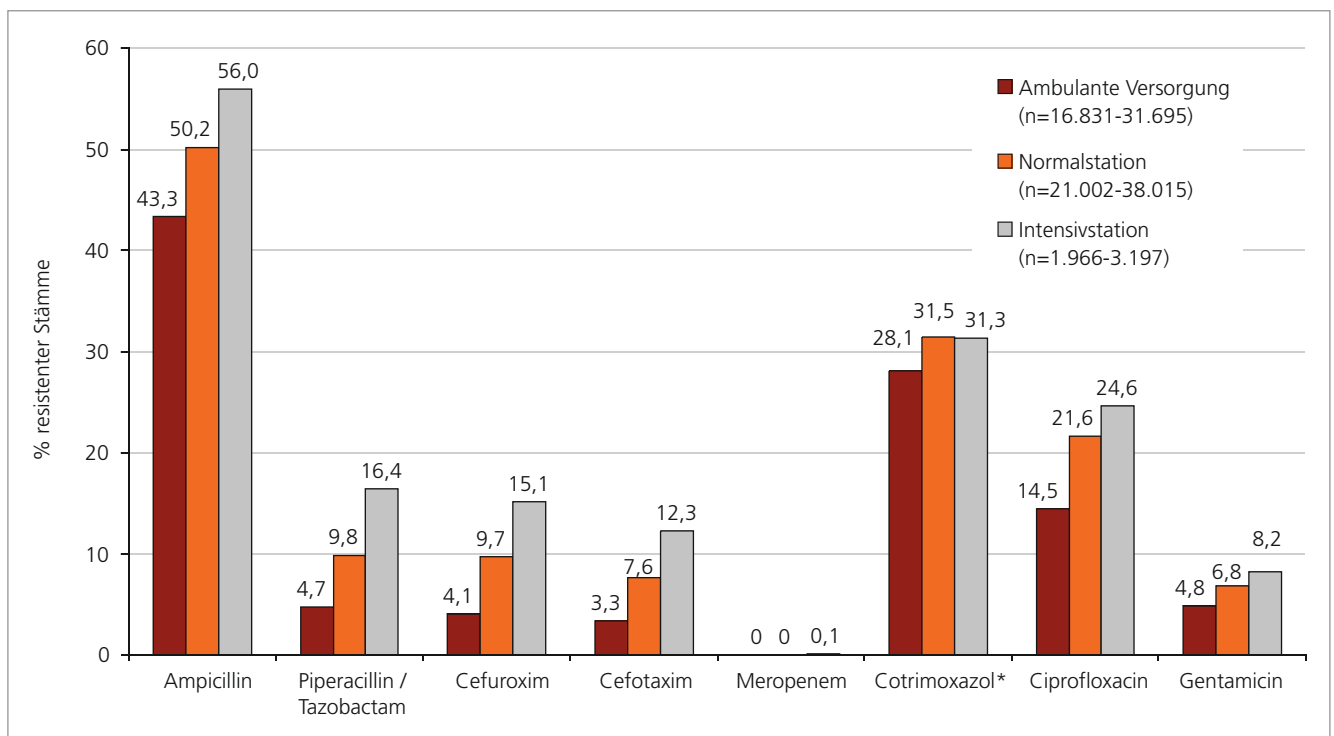


Abb. 4.1.5.1.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

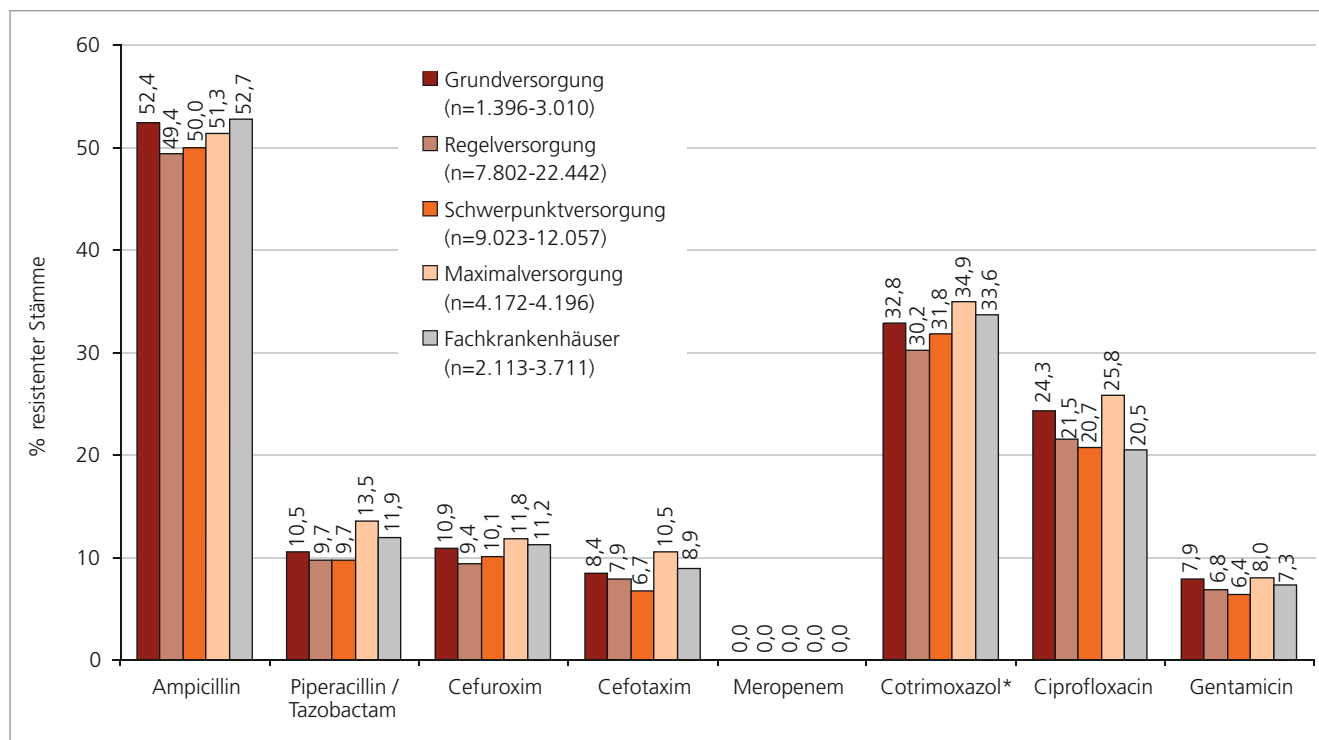


Abb. 4.1.5.1.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

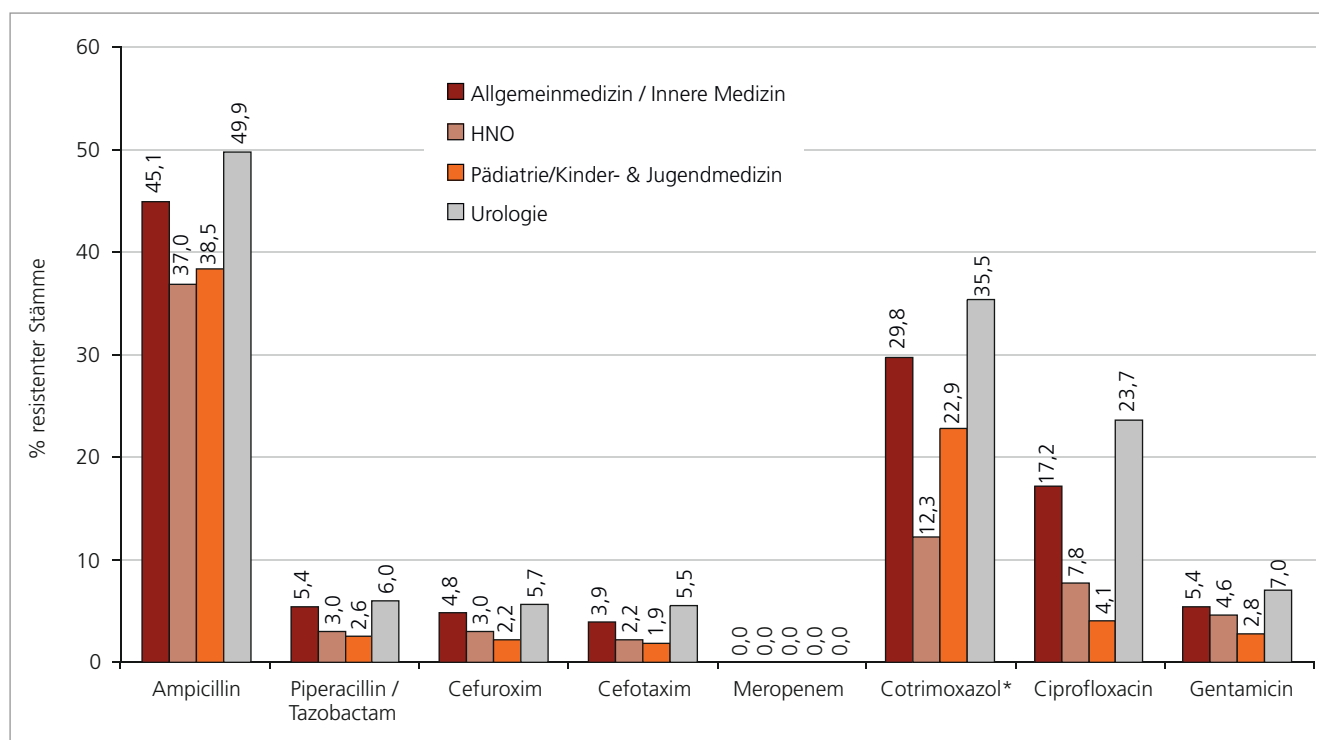


Abb. 4.1.5.1.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* verschiedener Fachrichtungen der ambulanten Versorgung (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

keit bei Gentamicin/Tobramycin lag fast durchweg bei 4–7%; jedoch wurde in 2006 eine Resistenzrate von 10% ermittelt.

G-TEST

Die Resistenzhäufigkeit bei *E.-coli*-Isolaten gegenüber Tigecyclin wurde im Rahmen von zwei deutschlandweiten Studien (G-TEST I und G-TEST II) mit Isolaten von hospitalisierten Patienten aus den Jahren 2005 (ein Jahr vor der Einführung von Tigecyclin) und 2007 (ein Jahr nach der Einführung) untersucht. In beiden Untersuchungsjahren wurden jeweils

ca. 300 *E.-coli*-Isolate gegen Tigecyclin und andere Antibiotika getestet. Resistente Stämme wurden nicht gefunden. Der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) stieg von 21,7% auf 28,4% und der Anteil der ESBL-Bildner von 5,3% auf 12,3%.³

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 Hospitalbe-

reich. Von den 243 in Deutschland isolierten Stämmen der europäischen ARES- Studie aus dem Zeitraum September 2003 bis Juni 2006 zeigten jeweils weniger als 5% eine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Fosfomycin, Nitrofurantoin. Der Anteil von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cefuroxim und Fosfomycin betrug sogar weniger als 1%. Dem gegenüber lagen die Resistenzraten für Ampicillin und Cotrimoxazol bei 34,9% bzw. 25,9%.^{4,5}

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. Von 16 in G-TEST I isolierten ESBL-bildenden Stämmen zeigten 14 eine β -Lactamase vom Typ CTX-M und nur 2 eine β -Lactamase vom Typ TEM. Untersuchungen am Robert Koch-Institut mit Isolaten aus zwei deutschlandweiten Untersuchungen in den Jahren 2004 und 2008 haben gezeigt, dass CTX-M-15 die z. Zt. vorherrschende β -Lactamase (Anteil >50%) ist.⁶

Fazit

Im Hospitalbereich ist in den letzten 10–15 Jahren eine stetige Zunahme der Resistenzhäufigkeit von *E. coli* gegenüber vielen Antibiotika festzustellen. Der Resistenzanstieg betrifft besonders die häufig verwendeten Antibiotikagruppen, d.h. Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Weiterhin ist ein starker Anstieg von mehrfach resistenten Stämmen zu beobachten. Dagegen liegt die Resistenzhäufigkeit bei den Carbapenemen und Tigecyclin weiterhin unter 1%.

Aufgrund des erreichten Resistenzniveaus von ca. 30% kommen die Fluorchinolone nur noch bedingt zur kalkulierten Behandlung von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Dem gegenüber 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 erhöht sich das Risiko für die Entstehung und Ausbreitung Carbapenem-resistenter Stämme, zumal in den kommenden Jahren keine neuen Antibiotika mit guter Aktivität gegen multiresistente Gram-negative Bakterien auf den Markt kommen werden.

Mit der Etablierung des ARS-Projektes durch das Robert Koch-Institut steht erstmals auch umfangreiches Datenmaterial zur Evaluierung der Resistenzsituation im ambulanten Versorgungsbereich zur Verfügung. Das Resistenzniveau ist im Allgemeinen und auch erwartungsgemäß deutlich niedriger

als im Klinikbereich. Beim Cotrimoxazol, das in der ambulanten Medizin häufig zur Behandlung von Harnwegsinfektionen verwendet wird, ist der Unterschied aber nur gering. Bei Patienten aus urologischen Ambulanzen finden sich z.T. auch für andere Antibiotika gleich hohe Resistenzraten wie 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 bekanntlich 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.

Vor diesem Hintergrund sind die Daten von epidemiologischen Studien wie der ARES- Studie interessant. Bei Patienten mit unkomplizierter Zystitis, 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 Patientenkontext gibt aber Anlass zur Sorge, dass sich die Resistenzsituation auch bei dieser Patientengruppe in einem kurzen Zeitraum erheblich verschlechtern kann. Ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung der Selektion (multi)resistenter *E. coli* ist daher dringend nötig.

▷ M. Kresken, Y. Pfeifer, E. Straube
Reviewer: A. Ziegelmann

1. Becker A, Rosenthal EJK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern. *Chemother J* 2010;19:28-39.
2. 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.
3. Kresken M, Leitner E, Körber-Irrgang B, Seifert H, et al. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007-11.
4. 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.
5. Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, et al. European emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clonal groups O25:H4-ST 131 and O15:K52:H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. *J Clin Microbiol* 2008;46:2605-12.
6. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300:371-9.

4.1.5.2 Andere Enterobacteriaceae

Weitere Enterobacteriaceae-Spezies, die häufig opportunistische und Hospitalinfektionen verursachen, sind *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis*.

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 für sieben exemplarisch ausgewählte Antibiotika (Cefuroxim, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Gentamicin) sowie die Raten der ESBL-bildenden Isolate dargestellt.

In dem Zeitraum von 1995 bis 2007 erhöhte sich der Anteil von *E.-cloacae*-Stämmen mit Resistenz gegen Cefuroxim und Cefotaxim von ca. 50% auf ca. 70% bzw. ca. 30% auf ca. 45%. Gleichzeitig nahm die Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam von 17% auf über 26% zu, wobei im Jahr 1998 mit 7,5% die niedrigste Resistenzrate ermittelt wurde. Häufigste Ursache der β -Lactamresistenz bei *E. cloacae* ist die induzierbare oder konstitutive Expression von chromosomal kodierten AmpC- β -Lactamasen. Die Resistenz gegen Ciprofloxacin stieg von 2,2% im Jahr 1995 auf 9,1% im Jahr 2007. Die Resistenz gegen Cotrimoxazol stieg ebenfalls und zwar von < 5% in den 90er Jahren auf 17% im Jahre 2007. Die Resistenzrate für Meropenem lag in allen Untersuchungsjahren bei < 1% (Abb. 4.1.5.2.1).

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 leichten Rückgang auf 25,5% im Jahr 2007 gekennzeichnet. Ein vergleichbarer Trend in der Resistenzentwicklung wurde auch für die Substanzen Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam beobachtet. Der Anteil Cefotaxim-resistenter Stämme stieg kontinuierlich von ca. 2% im Jahr 1995 auf über 11% im Jahr 2007 und zeigte dabei eine vergleichbare Entwicklung wie der Anteil der Stämme mit ESBL-Phänotyp. Bei den als ESBL klassifizierten Stämmen sollte jedoch in den meisten Fällen eine Überproduktion der chromosomalen OXY (KOXY, K1) β -Lactamasen, die den Plasmid-kodierten ESBL-Phänotyp vortäuschen, vorliegen.¹ Für Gentamicin und Meropenem zeigte sich jeweils keine Änderung der Resistenzlage.

Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* stieg im 12-jährigen Beobachtungszeitraum von 8% auf 15% für Cefuroxim, von 2,3% auf 10,6% für Cefotaxim, von 3,3% auf 7,7% für Piperacillin/Tazobactam und von 4,4% auf 12,5% für Ciprofloxacin, während die Zunahme der Resistenz gegen Gentamicin weniger als 2% betrug (Abb. 4.1.5.2.3). Das Resistenzniveau weist außer bei Gentamicin Gipfel in den Jahren 2001 oder 2007 auf. Der Anteil von Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp nahm ebenfalls zu und zwar von 4,1% im Jahr 1995 auf 10,3% im Jahr 2007, mit einem Maximum von 12,7% im Jahr 2001.

Bei *P. mirabilis* zeigten sich kaum Änderungen der Resistenzlage (Abb. 4.1.5.2.4). Auffällig war jedoch der vergleichsweise starke Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz von 5,3% im Jahr 1998 auf 11% im Jahr 2001. Der Anteil von ESBL-bildenden Isolaten streute zwischen 0% und 3,1%.

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007

Insgesamt wurde die Antibiotikaempfindlichkeit von 675 Blutkulturisolaten der Spezies *E. cloacae* (n=190), *K. oxytoca* (n=86), *K. pneumoniae* (n=315) und *P. mirabilis* (n=84) untersucht. Eine vergleichbare Anzahl von Isolaten dieser Spezies wurde auch in den drei vorausgehenden Blutkulturstudien der PEG, die in den Jahren 1983–1985, 1991/1992 sowie 2000/2001 durchgeführt wurden, untersucht.²

Die Resistenz gegen Cefotaxim wurde u.a. als Marker für eine mögliche ESBL-Bildung genutzt. 46,3% der Isolate von *E. cloacae*, 12,8% der Isolate von *K. oxytoca*, 14,6% der Isolate von *K. pneumoniae* und 1,2% der Isolate von *P. mirabilis* zeigten eine Resistenz gegen Cefotaxim. Eine Resistenz gegen Ciprofloxacin zeigten jeweils ca. 15% der Isolate von *E. cloacae*, *K. oxytoca* und *K. pneumoniae* und ca. 10% der Isolate von *P. mirabilis*. Die Resistenzraten für Piperacillin/Tazobactam variierten zwischen 0% (*P. mirabilis*) und 27,9% (*E. cloacae* und *K. oxytoca*) bzw. für Gentamicin zwischen 0% (*K. oxytoca*) und 13,1% (*P. mirabilis*). Eine Resistenz gegen Meropenem lag bei 4,2% der Isolate von *E. cloacae* und bei 0,3% der Isolate von *K. pneumoniae* vor. Neben dem Verlust von Porinen (Außenmembranproteinen) und dem damit verbundenen verminderten Influx von antimikrobiellen Substanzen in die Zelle wird die Carbapenem-Resistenz bei den Enterobacteriaceae häufig durch erworbene β -Lactamasen (Carbapenemasen) vermittelt.^{3,4} Untersuchungen von entsprechenden Isolaten im nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhauserreger zeigten, dass OXA-48 und KPC derzeit die häufigsten Carbapenemasen bei Enterobacteriaceae sind; deutlich seltener treten dagegen Metallo- β -Lactamasen, wie VIM-1 oder NDM-1, auf.⁵ In vielen Fällen konnte nachgewiesen werden, dass die Carbapenem-resistenten Infektionserreger bei vorheriger Hospitalisierung im Ausland (Südeuropa, Türkei, Indien) erworben und in deutsche Krankenhäuser eingeschleppt wurden.

GENARS / ARS

Die Daten des GENARS-Projektes zur Resistenzentwicklung von *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *Proteus vulgaris* gegen Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Ciprofloxacin und Gentamicin für den Zeitraum 2002–2006 wurden bereits in dem Bericht GERMAP 2008 vorgestellt. Während bei *E. cloacae* nur ein geringfügiger Anstieg der Resistenz gegen Gentamicin auffällig war, fand sich bei *K. pneumoniae* eine Zunahme der Resistenz gegen vier der fünf Antibiotika. Dem gegenüber war bei den beiden *Proteus*-Spezies ein Rückgang der Resistenz gegen Gentamicin zu verzeichnen. *P. vulgaris* wies zudem einen Resistenzrückgang gegen Cefotaxim auf. Es fiel auf, dass für einige Antibiotika die in der PEG-Resistenzstudie beobachteten Resistenzraten nicht oder erst später erreicht wurden. Dies betraf auch den Anteil der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp.

Die aus den bislang an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten ermöglichen auch eine Auswertung der

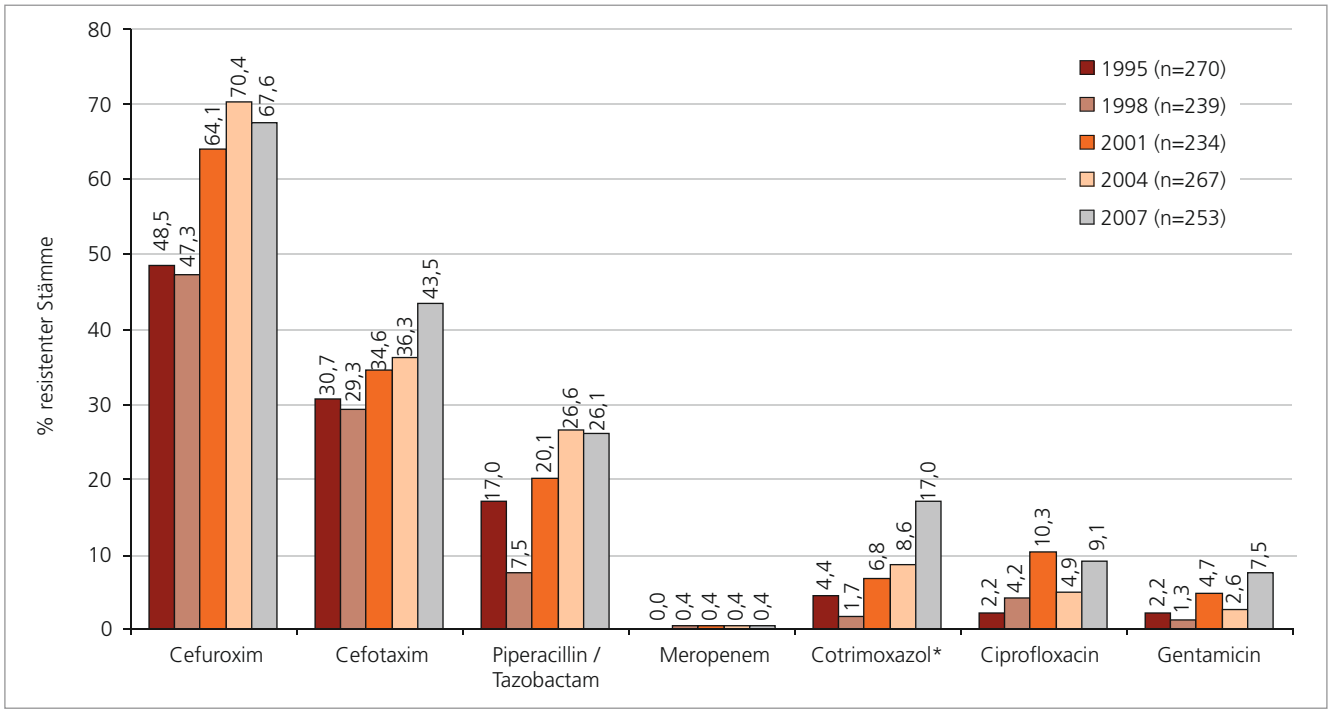


Abb. 4.1.5.2.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)
*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

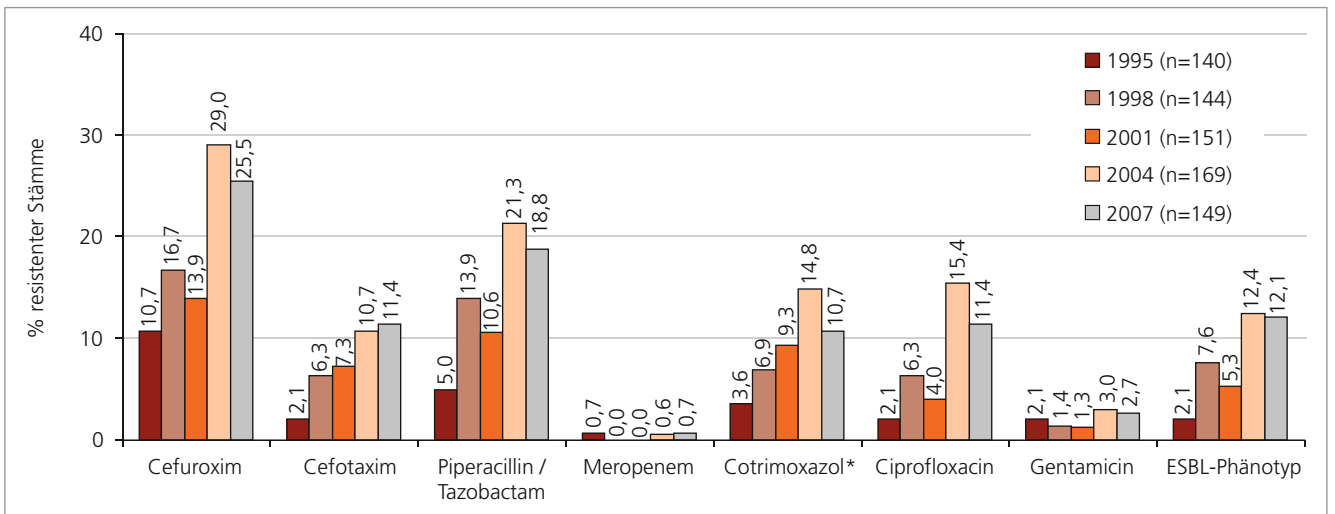


Abb. 4.1.5.2.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)
*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

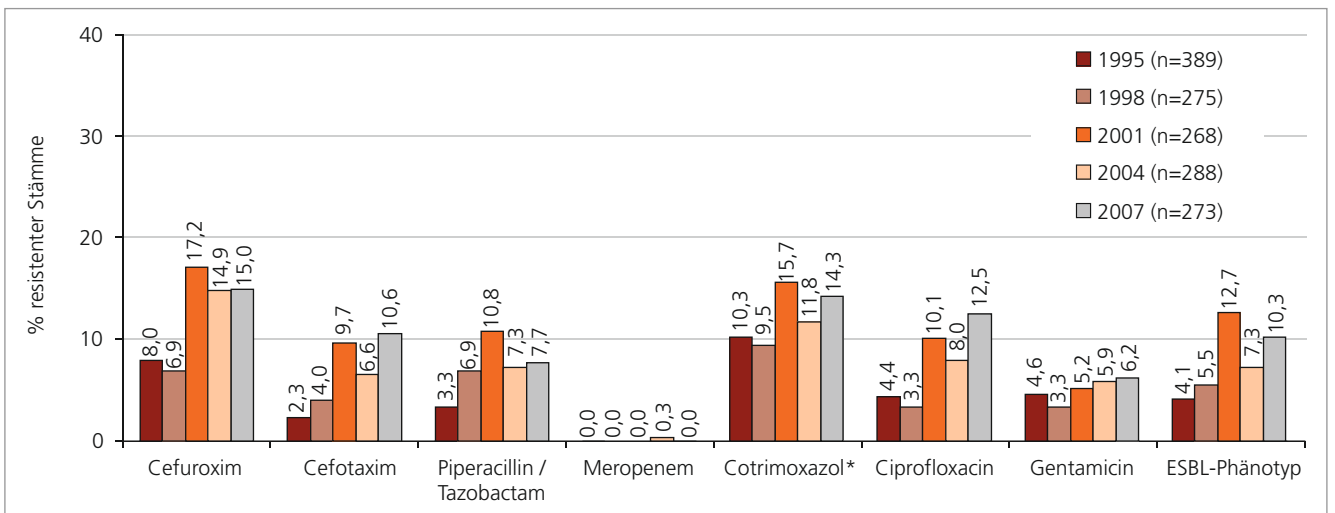


Abb. 4.1.5.2.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)
*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

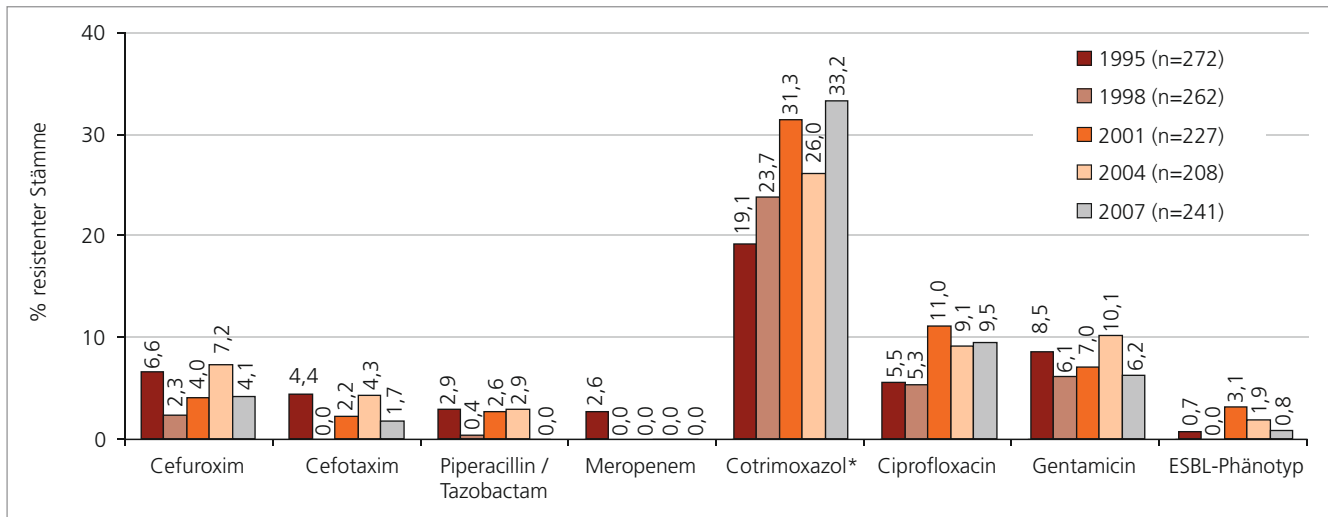


Abb. 4.1.5.2.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)
*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Resistenzdaten nach dem Versorgungsbereich (Normalstation vs. Intensivstation). Bei den Spezies *E. cloacae* und *K. pneumoniae* stellte sich die Resistenzsituation bei den Isolaten von Patienten auf Normalstationen (fast) durchweg günstiger dar als bei denjenigen von intensivmedizinisch betreuten Patienten, während bei *K. oxytoca* und *P. mirabilis* kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu beobachten war (Abb. 4.1.5.2.5–4.1.5.2.8).

SARI

Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 3,8% im Jahre 2001 auf 15,1% im Jahr 2008 (p < 0,01). Die Resistenzdichte erhöhte sich im selben Zeitraum von 0,25 auf 0,82 pro 1.000 Patiententage. Mit dem Anstieg der Resistenzraten für Cephalosporine 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 im Zeitraum 2001–2007 stets unter 1% und im Jahr 2008 bei 1,1%.⁶

EARS-Net (früher EARSS)

In den Jahren 2005–2008 wurden pro Jahr nur 105–235 Blutkulturisolate von *K. pneumoniae* in den 10–14 an dem Projekt

beteiligten Laboratorien untersucht. Weder die Anzahl der beteiligten Laboratorien noch die Anzahl der dort untersuchten Isolate können die Resistenzsituation in Europa repräsentieren. Die Resistenzhäufigkeit gegen Aminoglykoside (Gentamicin/Tobramycin), Fluorchinolone (Ciprofloxacin/Levofloxacin) und Cephalosporine der Gruppe 3 variierte zwischen 6% und 12%, 6% und 15% bzw. 6% und 14%.

G-TEST

In den Jahren 2005 und 2007 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.⁷ *Proteus* spp. und *Morganella morganii* sind von Natur aus wenig Tigecyclin-sensibel und wurden deshalb in der Studie nicht erfasst. Die getesteten *K.-oxytoca*-Isolate waren zu ca. 2% Tigecyclin-resistent, während die Isolate von *E. cloacae* und *K. pneumoniae* zu 6–7% bzw. 7–12% als resistent gewertet wurden. Der Anteil der Isolate mit ESBL-Phänotyp stieg von 9% auf 17,4% bei *K. oxytoca* und von 4,3% to 14,6% bei *K. pneumoniae*. Die Resistenzhäufigkeit gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) stieg bei *K. oxytoca* von 6% auf 13,8% und bei *K. pneumoniae* von 8,1% auf 16,8%. Bei *K. oxytoca* fiel zudem ein Anstieg der Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam (von

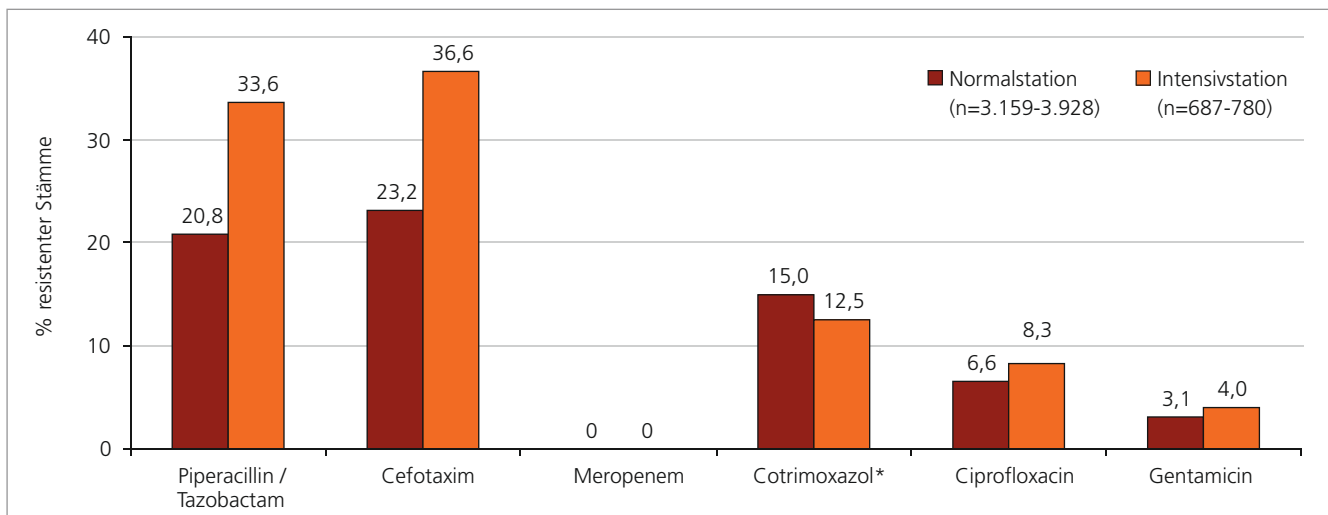


Abb. 4.1.5.2.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

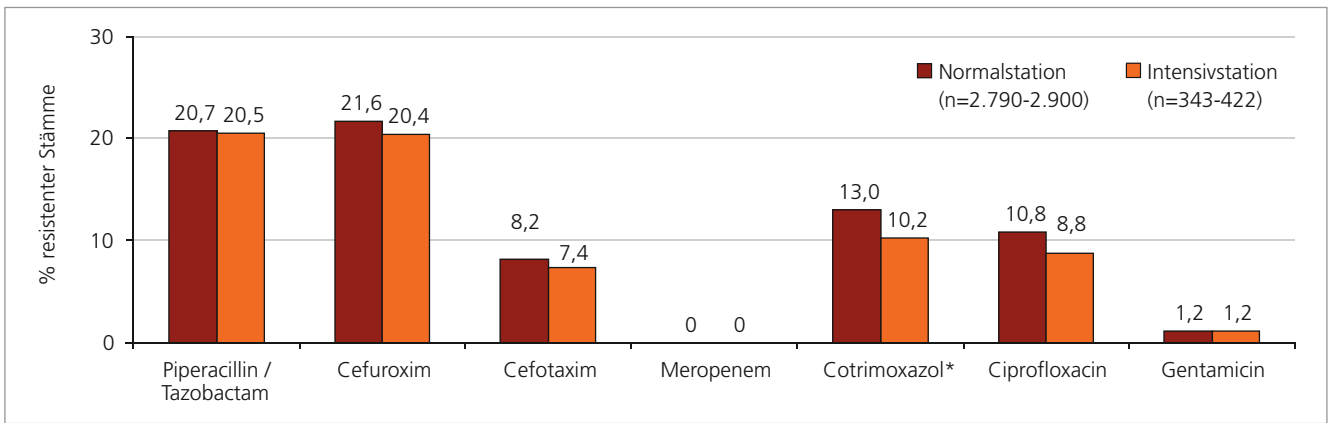


Abb. 4.1.5.2.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

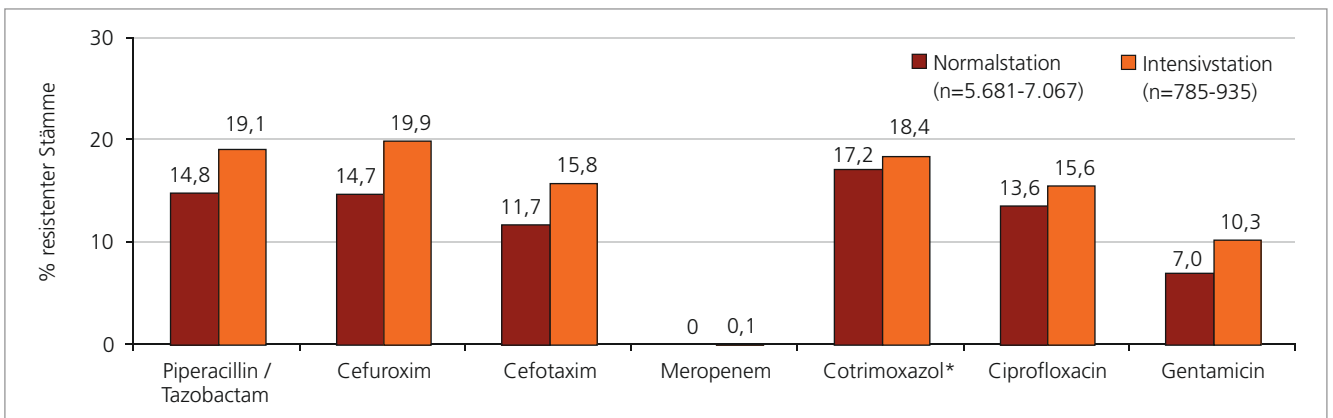


Abb. 4.1.5.2.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

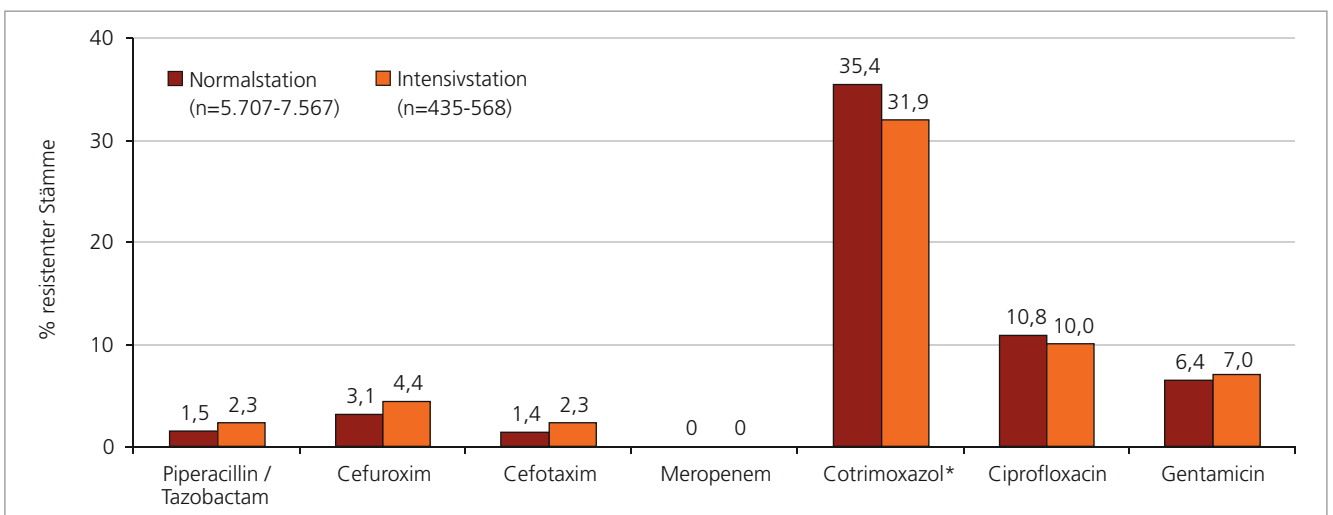


Abb. 4.1.5.2.8: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

14% auf 23,9%) auf, während bei *E. cloacae* keine Änderung der Resistenzlage zu beobachten war. Imipenem-resistente Stämme wurden in beiden Studien nicht gefunden. Allerdings wurden 4% (2005) bzw. 9% (2007) der *E.-cloacae*-Isolate als Ertapenem-resistent bewertet.

Fazit

Die Therapie von *Klebsiella*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppen 3 und 4 wird zunehmend durch das Auftreten

von Stämmen mit einem ESBL-Phänotyp eingeschränkt. Die Rate wird nunmehr 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 Cefotaxim und andere Cephalosporine der Gruppe 3 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*. Die Carbapeneme zeigten (noch) eine sehr günstige Resistenzsituation. Mit der Zunahme des Carbapenem-Verbrauchs geht aber das Risiko einher, dass die Zahl der Erreger mit Resistenz gegen Carbapeneme in den nächsten Jahren rasch zunehmen wird.

▷ M. Kresken, Y. Pfeifer, E. Straube
Reviewer: A. Ziegelmann

1. Potz NA, Coleman N, 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.

2. Becker A, Rosenthal EJK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern. *Chemother J* 2010;19:28-39.

3. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300:371-9.

4. Rice LB, Bonomo RA. β -Lactamases: which ones are clinically important? *Drug Resist Updat* 2000;3:178-89.

5. Bericht des NRZ für gramnegative Krankenhauserreger. Carbapenemase-tragende gramnegative Erreger im Zeitraum 1. September bis 31. Oktober 2010. *Epidemiol Bulletin* Nr. 48 (6. Dezember 2010):482.

6. 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.

7. Kresken M, Leitner E, Körber-Irrgang B, Seifert H, et al. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007-11.

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 hämatoonkologischen 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*-Stäm-

me 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 *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF-Patienten) wird im Kapitel 4.1.6.2 analysiert.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Bei den Antibiotika, die häufig zur kalkulierten initialen Behandlung von Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von *P. aeruginosa* verwendet werden (d.h. β -Lactamen und Fluorchinolonen) hat die Resistenzhäufigkeit während der letzten 10–15 Jahre zugenommen (Abb. 4.1.6.1.1). Die Resistenzhäufigkeit gegen *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) sowie Piperacillin (\pm β -Lactamase-Inhibitor) nahm in dem Zeitraum zwischen 1995 und 2001 zu (meist

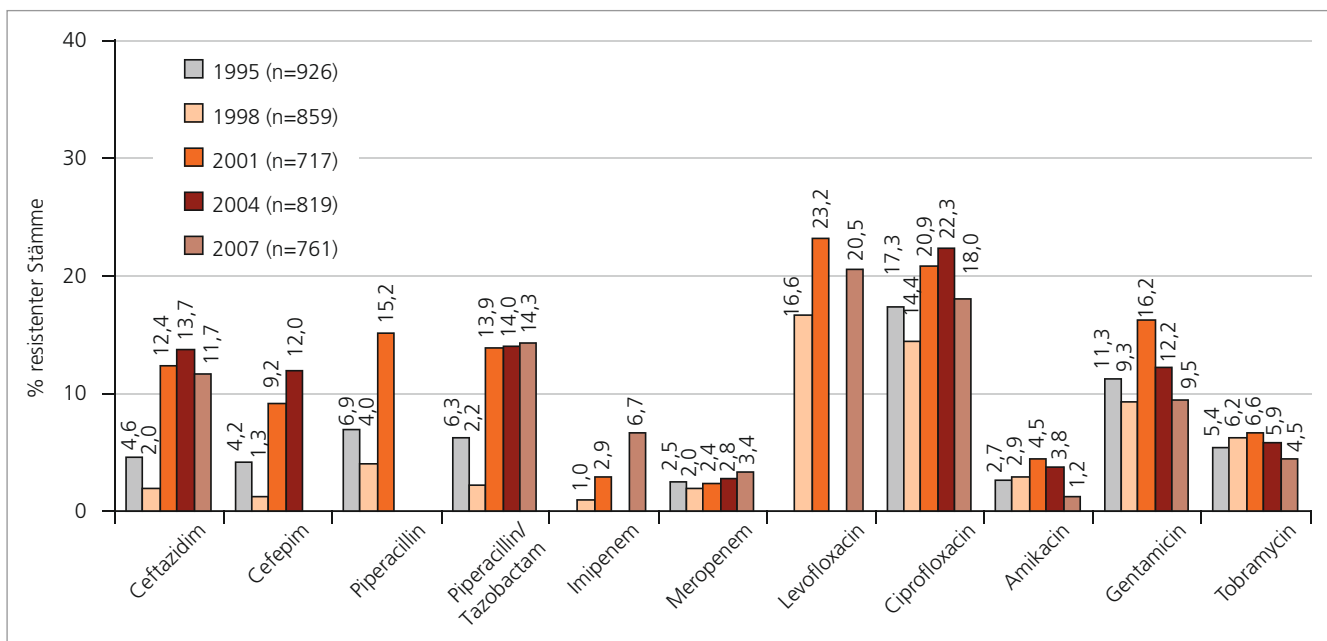


Abb. 4.1.6.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

von 4–6% auf 10–15%) und ist danach annähernd gleich geblieben. Die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin und Levofloxacin variierte zwischen 14% und 23%, wobei für die Jahre 2001 und 2004 die höchsten Resistenzraten ermittelt wurden. Vor 1990 hatte der Anteil Fluorchinolon-resistenter Stämme an allen Isolaten noch weniger als 3% betragen. Bei den Aminoglykosiden zeigte sich ein Anstieg bis 2001 und danach ein stetiger Rückgang der Resistenzhäufigkeit. Bei den untersuchten Carbapenemen war tendenziell ebenfalls ein steigender Resistenztrend zu beobachten (Imipenem > Meropenem). Das Resistenzniveau im Jahr 2007 lag aber deutlich unter dem der anderen β -Lactame.

Isolate von Patienten auf Intensivstationen zeigten deutlich häufiger eine Resistenz gegen β -Lactame als solche von Patienten auf Allgemeinstationen. Die Fluorchinolone (Ciprofloxacin und Levofloxacin) sowie Amikacin und Gentamicin zeigten jeweils die geringste Aktivität gegen Isolate von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Rate der Isolate mit Resistenz gegen Colistin lag für alle Versorgungsbereiche bei < 1% (Abb. 4.1.6.1.2).

Der Anteil von mehrfach resistenten Stämmen an allen Isolaten lag, basierend auf den Empfindlichkeitsdaten von sechs Antibiotika (Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Meropenem, Ciprofloxacin, Amikacin, Tobramycin), im Jahr 2007 bei 13,7%, nach 9,6% im Jahr 1995, 6,3% in 1998, 15,8% in 2001 und 16,7% in 2004. Die häufigsten Doppelresistenzen bestanden gegen Substanzen, gegen die auch Einzelresistenzen häufig waren. Eine Resistenz gegen vier oder mehr Antibiotika wurde bei 3,4% der Stämme aus dem Jahr 2007 beobachtet.

PEG-Blutkulturstudie 2006/2007

Von 224 getesteten *P. aeruginosa*-Blutkulturisolaten waren 26,9% Ciprofloxacin-resistent, während der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen die übrigen getesteten Antibiotika (Ceftazidim, Gentamicin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam) in einem Bereich zwischen 12,9% und 16,5% lag.¹

GENARS/ARS

Die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden bereits im Bericht von 2008 vorgestellt, wobei für die Interpretation der MHK-Werte die DIN-Grenzwerte verwendet worden waren. In dem Zeitraum 2002–2006 hatte sich bei den jährlich zwischen ca. 2.800 (2002) und 4.200 (2006) untersuchten Isolaten eine Zunahme der Resistenz gegen Ceftazidim von 6,7% auf 9,2%, Piperacillin/Tazobactam von 6,9% auf 12,1% und Meropenem von 2,3% auf 6,1% gezeigt. Die Resistenz gegen Ciprofloxacin und Levofloxacin hatte im selben Zeitraum von 11,2% auf 17,1% bzw. von 19,3% auf 24,7% zugenommen, während die Resistenzsituation bei den Aminoglykosiden (Amikacin, Gentamicin, Tobramycin) unverändert geblieben war.

Das GENARS-Projekt wurde 2006 beendet und 2008 im Rahmen von ARS fortgeführt. Unter Verwendung der CLSI-Grenzwerte lag im Jahr 2009 für die analysierten Antibiotika das Resistenzniveau der Isolate von Patienten auf Intensivstationen z.T. deutlich über dem der Isolate von Patienten auf Normalstationen und im ambulanten Bereich (Abb. 4.1.6.1.3). Ein Unterschied in der Resistenzlage zwischen den Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Regel- und Schwerpunktversorgung war nicht zu beobachten.

SARI

Im Zeitraum 2001–2008 wurden mehr als 10.000 *P. aeruginosa*-Isolate in die Studie eingezogen. Eine Änderung der Resistenzhäufigkeit gegen Fluorchinolone und Carbapeneme war im Untersuchungszeitraum nicht zu beobachten. Im Jahr 2008 lag der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen Ciprofloxacin und Imipenem bei 16% bzw. 25,5%.²

EARS-Net (früher EARSS)

Im Zeitraum 2005–2008 wurden in 11–12 Laboren pro Jahr zwischen 117 und 198 Blutkulturisolate untersucht. Diese Zahl kann nicht als repräsentativ angesehen werden. Aus Gründen der unterschiedlichen krankenhausspezifischen Resistenzsituationen variierten die jährlichen Resistenzraten

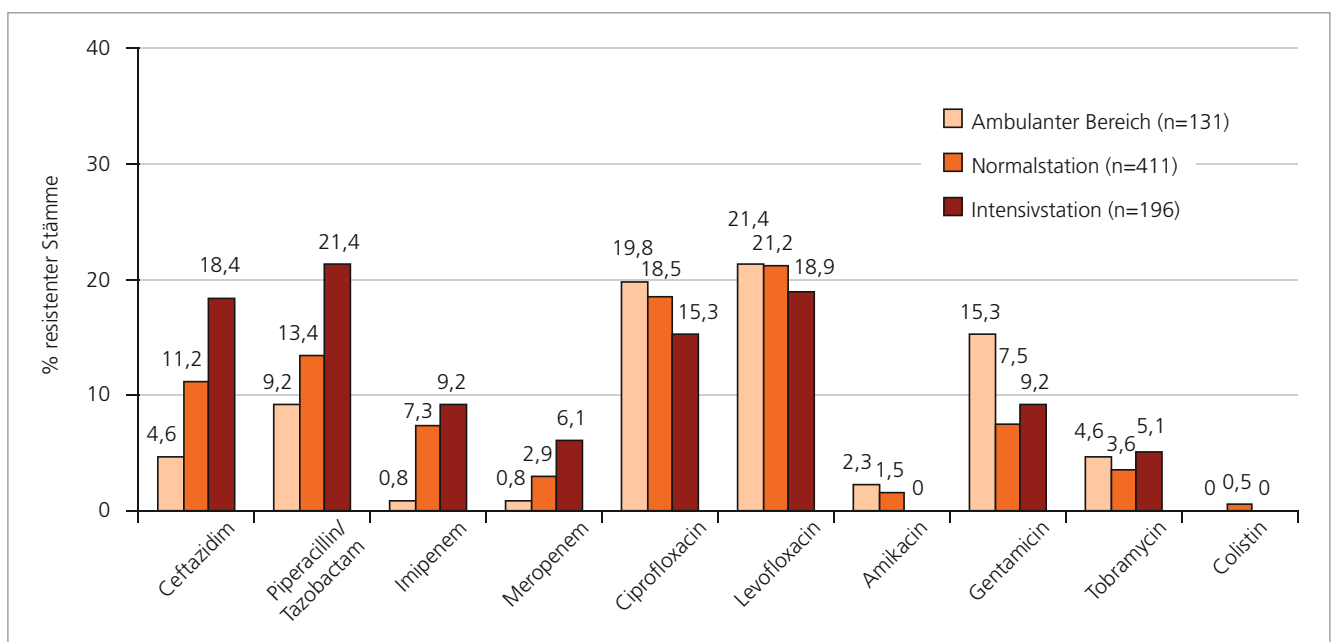


Abb. 4.1.6.1.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Daten von 2007)

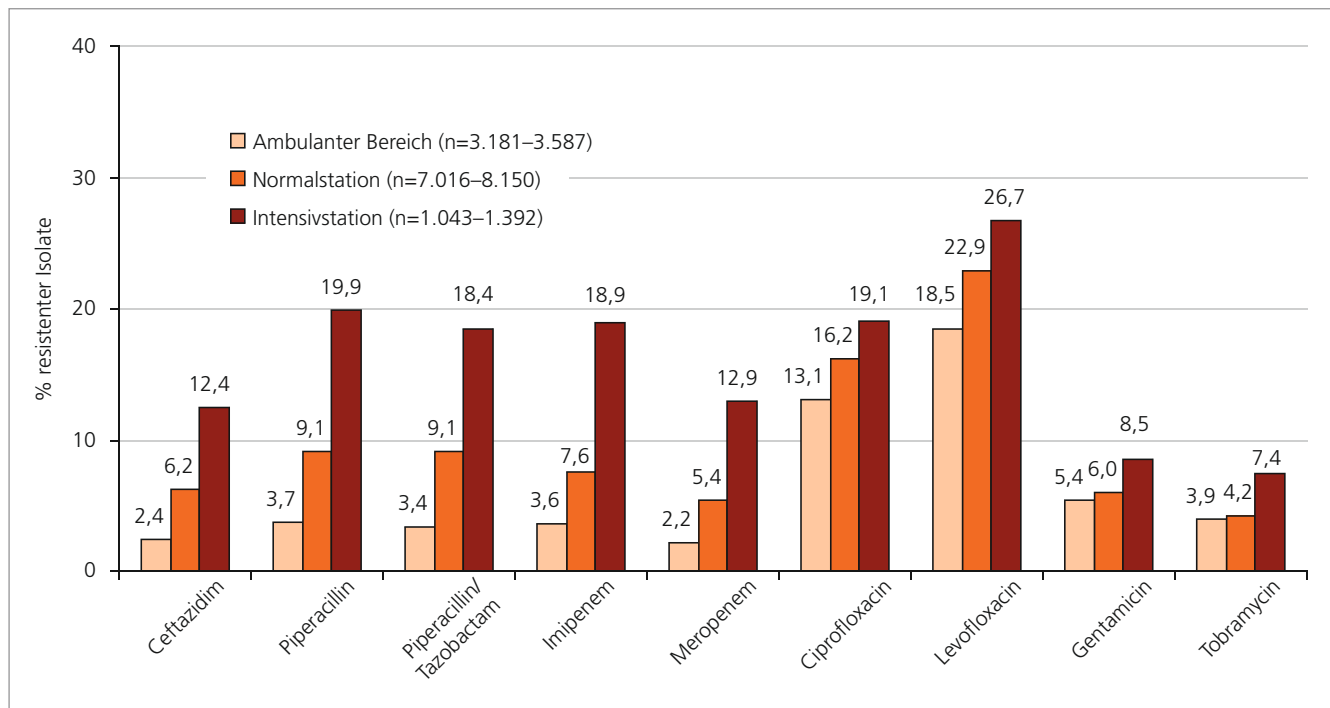


Abb. 4.1.6.1.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010)

für die untersuchten Wirkstoffe z.T. erheblich und betragen für die Aminoglykoside (Gentamicin/Tobramycin) 8–18%, Ceftazidim 8–17%, Piperacillin ± Tazobactam 9–18%, Carba-peneme (Imipenem/Meropenem) 11–25% und Fluorchinolone (Ciprofloxacin/Levofloxacin) 22–28%.

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 rückläufiger Trend zu beobachten ist. Vor diesem Hintergrund erscheint die Kombination eines β -Lactamantibiotikums mit einem Aminoglykosid vorteilhafter zu sein als die mit einem Fluorchinolon. Zur Bestätigung der Hypothese sind allerdings vergleichende klinische Studien mit den Kombinationen erforderlich. 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. Dem gegenüber 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, M. Trautmann, E. Straube
Reviewer: A. Ziegelmann

1. Becker A, Rosenthal EJK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern. *Chemother J* 2010;19:28-39.
2. 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.

4.1.6.2 *Pseudomonas aeruginosa*: Resistenzsituation bei Mukoviszidose

Pseudomonas aeruginosa ist ein häufiger Erreger nosokomialer Infektionen wie beatmungsassoziierter Pneumonien, postoperativer Wundinfektionen und Katheter-assoziiierter Harnwegsinfektionen. Darüber hinaus ist *P. aeruginosa* der wichtigste Erreger der chronischen Lungeninfektion bei Patienten mit Mukoviszidose (zystische Fibrose, engl. cystic fibrosis; CF). Die 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 regulators*“) und in der Folge durch die Bildung zähflüssiger Sekrete aller exogenen Drüsen. Rezidivierende bakterielle Infektionen der Atemwege spielen die entscheidende Rolle für den Erkrankungsverlauf. Die Besiedelung der CF-Lunge mit *P. 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 chronische 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 oder durch die zum Teil sehr unterschiedlichen Antibiotikempfindlichkeiten, auf. Ein im chronischen Infektionsstadium typischer Morphotyp von *P. aeruginosa* sind mukoide Isolate, die durch eine sehr starke Schleimproduktion (Alginat) gekennzeichnet sind.

Resistenzsituation bei CF: Trends der letzten Jahre (Patienten 18 Jahre und älter)

Während sich in den letzten Jahren bei *P. aeruginosa*-Isolaten von Intensivstationen eine deutliche Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen verschiedene *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika abgezeichnet hat, ist dies bei Isolaten von CF-Patienten offenbar nicht der Fall. 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 letzten Jahren (2000–2008) sogar annähernd stabil. Die Resistenzraten sind im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven jedoch höher, was auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden kann: Bei CF-Patienten persistiert meist zeitlebens ein *Pseudomonas*-Klon. Die zahlreichen, bei chronischer *P. aeruginosa*-Lungenin-

fektion durchgeführten Intervallbehandlungen führen schrittweise zur Selektion immer resistenterer *P. aeruginosa*-Isolate. Darüber hinaus besteht trotz sorgfältiger hygienischer Maßnahmen die Möglichkeit, dass *Pseudomonas*-Isolate innerhalb eines Kollektivs übertragen werden. Dies wird heute innerhalb der meisten CF-Ambulanzen durch eine strikte Trennung von *Pseudomonas*-besiedelten (insbesondere bei multiresistenten Isolaten) und nicht besiedelten Patienten minimiert.

Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren weder an der Zahl der zur Verfügung stehenden *Pseudomonas*-Antibiotika noch an den durchgeführten Antibiosealgorithmen bei chronischer Infektion Wesentliches verändert. Im Vordergrund der Intervalltherapieschemata bei CF stehen die verschiedenen systemisch (v.a. Ceftazidim, Meropenem, Tobramycin und Ciprofloxacin) bzw. inhalativ (v.a. Tobramycin und Colistin) anwendbaren Substanzen. Darüber hinaus werden bei akuten Exazerbationen meist Kombinationstherapien durchgeführt, um mehrere Resistenzvarianten eines *Pseudomonas*-Klons zu erfassen. Weiterhin soll durch die Kombinationstherapie die Möglichkeit einer frühzeitigen Resistenzentwicklung minimiert werden.

Entsprechend eigener Daten aus den Jahren 2000–2008 sind bei erwachsenen CF-Patienten (18 Jahre und älter) in 39,4–45,6% der Fälle Ceftazidim-resistente, in 57,4–72,7% der Fälle Tobramycin-resistente, in 43,6–47,9% der Fälle Ciprofloxacin-resistente, in 28,1–36,7% der Fälle Meropenem-resistente und in 4,3–6,3% der Fälle Colistin-resistente *P. aeruginosa*-Isolate nachweisbar (Abb. 4.1.6.2.1).

Die höchsten Resistenzraten werden demnach für das Aminoglykosid Tobramycin verzeichnet, was sehr wahrscheinlich an der breiten Anwendung von Tobramycin bei CF, sowohl zur systemischen als auch zur inhalativen Therapie, liegen dürfte. 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 jedoch für das hauptsächlich inhalativ eingesetzte Colistin (zur Problematik, siehe unten). 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 bei Patienten unter 18 Jahren keine großen Unterschiede 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 Zunahme der Therapiehäufigkeit bei fortgeschrittener Lungenerkrankung erklären lässt. Für Mukoviszidose besteht für Chinolone bereits eine Zulassung für Patienten

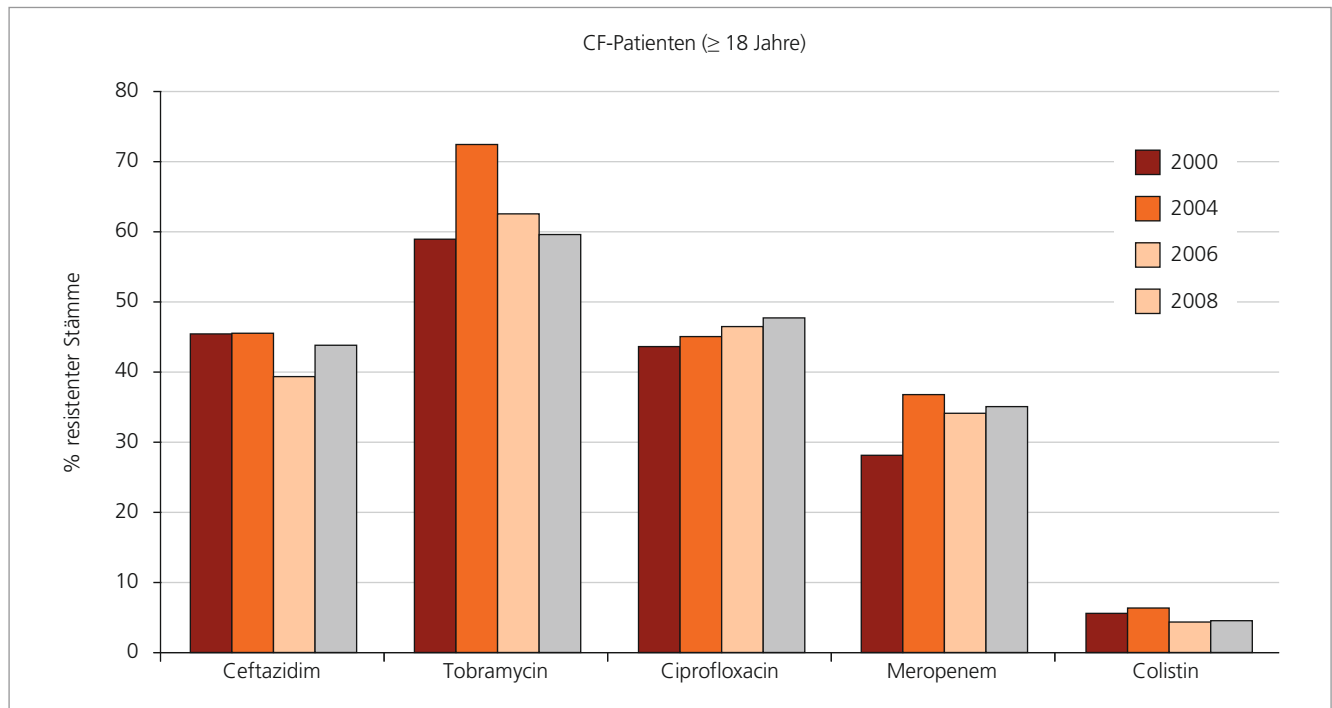


Abb. 4.1.6.2.1: Prozentuale Anteile resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate gegenüber Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Meropenem und Colistin bei CF-Patienten der Altersstufe 18 Jahre und älter (Quelle: Resistenzdaten MHH und MvP).

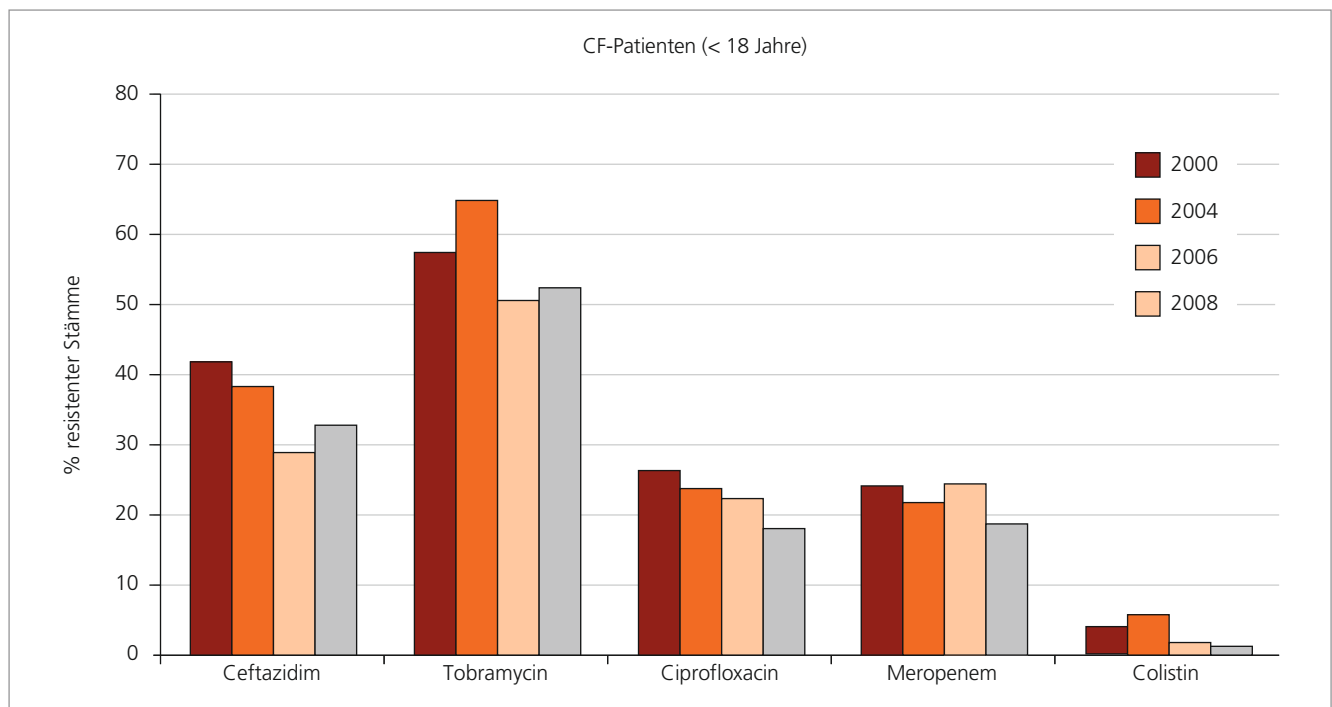


Abb. 4.1.6.2.2: Prozentuale Anteile resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate gegenüber Ceftazidim, Tobramycin, Ciprofloxacin, Meropenem und Colistin bei CF-Patienten der Altersstufe unter 18 Jahren (Quelle: Resistenzdaten MHH und MvP)

unter 18 Jahren, weswegen Resistenzen in dieser Altersklasse ebenfalls relativ häufig sind (18,1–26,2%). Durch den bei Kindern dennoch eingeschränkten Gebrauch von Chinolonen ist der Unterschied in den jährlichen Resistenzraten im Vergleich zu Erwachsenen größer als in den anderen Antibiotikagruppen (im Durchschnitt 23% versus 46%).

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 Resis-

tenzraten zu verzeichnen sind (<7%). Colistin wird bei Mukoviszidose fast ausschließlich inhalativ verabreicht und nur in Ausnahmefällen bei austherapierter Lungenerkrankung auch systemisch. Leider besteht für diese Indikation in Deutschland derzeit keine Zulassung für Colistin. Da auch für die nahe Zukunft nicht mit der Entwicklung neuer anti-pseudomonaler Wirkstoffe zu rechnen ist, wäre dies jedoch wünschenswert. Angesichts dieses Mangels an neuen Substanzen werden derzeit altbekannte *Pseudomonas*-Antibiotika für die Anwendung als inhalative Substanzen erprobt (Amikacin, Ciprofloxacin, Aztreonam).

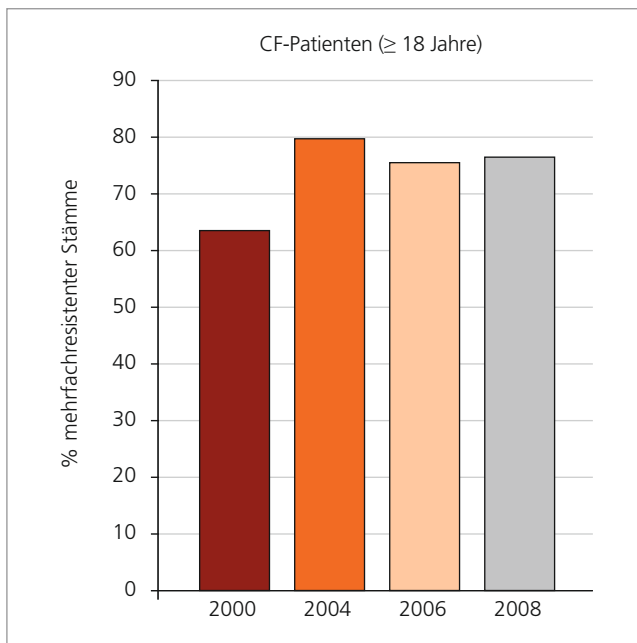


Abb. 4.1.6.2.3: Prozentualer Anteil mehrfachresistenter Stämme (empfindlich nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem). Dargestellt sind *P. aeruginosa*-Isolate von CF-Patienten der Altersstufe > 18 Jahre (Quelle: Resistenzdaten MHH und MvP)

Multiresistenz (MDR)

In den letzten Jahren sind in vielen Europäischen Ländern zunehmend multiresistente („Multi-Drug-Resistance“) *P. aeruginosa*-Isolate (und andere Non-Fermenter) nachweisbar. Eine kontinuierliche Surveillance dieser Entwicklung ist wichtig, um Veränderungen in der Ausbreitung dieser Resistenzen frühzei-

tig zu erkennen. Derzeit existiert keine international einheitliche Definition von MDR. 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 empfindlich sind. Da Tobramycin nur mäßig lungengängig ist und deshalb bei intravenöser Therapie nur als Kombinationspartner eingesetzt wird, ist Tobramycin in dieser Definition nicht eingeschlossen. Hinsichtlich des Nachweises multiresistenter *P. aeruginosa*-Isolate bei erwachsenen CF-Patienten zeigt sich ähnlich wie bereits bei den Einzelresistenzen über die Jahre hinweg eine nahezu konstante Rate von ca. 75%. Diese hohe Rate von *P. aeruginosa*-Isolaten mit MDR ist, wie zuvor erwähnt, das Resultat der lebenslänglichen Persistenz einzelner Klone in den Atemwegen von CF Patienten.

Diese insgesamt hohen Resistenzraten gegenüber Einzelsubstanzen als auch die häufigen Multiresistenzen bei Patienten mit CF machen eine regelmäßige mikrobiologische Untersuchung (Erregerisolierung, Antibiotogramm) von respiratorischen Proben unabdingbar. Multiresistente Varianten kommen meist gleichzeitig im Rahmen einer „Mischinfektion“ mit empfindlicheren Varianten vor. Daher wird bei CF eine Sputumbakteriologie mit Resistenzbestimmung vor jeder Antibiotikaverordnung und eine Substanzauswahl jeweils nach dem aktuellen Antibiotogramm empfohlen. Die mikrobiologische Diagnostik bei CF sollte wegen dieser vielen Besonderheiten in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden.

▷ L. Sedlacek, S. Ziesing, S. Suerbaum,
J. Heesemann, M. Hogardt
Reviewer: N. Schnitzler

4.1.6.3 *Acinetobacter* spp.

Die wichtigsten Erreger der Gattung *Acinetobacter* sind *Acinetobacter baumannii* sowie die beiden unbenannten Spezies *Acinetobacter species 3* und *Acinetobacter species 13TU*, die zur sogenannten *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe zusammengefasst werden. Sie verursachen sowohl ambulante als auch nosokomiale Infektionen, hauptsächlich bei Patienten mit Abwehrschwäche. Krankheitsbilder sind u.a. Pneumonien, vor allem bei beatmeten Patienten, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Sepsis. Aufgrund zahlreicher von Natur aus vorhandener und erworbener Resistenzmechanismen sind die Klinikstämme dieser Arten oft multiresistent. Fast immer werden eine oder mehrere β -Lactamasen produziert. Penicilline und Cephalosporine sind daher in der Regel nicht wirksam.

β -Lactamase-Inhibitoren, besonders Sulbactam, besitzen intrinsische Aktivität gegen *A. baumannii*. Die Monotherapie mit Sulbactam wird jedoch nicht für schwere 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.

A. baumannii, in geringerem Maße auch die beiden anderen Spezies der *A.-baumannii*-Gruppe, sind bekannt für die von ihnen ausgelösten ausgedehnten Ausbrüche von Krankenhausinfektionen. Hierbei spielt offenbar nur eine begrenzte Zahl epidemischer Klone eine Rolle, die auch als Europäische Klone I, II, und III bezeichnet wurden. Inzwischen ist erwiesen, dass die Mehrheit der Carbapenem-resistenten *A.-baumannii*-Stämme von acht weltweit verbreiteten epidemischen Klonen verursacht wird, wobei der Europäische Klon II (besser als 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-24 und Oxa-58.

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) und 2007 (n=168) vor. Insgesamt war im Beobachtungszeitraum, unter Verwendung der EUCAST-Grenzwerte, eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen die relevanten Antibiotikagruppen (Carbapeneme, Fluorchinolone, Aminoglykoside) zu beobachten (Abbildung 4.1.6.3.1). Dabei kommt der Zunahme der Resistenz gegen Carbapeneme aus klinischer Sicht die größte Bedeutung zu. Resistenzraten von über 10% in 2007 wurden für die Fluorchinolone (Ciprofloxacin 22,6%, Levofloxacin 19,6%) sowie Amikacin (10,1%), Gentamicin (15,5%) und Cotrimoxazol (14,9%) ermittelt. Die Resistenzraten für Tobramycin sowie Imipenem und Meropenem lagen bei 7–8%. Colistin war zu 100% in vitro wirksam.

PEG Blutkulturstudie 2006/2007

Von 56 untersuchten Isolaten der *A.-baumannii*-Gruppe zeigten unter Verwendung der EUCAST-Grenzwerte zwei (3,6%) eine Resistenz gegen Meropenem, drei (5,4%) gegen Gentamicin, fünf (8,9%) gegen Cotrimoxazol und 14 (25%) gegen Ciprofloxacin.²

GENARS / ARS

Die Daten aus dem GENARS-Projekt wurden z.T. bereits im Bericht von 2008 vorgestellt. Für die Interpretation der MHK-Werte wurden die DIN-Grenzwerte verwendet. Meropenem und Amikacin zeigten zwischen dem 1. Halbjahr 2002 und dem 2. Halbjahr 2006 konstant niedrige Resistenzraten von ca. 1–2% bzw. 2–4%. Dem gegenüber war für Ciprofloxacin, Levofloxacin und Gentamicin jeweils eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit um ca. 10%-Punkte und zwar für Ciprofloxacin von 11,8% auf 22,1%, für Levofloxacin von 9,2% auf 18,8% und für Gentamicin von 6,3% auf 16,4% zu beobachten. Die

Resistenzhäufigkeit gegen Tobramycin und Cotrimoxazol stieg von 4,1% auf 9,1% bzw. 0% auf 6,6%.

Entsprechend nahm der Anteil von multiresistenten Stämmen, definiert als Resistenz gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen, ebenfalls zu, wie eine Analyse der Daten von vier der sieben an GENARS beteiligten Universitätskliniken ergab. Wenn zwei Antibiotika einer Klasse getestet wurden, musste eine Resistenz gegen beide Wirkstoffe vorliegen. Die Resistenzhäufigkeit gegen folgende Antibiotikaklassen wurde evaluiert: Penicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor (Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporine (Cefepim, Ceftazidim), Carbapeneme (Imipenem, Meropenem), Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin) und Cotrimoxazol. Die Problematik der Testung von β -Lactam/ β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen und Cephalosporinen wurde bereits thematisiert. Vor diesem Hintergrund nahm der Anteil von multiresistenten Stämmen an allen *A.-baumannii*-Isolaten im Untersuchungszeitraum von 2,1% auf 7,9% zu. Im Mittel der Jahre lag der Anteil bei 5,6%. Die jeweils höchsten Anteile multiresistenter Stämme fanden sich unter den Isolaten von Patienten auf Intensivstationen (7,3%), Blutkulturisolaten (7,6%) und Isolaten von männlichen Patienten der Altersgruppe ≥ 60 Jahre.³

Das GENARS-Projekt wurde 2006 beendet und 2008 im Rahmen von ARS fortgeführt. Aus dem ARS-Projekt liegen für die Jahre 2008 und 2009 Daten aus dem stationären Versorgungsbereich vor. Bei Verwendung der CLSI-Grenzwerte lagen die Resistenzraten für Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) bei 4–5%, Gentamicin 6–8% und Tobramycin 2–4%. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) und Cotrimoxazol ein Rückgang der Resistenzhäufigkeit um 6–10%-Punkte und zwar beim Ciprofloxacin von 28,1% auf 19,1%, Levofloxacin von 21,8%

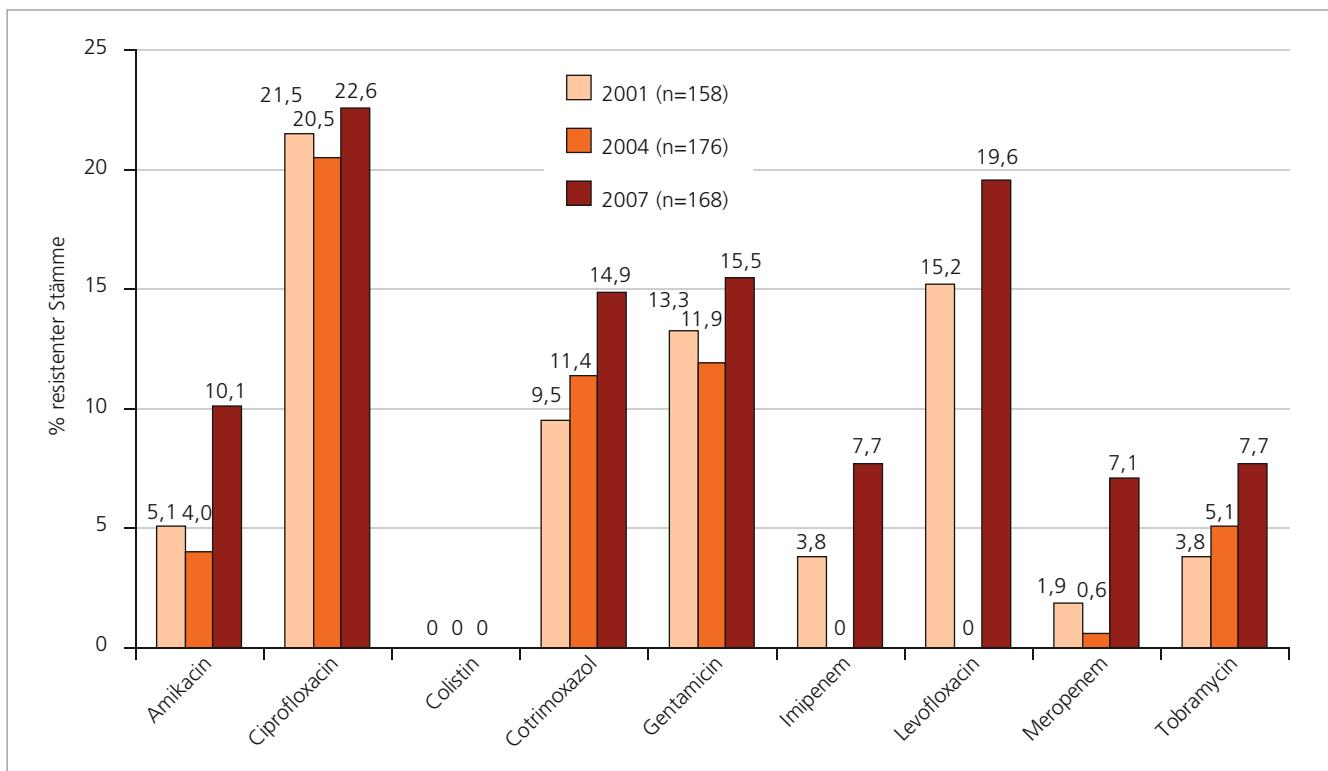


Abb. 4.1.6.3.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme der *A.-baumannii*-Gruppe (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

auf 13,2% und Cotrimoxazol von 19,3% auf 13,5%. Dabei lag das Resistenzniveau bei den Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Schwerpunktversorgung durchweg um 2–7%-Punkte über dem bei Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Regelversorgung.

G-TEST

Im Rahmen von G-TEST wurden 257 Isolate der *A.-baumannii*-Gruppe aus den Jahren 2005 und 2007 gegen Tigecyclin und andere Antibiotika geprüft. Die In-vitro-Aktivität von Tigecyclin war in beiden Untersuchungsjahren annähernd gleich. Demgegenüber stieg der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Imipenem von <1% im Jahr 2005 auf 11,1% im Jahr 2007. Allerdings zeigten Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegen Imipenem im Mittel (Median) eine vierfach geringere Sensibilität gegen Tigecyclin als Imipenem-sensible Stämme. Die Resistenzhäufigkeit gegen Gentamicin im Untersuchungszeitraum stieg von 13,6% auf 22,2% im Jahr 2007, während das Resistenzniveau bei Ciprofloxacin mit ca. 30% unverändert blieb.⁴

Fazit

Im internationalen Vergleich stellt sich die Resistenzlage in Deutschland trotz der in den Studien für einige Antibiotika beobachteten Zunahme der Resistenzhäufigkeit immer noch vergleichsweise günstig dar. Die gezielte Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erfolgt gemäß Antibiogramm. Als Mittel der Wahl bei schweren Infektionen werden die Carbapeneme (Doripenem, Imipenem, Meropenem), gegebenenfalls in

Kombination mit einem Aminoglykosid, oder ein Fluorchinolon empfohlen. Für jede der drei 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 auch Tigecyclin als Behandlungsoption in Betracht, wobei allerdings die klinischen Erfahrungen mit dieser Substanz noch sehr begrenzt sind. Der Einsatz von Colistin bleibt der Behandlung von Infektionen durch panresistente Stämme vorbehalten.

▷ M. Kresken, H. Seifert
Reviewer: N. Kleinkauf

1. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:233-8.
2. Becker A, Rosenthal EJK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern. *Chemother J* 2010;19:28-39.
3. Wadl M, Heckenbach K, Noll I, Ziesing S, et al. Increasing occurrence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from four German University Hospitals, 2002–2006. *Infection* 2010;38:47-51.
4. Kresken M, Leitner E, Seifert H, Peters G, et al. Susceptibility of clinical isolates of frequently encountered bacterial species to tigecycline one year after the introduction of this new class of antibiotics: results of the second multicentre surveillance trial in Germany (G-TEST II, 2007). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1007-11.

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. In erster Linie verursacht er Pneumonien, insbesondere beatmungsassoziierte Pneumonien. Aus Atemwegsmaterialien wird dieser fakultativ pathogene Umweltkeim häufig aber lediglich als kolonisierender Begleitkeim isoliert. An zweiter Stelle verursacht er Katheter-assoziierte Bakteriämien. Prädisponiert sind immunkompromittierte Patienten aus dem Gebiet der Hämato-/Onkologie, Intensivpflegepatienten, Patienten mit Kathetern und solche nach Breitspektrum-Antibiose. Häufig wird er in fortgeschrittenen Stadien der Mukoviszidose isoliert, wobei seine Rolle in Mischinfektionen als untergeordnet 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.¹

Nach wie vor unterliegt die Taxonomie von Genus und Spezies Änderungen. So wurde vorgeschlagen, *Stenotrophomonas rhizophila* von *S. maltophilia* abzugrenzen, wie umgekehrt *Stenotrophomonas africana* jetzt ein Synonym von *S. maltophilia* ist. 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 Multi-Locus-Sequence Typing-Schemas.² Auffälligerweise zeigt diese Spezies Ecotypen, die entweder ausschließlich oder vornehmlich beim Menschen isoliert werden oder nicht-anthropogenen Ursprungs sind wie der Rhizosphäre. 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.^{3,4} 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 sie die meisten β -Lactamantibiotika. 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.

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.^{5,6}

Die Standardtherapie von *S. maltophilia*-Infektionen erfolgt mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Als Alternativen, z.B. bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit, gelten die auf dem deutschen Markt vertriebenen Fluorchinolone, Minocyclin und gegebenenfalls Tigecyclin. Die häufig als Alternativen 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.^{7,8,9} Bei Katheter-assoziierten Infektionen sind erfolgreiche Therapien nach Entfernung des Katheters beschrieben.

Besondere Aufmerksamkeit erfuhren erste Berichte über Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Resistenzen und deren molekulare Basis.^{10,11} 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 zeitnahes Bild der Resistenzlage (Tabelle 4.1.6.4.1): Die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft von 2007, das German Network for Antimicrobial Resistance

Surveillance (GENARS), die Antibiotikaresistenz-Surveillance (ARS) des Robert Koch-Instituts sowie das Projekt „Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units“ (SARI), an dem sowohl nach DIN als auch nach CLSI testende Mikrobiologie-Laboratorien teilnehmen. Demnach liegen die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol übereinstimmend unter 5%.

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 Minocyclin, Tigecyclin und Moxifloxacin. Weitere im Ausland verwendete Alternativen sind die Kombination Ticarcillin/Clavulansäure oder Aztreonam/Clavulansäure.

▷ D. Jonas
Reviewer: W. Kern

1. 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.

Tabelle 4.1.6.4.1 Ergebnis 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 2007 (EUCAST)	Cotrimoxazol	241	2,1
GENARS 2006 (DIN)	Cotrimoxazol	618	4,7
	Ceftazidim	622	51,4
	Ciprofloxacin	623	41,6
	Levofloxacin	621	16,4
	Moxifloxacin	599	7,2
ARS 2009 (CLSI)	Cotrimoxazol	738	2,8
	Ceftazidim	688	44,6
	Moxifloxacin	427	14,5
	Colistin	73	15,1
SARI Juli 2004–Juni 2009 (DIN)	Cotrimoxazol	1.025	3,5
	Ceftazidim	1.409	57,4
	Ciprofloxacin	1.032	32,5
	Levofloxacin	263	30,4
SARI Juli 2004–Juni 2009 (CLSI)	Cotrimoxazol	1.031	4,0
	Ceftazidim	1.087	36,7
	Ciprofloxacin	1.088	34,6
	Levofloxacin	401	26,4

2. Kaiser S, Biehler K, Jonas D. A *Stenotrophomonas maltophilia* multilocus sequence typing scheme for inferring population structure. *J Bacteriol* 2009;191:2934-43.
3. 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;9:74.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaïou DK, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:889-94.
8. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:229-37.
9. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007;45:1602-9.
10. 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.
11. Barbolla R, Catalano M, Orman BE, Famiglietti A, et al. Class 1 integrons 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 Meningokokken-Infektion ist aufgrund einer Sterblichkeit von ca. 10% und einem ebenso hohen Risiko von dauerhaften Folgeschäden gefürchtet. Zudem werden bei der Meningokokken-Erkrankung Sekundärfälle und Ausbrüche beobachtet.

Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Deutschland derzeit unter 1/100.000/Jahr und ist somit als niedrig einzustufen, auch wenn von einer Untererfassung ausgegangen werden muss. Wie Beispiele aus vielen Ländern zeigen, kommt es immer wieder zu nicht vorhersehbaren Inzidenzerhöhungen durch die Ausbreitung virulenter Meningokokkenvarianten. Auch in Industrieländern können so die Fallzahlen innerhalb weniger Jahre um ein Vielfaches steigen. Weltweit gesehen ist die Epidemiologie der Meningokokken-Erkrankung besonders im afrikanischen Meningitisgürtel besorgniserregend. Hier werden Ausbrüche beobachtet, die teilweise mehrere 10.000 Menschen betreffen können.

Wichtigste präventive Maßnahme gegen Meningokokken-Infektionen der Serogruppen A, C, W135 und Y ist die Bereitstellung von Impfstoffen auf der Basis nativer oder konjugierter Kapselpolysaccharide. Feintyp-spezifische Impfstoffe gegen Serogruppe-B-Meningokokken stehen für Epidemien zur Verfügung. Universelle Serogruppe-B-Impfstoffe befinden sich in der klinischen Erprobung (Phase 2 bzw. 3). Mit dem Einsatz eines konjugierten Meningokokken-A-Impfstoffs (MenAfriVac) im afrikanischen Meningitisgürtel wurde 2010 vom Meningitis Vaccine Project begonnen.

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. Der Einsatz von Azithromycin wird als Alternative diskutiert.

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.

Die molekularen Mechanismen der Antibiotikaresistenz bei Meningokokken sind teilweise verstanden. Mutationen in der Transpeptidaseregion des Penicillin-Bindeproteins 2 (PBP2) sind für eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin verantwortlich, deren klinische Relevanz noch unklar ist. Eine Vielzahl an Varianten des *penA*-Gens zirkuliert bei Meningokokken und wurde unter Beteiligung des NRZ Meningokokken in europäischen Projekten mit dem Resistenzphänotyp assoziiert. Eine europäische *penA*-Sequenz-Datenbank wurde etabliert und wird auf Referenzlaborebene verwendet (<http://neisseria.org/nm/>). Plasmid-kodierte β -Lactamasen spielen bei Meningokokken im Gegensatz zu Gonokokken keine Rolle.

Ursache der seltenen Rifampicin-Resistenz sind Punktmutationen im *rpoB*-Gen, das die β -Untereinheit der RNA-Polymerase kodiert. In der Literatur wurden Erkrankungen durch Rifampicin-resistente Stämme bei mit Rifampicin behandelten Kontaktpersonen beschrieben. Am NRZ Meningokokken wurden 2008 keine Rifampicin-resistenten Stämme beobachtet.

Resistenzen gegenüber Gyrasehemmern werden Alterationen in den *gyrA*- und *parC*-Genen zugeschrieben. Solche Resistenzen sind in Deutschland überaus selten. Am NRZ Meningokokken wurden 2008 zwei Ciprofloxacin-resistente Stämme beobachtet. In den USA wurde ein Cluster mit Ciprofloxacin-resistenten Meningokokken-Stämmen registriert. Dies führte in North Dakota und Minnesota zur Änderung der Empfehlungen bei der Antibiotikaphylaxe für Kontaktpersonen von an Meningokokken erkrankten Personen.

Das NRZ Meningokokken erfasst für alle eingesendeten Isolate die Empfindlichkeit gegenüber den Antibiotika Penicillin G,

Rifampicin und Ciprofloxacin. Cefotaxim wird aufgrund eines Beschlusses des Invasive Bacterial Diseases (IBD)-Labnet (Kordinator: M. Frosch) des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) seit 2010 getestet. Zur Anwendung kommen Agardiffusionstests unter Verwendung von Etest-Streifen und Protokollen, die von der European Monitoring Group on Meningococci erarbeitet wurden und sich mit den CSLI-Richtlinien decken. Da die Grenzwerte etwas variieren, werden für diesen Bericht die CSLI Grenzwerte verwendet. Die Umstellung auf EUCAST wird in 2011 erfolgen.

Die Resistenzdaten werden mittlerweile an das RKI zur Übermittlung an die TESSy Datenbank übertragen.

Trends der Resistenzentwicklung

Am NRZ Meningokokken werden systematisch alle eingesendeten Stämme von Patienten mit invasiven Infektionen einer Empfindlichkeitsprüfung gegenüber Penicillin G, Ciprofloxacin und Rifampicin unterzogen. Daten vor 2002 sind aus methodischen Gründen nicht mit den aktuellen Daten vergleichbar und werden hier nicht berücksichtigt. In Deutschland waren im Zeitraum 2002 bis 1. Halbjahr 2009 14,1% der Isolate von verschiedenen Patienten mit invasiven Infektionen intermediär empfindlich oder resistent gegenüber Penicillin (s. Tab. 4.1.7.1). Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin oder Rifampicin fand sich nur bei ungefähr 1% der Patienten (Tab. 4.1.7.1).

Tab. 4.1.7.1: Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestung invasiver Meningokokken-Stämme von 3.013 Patienten (Quelle: NRZ Meningokokken, Deutschland 2002 bis 1. Halbjahr 2009)

Antibiotikum	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin G	2.579	429	4
Ciprofloxacin	3.008	1	4
Rifampicin	3.007	6	0

Zeitliche Schwankungen des Anteils Penicillin-sensibler Stämme sind zu beobachten (2002: 78,3%; 2003: 89,9%; 2004: 86,6%; 2005: 89,7%; 2006: 84,9%; 2007: 87,5%; 2008: 83,0%). Von einer reduzierten Empfindlichkeit wird ab einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 0,094 mg/l gesprochen. Interessanterweise weisen die meisten Stämme mit einer MHK bis zu 0,094 mg/l nur selten eine Alteration des *penA*-Gens auf, während solche genetischen Veränderungen bei höheren MHK-Werten regelmäßig gefunden werden (Abb. 4.1.7.1). Resistenzen gegenüber Cefotaxim wurden bisher am NRZ Meningokokken nicht beobachtet (n=185 Patienten aus 2006 und 2007; beobachtete MHK-Werte 0,002–0,012 mg/l).

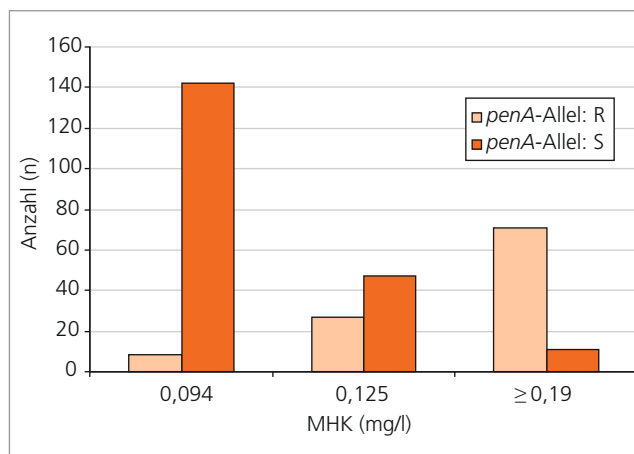


Abb. 4.1.7.1 Häufigkeit von Meningokokken mit *penA*-Allelen, die mit reduzierter Empfindlichkeit assoziiert wurden. Die Daten sind aufgeschlüsselt nach der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Erfasst wurden Stämme, die zwischen 2003 und 2008 am NRZM analysiert wurden.

Eine regionale Häufung von Stämmen mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit ist nicht zu erkennen.

Reduzierte Penicillin-Empfindlichkeit ist zumindest teilweise mit der Meningokokken-Serogruppe und dem -Feintyp assoziiert. Während im Beobachtungszeitraum (1.1.2002–30.06.2009) nur 10% der Serogruppe-B-Isolate verschiedener Patienten eine reduzierte Empfindlichkeit aufwiesen, war dieser bei Serogruppe-C-Stämmen mit 20% und W135-Stämmen mit über 52% signifikant höher. Ein signifikanter Einfluss des Alters der Patienten auf die Resistenz gegenüber Penicillin konnte nicht beobachtet werden.

Fazit

International ist eine weitere Standardisierung und eine Korrelation von Geno- und Phänotypen in Arbeit und wird z.B. von der European Monitoring Group on Meningococci und dem IBD-Labnet des ECDC vorangetrieben. Die Umstellung auf EUCAST sollte im europäischen Gleichklang erfolgen. Daten zur Azithromycin-Empfindlichkeit werden benötigt, um eine bessere Einschätzung der Verwendung dieses Antibiotikums für die Prophylaxe zu ermöglichen. Europäisch harmonisierte Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe sind von Bedeutung (siehe ECDC guidance „Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts“ [2010]).

▷ U. Vogel, J. Elias, M. Frosch
 Reviewer: R. Berner, W. Hellenbrand

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 Gonokokken-Infektion 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. Im europäischen Ausland werden Inzidenzraten von 0,3 bis 30,8/100.000, in den USA von 120,9/100.000 angegeben.

Trends der Resistenzentwicklung

Die Einschätzung der Resistenzsituation hat sich seit 2008 nicht verändert. Für Deutschland existieren nur wenige publizierte Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*.

rhoeae. Durchgeführte Studien 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 und Anwendung der in Tab. 4.1.8.1. dargelegten Interpretationskriterien lässt sich die Antibiotikaempfindlichkeit von *Neisseria gonorrhoeae* jedoch zeitlich und regional vergleichend einschätzen (Abb. 4.1.8.1)

Gegenüber Penicillin, früher das Mittel der Wahl zur Behandlung der Gonorrhoe, zeigen sich deutliche Resistenzraten von über 20% im Raum Frankfurt am Main und im Südwesten Deutschlands.^{1,2} Aber auch im Berliner Raum lassen sich neben 3,5% Penicillin-resistenten Isolaten 22,3% der Gonokokken als lediglich intermediär empfindlich beurteilen, so dass Penicillin nicht für die kalkulierte Therapie geeignet ist.³ 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 deutet sich weniger räumlich als vielmehr im zeitlichen Verlauf beurteilt eine bedrohliche Zunahme der Resistenzsituation an (innerhalb von 10 Jahren ein Anstieg der Resistenzrate von 1,2% auf 47,7%). Bestätigt wird diese hohe Chinolon-Resistenz durch Erhebungen in Norddeutschland (Ciprofloxacin-Resistenz 34% im Jahr 1999) und im Rhein-Main-Gebiet (Ciprofloxacin-Resistenz 64% im Jahr 2008).^{4,5} Azithromycin gilt als Reservesubstanz in der Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe. Aber auch gegenüber dem Azalid zeigen sich inzwischen Resistenzraten von über 5%. Lediglich die Cephalosporine der Gruppe 3 (Ceftriaxon und Cefixim) sowie das Aminoglykosid Spectinomycin zeigen bisher 100% Wirksamkeit in vitro. Antibiotikaresistenz kennt keine geographischen Grenzen. Berichte aus den Niederlanden über eine zunehmende Rate von *N. gonorrhoeae*-Isolaten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Cefotaxim (0,125–0,5 mg/l) von 4,8% in 2006 auf 12,1% in 2008 sind besorgniserregend und deuten auf mögliche Therapielimitierungen in der Zukunft hin.⁶

Tabelle 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

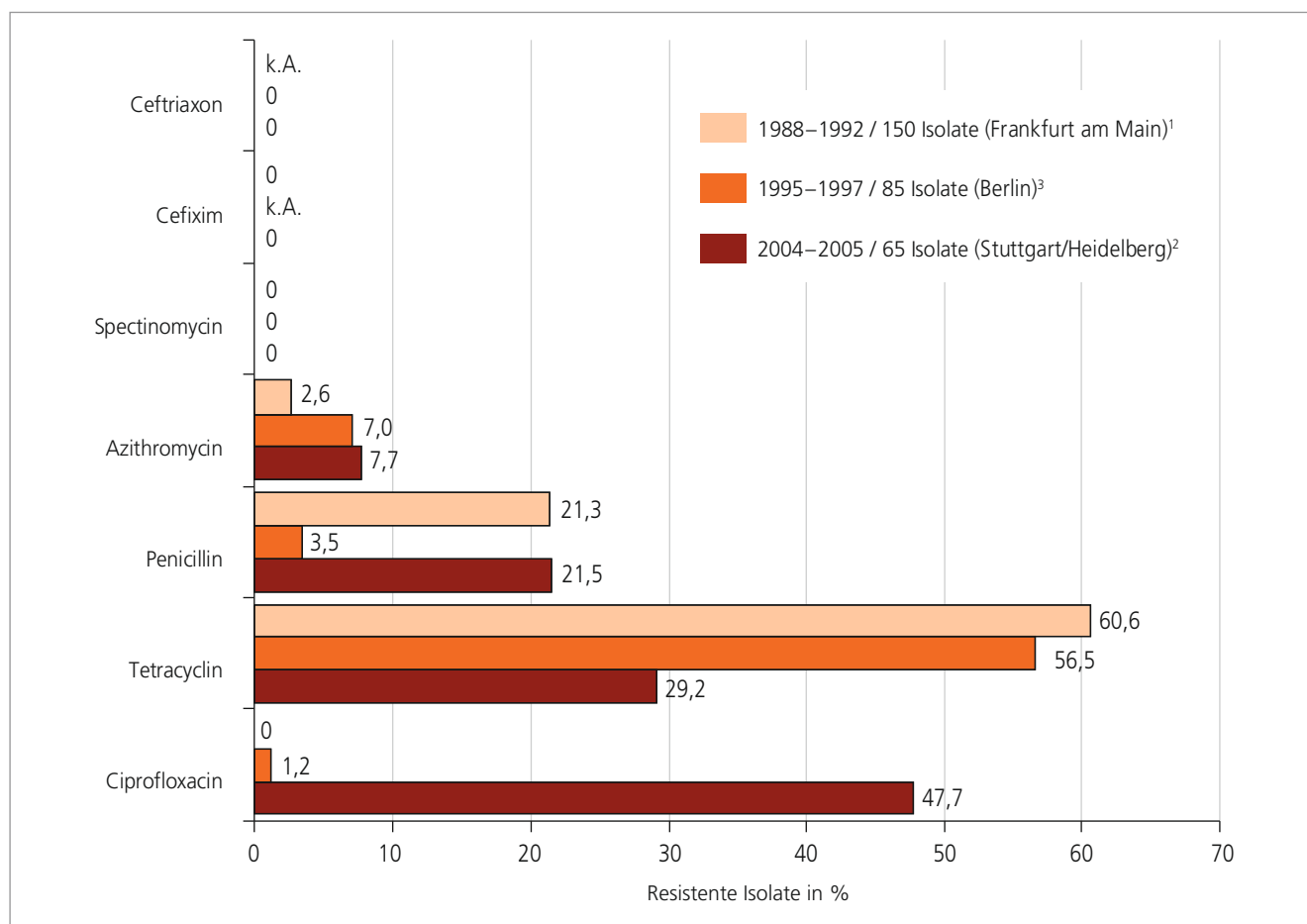


Abb. 4.1.8.1: Zeitliche und räumliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei *N. gonorrhoeae* (Quellen: Referenzen 1–3)
k.A., keine Angaben

Fazit

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* ist in Deutschland nur lückenhaft erfasst. Zur Beurteilung der Resistenzsituation und Formulierung effektiver Therapieempfehlungen bedarf es daher der Etablierung eines Antibiotika-Resistenz-Surveillance-Systems für Gonokokken in Deutschland. Eine Einbindung in das europäische Netzwerk Euro-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme) ist äußerst sinnvoll und die Einsendung von Stämmen aus Deutschland sollte forciert werden. Die WHO fordert von einer kalkulierten suffizienten Therapie der Gonorrhoe einen Heilungserfolg von $\geq 95\%$. Angesichts der vorliegenden Resistenzdaten bei *N. gonorrhoeae* scheint dieses Ziel nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin erreichbar.

▷ T.A. Wichelhaus
Reviewer: U. Marcus

- 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.
- 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.
- Wagner J, Tebbe B, Hornle R, Chahin M, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin. *Hautarzt* 2000;51:666-9.
- Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I. Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. *Chemother J* 2001;10:35-6.
- Rosenthal EJK, Lemberg U, Riegel H. Zum Auftreten von Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* im Rhein-Main-Gebiet. *Epidemiologisches Bulletin/RKI* 2009;13:122-3.
- 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.

4.1.9 Legionella pneumophila

Legionellen sind ubiquitär verbreitete, intrazellulär wachsende Pathogene, 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. reiseassoziiert. *Legionella-pneumophila*-Serogruppe 1 verursacht mehr als 90% aller Legionellen-Pneumonien. 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 reiseassoziierten Legionellose 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 beschriebenen Ausbrüche verantwortlich zeichnet, macht nur 10–20% aller in Wassersystemen nachgewiesener Legionellen aus. Daraus kann geschlossen werden, dass ein größerer Teil der Legionellen in der Umwelt wenig virulent ist.

Um Infektionen zu verursachen, müssen Legionellen auf disponierte Personen treffen. Dies sind besonders Patienten mit Immunsuppression nach Organtransplantationen, bei Tumorerleiden, Gabe von TNF-alpha Antagonisten oder längerer Kortikosteroidtherapie. Auch starke Raucher sind gefährdet. Etwa 20% der Legionellen-Infektionen treten jedoch bei Patienten ohne typische Risikofaktoren auf.^{2,4}

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Legionellen-Pneumonie klinisch nicht von Pneumonien anderer Ätiologie abgegrenzt werden kann. Insofern sind die nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten, labordiagnostisch gesicherten ca. 500 Fälle pro Jahr nur ein Bruchteil der tatsächlich aufgetretenen Erkrankungen. Nach den Ergebnissen der CAPNETZ Pneumoniestudie kann man von 15.000 bis 20.000 Fällen pro Jahr für Deutschland ausgehen. Dies entspricht ca. 4% aller ambulant erworbenen Pneumonien. Diese Studie zeigte auch, dass die Schwere der klinischen Erkrankung sehr variabel sein kann. Bei einem Teil der Patienten mit Legionellose zeigte sich ein komplexer und schwerwiegender klinischer Verlauf mit nicht unerheblicher Mortalität.⁴

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-vitro-Resistenzlage

Die In-vitro-Resistenztestung ist wegen der komplexen Zusammensetzung der erforderlichen Nährmedien für Legio-

nellen problematisch. Es liegen nur wenige Untersuchungen zur Resistenzprüfung vor. In keiner dieser Studien wurden Resistenzen gegen die therapeutisch eingesetzten Substanzen aus der Gruppe der Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline oder Rifampicin gefunden. Eigene Untersuchungen an 94 *L.-pneumophila*-Stämmen, die zwischen 2002 und 2006 in Deutschland isoliert worden waren, zeigten ebenfalls keine Resistenzen 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 Resistenzenentwicklung 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.

In einigen wenigen Studien wurde die Kombination mit Rifampicin bzw. die Kombination von Chinolon + Azithromycin untersucht. Eine Kombinationstherapie hatte keinen positiven Einfluss auf den Verlauf, war aber häufiger mit Nebenwirkungen assoziiert und kann daher nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

In den wenigen klinischen Beschreibungen von „Therapieversagern“ waren diese bisher nie mit einer wirklichen Resistenz assoziiert, wie durch In-vitro-Testung bestätigt wurde. In diesen Einzelfällen müssen Diffusionsbarrieren, z.B. bei Abszessen, oder individuelle Besonderheiten der Patienten diskutiert werden.^{1,3}

Fazit

Therapie der Wahl bei der Legionellen-Pneumonie ist heute Levofloxacin oder ein anderes Fluorchinolon in maximaler Dosierung. Neuere Makrolide sind ebenfalls wirksam. 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.

▷ H. von Baum, C. Lück
Reviewer: D. Jonas

1. Höffken et al. S 3 Leitlinie - Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie – online version <http://www.p-e-g.org/econtext/leitlinien>.

2. Lück C, Steinert M. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Legionella-Infektion. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2006;49:439-49.
3. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for *Legionella* infection. Exp Opin Pharmacother 2009;10:1109-21.
4. von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, et al. Community acquired *Legionella pneumonia*. New insights from the German competence network CAPNETZ. Clin Inf Dis 2008;46:1356-64.
5. Tubach F, Ravaut P, Salmon-Céron D, Petitpain N, et al. Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies Group. Emergence of *Legionella pneumophila pneumonia* in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. Clin Infect Dis 2006;43:95-100.

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 2008 erstmals eine Tuberkulose diagnostiziert wurde, auf 9,4 Millionen. Die Zahl der Todesfälle im gleichen Jahr liegt bei ca. 1,8 Millionen. Das bedeutet, dass jede Minute etwa drei Menschen an Tuberkulose versterben. Die meisten Erkrankungen betreffen die Lunge und Atemwege und in mehr als ein Drittel aller Erkrankungen (weltweit 2008: 46%) liegt die hoch ansteckende 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. Die fünf folgenden Medikamente sind aufgrund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit Mittel der ersten Wahl: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S), wobei letzteres aufgrund der Notwendigkeit einer parenteralen Gabe 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. Eine Standardtherapie bei bereits vorliegenden (jedoch nicht diagnostizierten) Resistenzen kann zur Ausbildung weiterer Resistenzen führen. 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 Antituberku-

lotikum 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, so dass nach kurzer Zeit die sensiblen Erreger, die durch das Antituberkulotikum abgetötet wurden, durch resistente Bakterien ersetzt werden.

Wenn Resistenzen gegen die Medikamente der ersten Wahl vorliegen, müssen so genannte Zweitrangmedikamente eingesetzt werden, die schlechter verträglich sind. Da einige dieser Medikamente nur bakteriostatisch wirken, muss die Therapie zudem deutlich länger, teilweise über mehr als zwei Jahre, durchgeführt werden.

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 stehen für ganz Deutschland auch Daten zur Resistenz der gemeldeten Fälle zur Verfügung. Die bis zum Stichtag am 1.8.2009 an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedaten stellen die Grundlage der in diesem Kapitel dargestellten Resistenzsituation dar.

Tuberkulose und Resistenzsituation 2008 in Deutschland

Für das Jahr 2008 wurden in Deutschland insgesamt 4.543 neu diagnostizierte Erkrankungen an Tuberkulose registriert, welche die Referenzdefinition des RKI erfüllten. Dies entspricht bezogen auf 100.000 Einwohner einer Inzidenz von 5,5. Damit setzte sich der rückläufige Trend an Erkrankungszahlen fort (Vorjahr: 4.998; Inzidenz 6,1 pro 100.000). Für 2.963 dieser 4.543 Erkrankungsfälle (65,2%) 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 jegliche Resistenz (d.h. eine Resistenz gegenüber mindestens einem der fünf Erstrangmedikamente HRZES) wurde in 344 (11,6%) Fällen angegeben. Eine Multiresistenz (MDR-TB, „multidrug-resistant TB“), definiert als Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin, lag in 45 (1,5%) Fällen 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. Angaben zur Resistenz gegenüber Zweitrangmedikamenten werden im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht voraussichtlich erst ab 2011 erfasst, so dass auf der Basis der Meldedaten noch keine Aussage zum Vorkommen der XDR-Tuberkulose in Deutschland gemacht werden kann. Nach Erhebungen der WHO – bei allerdings sehr eingeschränkter Datenlage – variiert weltweit der Anteil der XDR-Tuberkulosen an MDR-TB erheblich, er liegt beispielsweise in Lettland bei fast 15%. Auch in Deutschland werden seit einigen Jahren, wenn bislang auch selten, vereinzelt Patienten mit XDR-TB diagnostiziert. Dabei wird die XDR-Tuberkulose nicht nur importiert, sondern entwickelt sich zum Teil als Folge von Behandlungsfehlern auch in Deutschland.

Resistenztestergebnisse und molekular-epidemiologische Untersuchungen aus dem NRZ Forschungszentrum Borstel

Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel führte bei 123 MDR-TB-Stämmen, die von in Deutschland lebenden Patienten in den Jahren 2006 und 2007 isoliert wurden, Resistenztestungen sowie eine molekulare Feintypisierung durch (24-Loci MIRU-VNTR-Typisierung and Spoligotyping). Eine relevante Anzahl der MDR-TB Stämme war gegenüber weiteren Antituberkulotika resistent, z.B. gegen Protonamid (34%), Amikacin (13%) oder Ofloxacin (6%). Mittels Genotypisierung ließ sich ein Großteil der Stämme dem Beijing-Genotyp zuordnen (62%), gefolgt von den Genotypen LAM (8%), Ural (7%) und Delhi/CAS (6%). Die Gesamtrate an geclusterten Isolaten betrug 50%, wobei die Clusterrate bei Beijing-Stämmen (66%) signifikant höher war als bei Stämmen, die nicht der Beijing-Familie

angehörten (26%). 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 Populationsdiversität 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 4.016 (88,4%) der insgesamt 4.543 übermittelten Erkrankungsfälle lagen Informationen zu einer Tuberkulosevorerkrankung vor. Bei etwa jedem 7. dieser Erkrankten (539 von 4.016; 13,4%) war zuvor schon einmal eine Tuberkulose diagnostiziert worden. In Tab. 4.1.10.1 sind die nachgewiesenen Resistenzen für Erkrankungsfälle mit einer behandelten Vorerkrankung den Fällen ohne Vorerkrankung gegenübergestellt.

Eine latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* kann auch nach vielen Jahren noch zu einer Erkrankung führen. Bei Menschen mit Migrationshintergrund spiegeln das Erkrankungsrisiko und, im Falle einer Erkrankung, die Resistenzeigenschaften des Erregers die epidemiologische Situation im Herkunftsland wider. Dies wird durch die Auswertung der übermittelten Daten für 2008 bestätigt. Die Analyse der Resistenzsituation nach dem Geburtsland zeigt für Patienten, die im Ausland geboren sind, einen signifikant höheren Anteil von Erkrankungsfällen durch resistente Erreger (Tab. 4.1.10.2).

Tab. 4.1.10.1: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Status der Vorerkrankung und Vorbehandlung (Quelle: Robert Koch-Institut, Daten von 2008)

Resistenzphänotyp	Vorerkrankung (mit Vorbehandlung) (n=158)		Keine Vorerkrankung (n=2.345)		Faktor Vorerkrankung/ keine Vorerkrankung
	n	%	n	%	
Isoniazid (H)**	33	20,9	142	6,1	3,4
Rifampicin (R)**	22	13,9	25	1,1	13,1
Pyrazinamid (P)**	12	7,6	51	2,2	3,5
Etambutol (E)**	14	8,9	25	1,1	8,3
Streptomycin (S)**	33	20,9	132	5,6	3,7
Multiresistenz**	20	12,7	17	0,7	17,5
Jegliche Resistenz (HRES)**	42	26,6	220	9,4	2,8
Jegliche Resistenz (HRESZ)**	43	27,2	252	10,7	2,5
Polyresistenz (HRES)*	8	5,1	56	2,4	2,1
Ohne Resistenz***	113	71,5	2.022	86,2	0,8

* signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei Erkrankten mit Vorerkrankung und Vorbehandlung ($p < 0,05$)

** signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei Erkrankten mit Vorerkrankung und Vorbehandlung ($p < 0,001$)

*** $p < 0,001$

Tab. 4.1.10.2: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland (Quelle: Deutschland vs. Ausland, Fälle mit Angaben zur Resistenz, Daten von 2008)

Resistenzphänotyp	Deutschland (n = 1.555)		Ausland (n = 1.339)		gesamt (n = 2.963)	
	n	%	n	%	n	%
Isoniazid (H)*	62	4,0	133	9,9	195	6,7
Rifampicin (R)*	12	0,8	43	3,2	55	1,9
Pyrazinamid (P)	46	3,0	32	2,4	78	2,7
Etambutol (E)*	9	0,6	36	2,7	45	1,6
Streptomycin (S)*	59	3,8	134	10,0	193	6,7
Multiresistenz*	9	0,6	36	2,7	45	1,6
Jegliche Resistenz (HRES)*	106	6,8	192	14,3	298	10,3
Jegliche Resistenz (HRESZ)*	140	9,0	201	15,0	341	11,8
Polyresistenz (HRES)*	17	1,1	51	3,8	68	2,4

*signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei im Ausland geborenen Erkrankten (p < 0,001)

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, war fast ein Drittel der Erreger (31,9%, 86 Fälle) gegen mindestens eines der fünf Erstrangmedikamente (jegliche Resistenz) resistent. Im Vergleich zu in Deutschland geborenen Patienten (9,0%, 140 Fälle) war der Anteil resistenter Erreger hier fast viermal so hoch und im Vergleich zu Erkrankten aus anderen Ländern (10,8%, 115 Fälle) dreimal so hoch. Noch deutlicher ist der Unterschied bei der multiresistenten Tuberkulose: Hier lag der Anteil bei Erkrankten aus den NUS-Ländern mit 10,0% (27 Fälle) etwa 17 mal so hoch verglichen mit Patienten aus Deutschland (0,6%, 9 Fälle) und war auch im Vergleich zu Erkrankten, die aus anderen Ländern stammten (0,8%, 9 Fälle) deutlich erhöht (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 Meldedaten geben hierüber jedoch keinen Aufschluss.

Trends der Resistenzentwicklung 2002 bis 2008

Die bundesweite Erfassung der Resistenzen im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 erlaubt es, die Resistenzentwicklung über mehrere Jahre zu analysieren. Die Auswertung für die letzten sieben Jahre zeigt hierbei einen ansteigenden Trend bis zum Jahr 2005 (Ausnahme: Isoniazid und jegliche Resistenz bis 2004) (s. Abb. 4.1.10.2). Danach zeigten sich die Resistenzraten tendenziell rückläufig oder zumindest stabil. Auch die Absolutzahlen an resistenten Tuberkulosefällen sind insgesamt rückläufig.

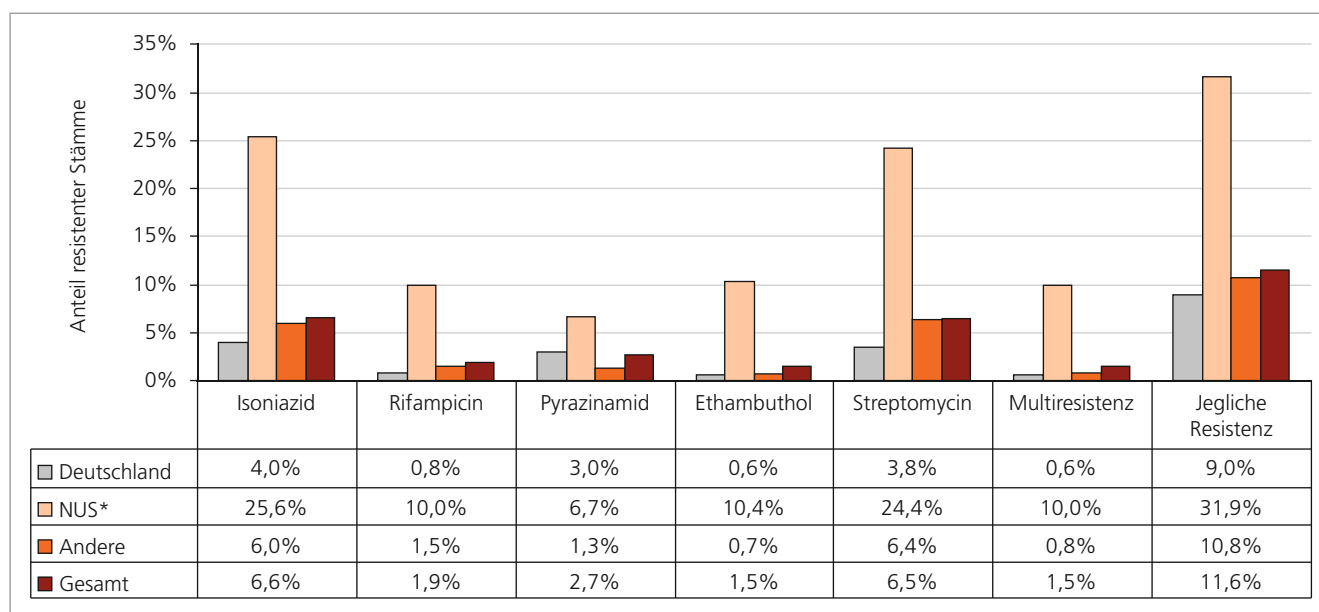


Abb. 4.1.10.1: Prozentuale Anteile resistenter Tuberkulose für Geburtsland Deutschland (n = 1.555), NUS (n = 270), andere Länder (n = 1.069) und für alle Fälle mit Information zur Resistenz (n = 2.963)

*NUS-Länder: Armenien, Aserbaidschan, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Lettland, Litauen, Moldawien, Russische Föderation, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan, Weißrussland

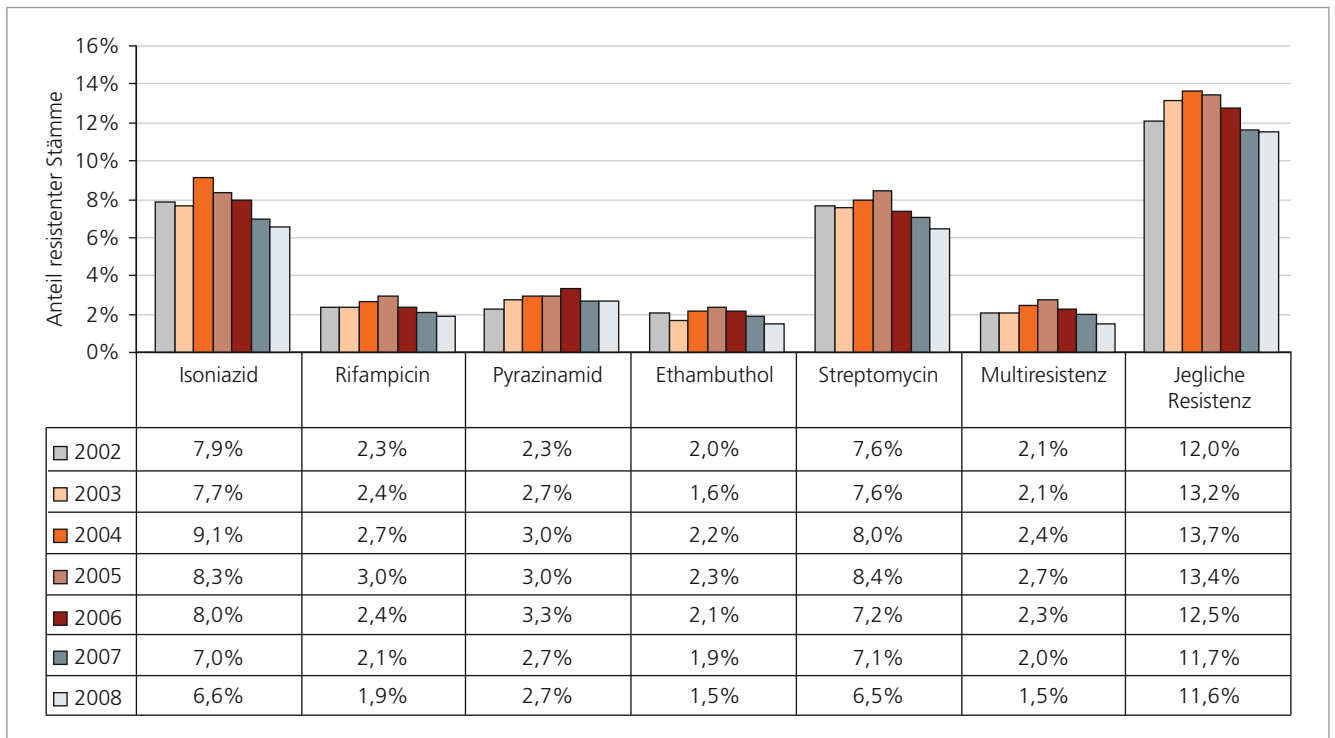


Abb. 4.1.10.2: Prozentuale Anteile resistenter Tuberkulose in Deutschland, 2002–2008 (Quelle: Robert Koch-Institut)

Fazit

Auch in Deutschland gehört die Tuberkulose durch ihre potentiell lange Erkrankungs- und Behandlungsdauer sowie mehr als 4.500 neu diagnostizierte Erkrankungen im Jahr 2008 weiterhin zu den bedeutenden Infektionskrankheiten. Nach einem leichten Anstieg der Resistenzraten sind diese in den letzten Jahren stabil. Es bedarf jedoch einer nicht nachlassenden Aufmerksamkeit und sorgfältigen Beobachtung, um die zu erwartenden Auswirkungen der globalen Situation zeitnah zu erfassen und die Kontrollstrategien ggf. 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 Erkrankung.

Die Zahl der Patienten mit multiresistenter Tuberkulose ist – wenn auch rückläufig – im europäischen Vergleich relativ hoch. Und selbst wenige XDR-TB-Fälle stellen unser Gesundheitswesen vor besondere Herausforderungen, insbesondere hinsichtlich des Schutzes der Allgemeinbevölkerung vor Weiterverbreitung und des (kostenintensiven) Managements. Die zukünftige Erfassung der Resistenzen gegenüber Zweitrangmedikamenten wird hier helfen, die Situation und Entwicklung noch besser zu bewerten.

▷ B. Hauer, D. Altmann, B. Brodhun,
S. Niemann, S. Rüscher-Gerdes, W. Haas
Reviewer: T. Ulrichs

4.1.11 Indikationsgebiete

4.1.11.1 Ambulant erworbene Pneumonie

Hintergrund

Die ambulant erworbene Pneumonie (engl. "community-acquired pneumonia", CAP) ist in Deutschland eine der häufigsten Ursachen für Krankenhauseinweisungen und damit ein bedeutender Kostenfaktor im Gesundheitswesen. Die Letalität der Erkrankung beträgt bei hospitalisierten Patienten bis zu 14%. Die adäquate und frühzeitige Antibiotikatherapie hat einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Da zu Beginn der Erkrankung der Erreger meist nicht bekannt ist, kann initial nur empirisch therapiert werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche empirische Therapie ist die Kenntnis des Erregerspektrums und der regionalen Resistenzsituation.

Surveillance

Das BMBF-geförderte Kompetenznetz für ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia) ist keine klassische Erreger-basierte Resistenzstudie, sondern erfasst Erreger, Resistenzen und Antibiotikaverbrauch Diagnose-bezogen. Im Rahmen von CAPNETZ wurden diese Daten erstmalig in belastbarem Stichprobenumfang für Deutschland erhoben.

Von 2002 bis 2008 wurden 7.400 Patienten mit radiologisch definierter Pneumonie in die Studie eingeschlossen, davon wurden 31,4% ambulant und 68,6% im Krankenhaus behandelt. Bei 2.259, also 30,5% der Patienten, gelang ein Erregernachweis: *Streptococcus pneumoniae* war der häufigste Erreger (30,0% aller Fälle mit Erregernachweis), gefolgt von *Hämophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratorischen Viren (überwiegend Influenzaviren) und *Legionella pneumophila*.²

Pneumokokken

Die Resistenztestungen bei *S. pneumoniae* (n=244) ergaben für 2003 einen hohen Anteil Makrolid-resistenter Isolate (28%), wohingegen Amoxicillin-resistente Stämme (1,3%) ausgesprochen selten waren. Darüber hinaus zeigen klinische Arbeiten, dass eine erfolgreiche Therapie einer Pneumokokken-Pneumonie mit Penicillinen in ausreichender Dosierung trotz In-vitro-Resistenz möglich ist. Ein Versagen ist erst bei sehr hoher MHK (>4mg/l, Hochresistenz) zu erwarten. Diese Stämme wurden im Rahmen von CAPNETZ bislang nicht nachgewiesen.

Der Anteil Tetracyclin-resistenter Stämme lag im Durchschnitt (2002–2008) bei 12,7%.¹

Fluorchinolon-resistente Stämme wurden bislang nicht nachgewiesen. Fluorchinolon-Resistenz bei Pneumokokken wird durch Mutationen in beiden Topoisomerase-Enzymen hervorgerufen. Es erfolgte auch ein molekulares Screening auf sogenannte Erstschriftmutanten (Mutation in nur einem Topoisomerase-Enzym), die bei noch erhaltener phänotypischer Resistenz als Resistenzvorläufer gelten. Hier zeigte sich ebenfalls eine sehr geringe Prävalenz (1,3%), so dass ein kurzfristiger sprunghafter Anstieg Fluorchinolon-resistenter Pneumokokken unwahrscheinlich erscheint.⁷

Im Jahr 2005 wurde eine S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie ambulant erworbener tiefer Atemwegsinfektionen publiziert, die bei ambulant therapierbaren Patienten ohne Risikofaktoren für eine Infektion durch resistente Erreger Amoxicillin als Mittel der Wahl empfiehlt.³ Innerhalb der von CAPNETZ erfassten Praxen und Ambulanzen ging danach der Makrolid-Verbrauch zurück, während der Verbrauch an Amoxicillin deutlich Anstieg (Abb. 4.1.11.1). In den folgenden Jahren konnte ein kontinuierlicher Rückgang Makrolid-resistenter Pneumokokken bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie beobachtet werden (Abb. 4.1.11.2).

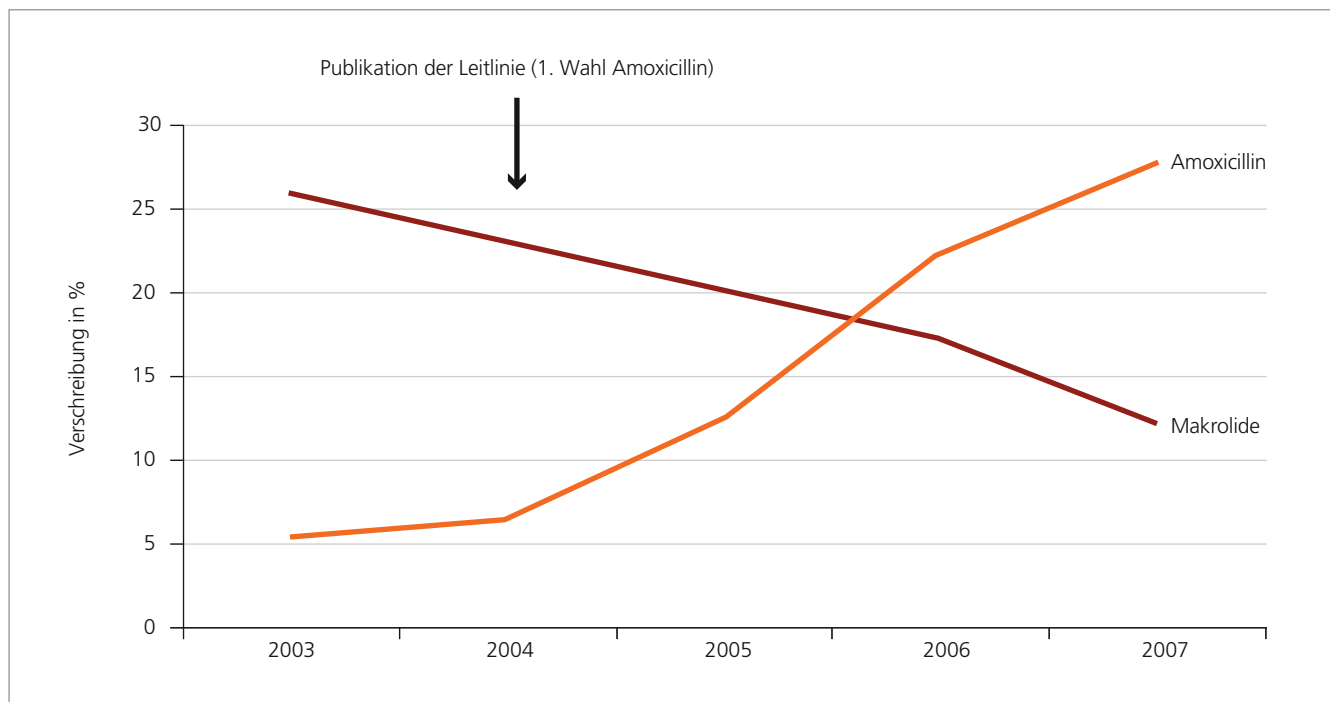


Abb 4.1.11.1: Rückgang der Makrolid-Verschreibungen nach Publikation der Leitlinie

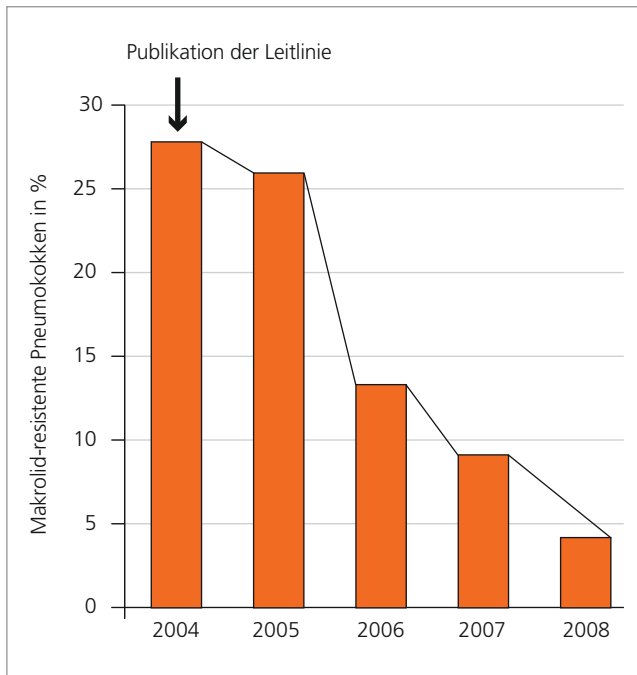


Abb 4.1.11.1.2: Rückgang der Makrolid-Resistenz bei Pneumokokken nach Publikation der Leitlinie

Da dieser Trend bereits vor Einführung der Pneumokokken-Konjugatvakzine für Kinder erfolgte, scheint ein Zusammenhang mit dem reduzierten Verbrauch möglich. Die Daten sind allerdings nur bedingt belastbar, da sie nicht populationsbezogen sind, die Zentren während der Surveillance-Periode zum Teil wechselten und der Anteil der Patienten mit einem isolierten Stamm aufgrund der niedrigen Sensitivität der für den Pneumokokken-Nachweis verfügbaren Methoden relativ niedrig war.

Andere Erreger

Im Gegensatz zu den USA spielt in Deutschland *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nur eine untergeordnete Rolle, die Ergebnisse der Resistenztestung sind daher kaum relevant.

Gram-negative Erreger waren bei den untersuchten Patienten ebenfalls selten. Dies entspricht auch anderen Studien zur ambulant erworbenen Pneumonie und kann einem Bias unterliegen, da nicht einwilligungsfähige Patienten aus Pflegeheimen und Immunsupprimierte, die ein hohes Risiko für eine Infektion durch solche Erreger haben, nicht eingeschlossen wurden.⁴

Bei sogenannten „atypischen“ Pneumonie-Erregern (Mycoplasmen, Legionellen, Chlamydien) sind β -Lactamantibiotika prinzipiell wirkungslos. Diese Infektionen werden mit Fluorchinolonen, Makroliden oder Tetracyclinen behandelt. Eine Resistenztestung erfolgte hier nicht, da diese technisch sehr schwierig ist und keine Grenzwerte definiert sind. Bislang ging man davon aus, dass Resistenzbildung bei diesen Erregern klinisch nicht relevant ist. Aktuelle molekularbiologische Untersuchungen an im Rahmen von CAPNETZ asservierten Mykoplasmen zeigen, dass 2,3% der Isolate eine Mutation aufweisen, die zu einer Makrolid-Resistenz führt.⁵ Eine japa-

nische Arbeit zeigte in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie außerdem, dass eine solche Mutation zu einem Versagen der Makrolid-Therapie in vivo führt und belegte somit die klinische Relevanz einer solchen Resistenz.⁶

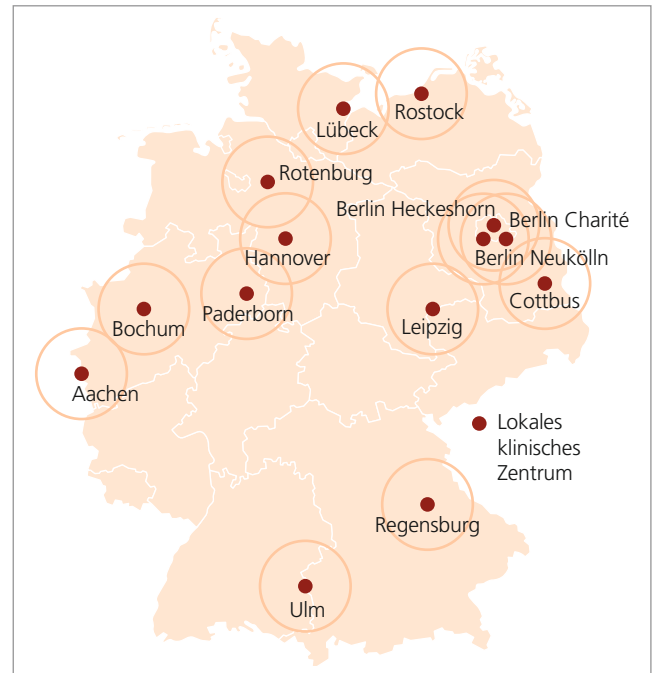


Abb. 4.1.11.1.3: Verteilung der CAPNETZ-Zentren

▷ M. W. Pletz und T. Welte
für die CAPNETZ-Studiengruppe
Reviewer: A. Altiner, G. Höffken

1. Pletz MW, Rohde G, Schütte H, Bals R, et al. Epidemiologie und Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie. Dtsch Med Wochenschr 2011;136:775-80.
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. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie - Update 2009 -S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. Pneumologie 2009;63:1 e1-e68.
4. von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, et al. for THE CAPNETZ STUDY GROUP. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. Eur Respir J 2010;35:598-605
5. Dumke R, von Baum H, Lück PC, Jacobs E. Occurrence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. Clin Microbiol Infect 2010;16:613-6.
6. Matsubara K, Morozumi M, Okada T, Matsushima T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. J Infect Chemother 2009;15:380-3.
7. Pletz MW, van der Linden M, von Baum H, Duesberg CB, et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistant precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. Int J Med Microbiol 2011;301:53-7.

4.1.11.2 Sepsis und schwere Sepsis – aktuelle Aspekte zur leitliniengerechten Diagnostik und antimikrobiellen Therapie

Hintergrund

Die Prävalenz septischer Erkrankungen auf deutschen Intensivstationen (n=454) beträgt nach einer repräsentativen Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) 12,4% (95% KI 10,9–13,8%) für die Sepsis und 11,0% (95% KI 9,7–12,2%) für die schwere Sepsis und den septischen Schock und steigt mit der Krankenhausgröße signifikant an.¹ Auch der Infektionsursprung, die Infektionsdiagnose und das Erregerspektrum variieren zwischen den Krankenhäusern erheblich (Tab.4.1.11.2.1). Die jährliche Neuerkrankungsrate für die Sepsis liegt zwischen 85 und 116 und für die schwere Sepsis/septischer Schock zwischen 76 und 110 Fällen pro 100.000 Einwohner. Häufigste Lokalisationen der Infektion sind die Lunge (62,9%) und der Bauchraum (25,3%). Häufigste infektionsassoziierte Organdysfunktionen betreffen das Herz-Kreislaufsystem (53,0%), die Lunge (52,0%) und die Niere (42,2%). Die mittlere Liegedauer der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock beträgt 12,3 Tage, die Krankenhausletalität 55,2%. Mit 60.000 Todesfällen/Jahr stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar. Eine weit unterschätzte Ursache der hohen Sterblichkeit sind möglicherweise Defizite in der mikrobiologischen Erregerdiagnose und der damit verbundenen adäquaten antimikrobiellen Therapie.^{2,3}

Mikrobiologische Diagnose der Sepsis mittels Blutkultur

Trotz klinischer Zeichen einer Sepsis konnte in der SepNet-Prävalenzstudie lediglich in 55% der Fälle die zugrundeliegende Infektion mikrobiologisch nachgewiesen und nur in 9,6% der Fälle durch eine positive Blutkultur dokumentiert werden.¹ Der Anteil mikrobiologisch dokumentierter Infektionen nahm mit einer geringeren Größe des Krankenhauses und der damit verbundenen reduzierten Verfügbarkeit eines mikrobiologischen Labors ab.

Nach einer Erhebung des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von Nosokomialen Infektionen (NRZ) an 295 beteiligten Intensivstationen des „Krankenhaus Infektions-Surveillance System (KISS)“ lag die Anzahl aller abgenommenen Blutkulturen im Jahr 2008 im Median bei lediglich 150 (Interquartilbereich 64–368) Blutkulturen (pers. Mitteilung Prof. P. Gastmeier, NRZ, Universitätsklinikum Charité, Berlin). Damit würden jährlich nur 75 Patienten (Median) auf deutschen Intensivstationen mit einer leitliniengerechten Blutkulturdiagnostik untersucht (zwei Blutkulturen). Verglichen mit anderen Ländern werden in Deutschland deutlich weniger Blutkulturen abgenommen.

Diese Zahlen weisen auf ein unterschätztes Defizit in der Veranlassung einer adäquaten mikrobiologischen Diagnostik hin und legen insbesondere einen nicht leitliniengerechten Umgang mit der Blutkulturdiagnostik^{4,5} auf deutschen Intensivstationen nahe.

Der Nachweis von Mikroorganismen durch die in letzter Zeit häufig als „konventionell“ oder „traditionell“ bezeichneten Blutkulturen ist für eine kausale Therapie bakterieller und durch Pilze verursachter Infektionskrankheiten in der Intensivmedizin essentiell. Die Kenntnis des Erregers und seiner Antibiotikaempfindlichkeit erlaubt eine gezielte antimikrobielle Therapie und stellt die Weichen für weitere diagnostische Maßnahmen. Dies verbessert nicht nur die Prognose und senkt die Letalität,^{6–8} sondern verkürzt auch die Liegedauer und hilft, eine antimikrobielle Übertherapie zu vermeiden. Die Blutkulturdiagnostik ist damit das wichtigste evidenzbasierte mikrobiologische Untersuchungsverfahren in der Intensivmedizin überhaupt. Bei inzwischen weitgehend standardisiertem Vorgehen bei der Bearbeitung von Blutkulturflaschen im mikrobiologischen Labor hat insbesondere die leitliniengerechte Präanalytik auf der Intensivstation (Indikationsstellung, Probenentnahmetechnik, Transportzeit) einen enormen Einfluss auf die Qualität des diagnostischen Ergebnisses.

Die Zuverlässigkeit der Blutkulturdiagnostik zum Nachweis von kultivierbaren Mikroorganismen aus dem Blut ist hoch. Die Rate positiver Blutkulturen, bezogen auf die Gesamtzahl abgenommener Blutkulturen, variiert in den verschiedenen Stu-

Tab. 4.1.11.2.1: Charakteristik von Intensivpatienten mit Infektionen (Daten aus der Prävalenzstudie des SepNet¹)

	Alle Patienten n=1.348 (100,0%)	<200 Betten n=209 (15,5%)	201–400 Betten n=382 (28,3%)	401–600 Betten n=226 (16,8%)	> 600 Betten n=311 (23,1%)	Universitätsklinika n=220 (16,3%)	P-Wert
Ursprung der Infektion, n (%)							<0,0001
Unbekannt	192 (14,2)	33 (15,8)	67 (17,5)	31 (13,7)	45 (14,5)	16 (7,3)	
Ambulant erworben	527 (39,1)	98 (46,9)	164 (42,9)	90 (39,8)	103 (33,1)	72 (32,7)	
Hospital assoziiert (Normalstation)	186 (13,8)	29 (13,9)	45 (11,8)	36 (15,9)	46 (14,8)	30 (13,6)	
Hospital assoziiert (Intensivstation)	443 (32,9)	49 (23,4)	106 (27,7)	69 (30,5)	117 (37,6)	102 (46,4)	
Diagnose der Infektion, n (%)							<0,0001
Nach klinischen Kriterien	736 (54,6)	139 (66,5)	226 (59,2)	133 (58,8)	148 (47,6)	90 (40,9)	
Mikrobiologisch dokumentiert	612 (45,4)	70 (33,5)	156 (40,8)	93 (41,2)	163 (52,4)	130 (59,1)	
Art der mikrobiologisch dokumentierten Infektion, n (%)*	n=612	n=70	n=156	n=93	n=163	n=130	
Gram-positiv	341 (55,7)	45 (64,3)	95 (60,9)	43 (46,2)	83 (50,9)	75 (57,7)	0,0646
Gram-negativ	331 (54,1)	36 (51,4)	84 (53,8)	58 (62,4)	86 (52,8)	67 (51,5)	0,5223
Fungal	109 (17,8)	6 (8,6)	24 (15,4)	14 (15,1)	34 (20,9)	31 (23,8)	0,0488

*Mehrfachnennungen möglich

dien allerdings erheblich und liegt meist zwischen 10% und 25%. Die Nachweisrate bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock liegt – unter kontrollierten Studienbedingungen – mit 20–40% deutlich höher (Tab. 4.1.11.2.2). Diese Schwankungen hängen in erster Linie vom untersuchten Patientenkollektiv, der Großzügigkeit in der Indikationsstellung, der Vorbehandlung mit Antibiotika, der Anzahl abgenommener Blutkulturen und der Einhaltung standardisierter Untersuchungsbedingungen ab. Die Kontaminationsrate beträgt bei leitliniengerechter Abnahmetechnik weniger als 3%.⁹

Sepsis-Biomarker

Parameter, die mit der Stärke der Inflammationsreaktion korrelieren und heute in der klinischen Praxis verwendet werden, sind im wesentlichen CRP (C-reaktives Protein), Procalcitonin, und Interleukin-6. Die Qualität vieler diesbezüglicher klinischer Studien ist jedoch eingeschränkt: Fallberichte bzw. Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen erlauben keine klaren Schlussfolgerungen. Charakteristisch ist auch, dass unterschiedliche Sepsisdefinitionen herangezogen wurden und die Assoziation der Parameter mit dem täglichen klinischen Verlauf nicht erfolgt, was die Widersprüche einiger Studiergebnisse erklärt. Die derzeit mit Abstand beste Evidenz besteht für das Prohormon Procalcitonin (PCT). In einer Vielzahl von Studien konnte mittlerweile der Stellenwert von PCT als sensitiver und spezifischer Marker der schweren Sepsis und des septischen Schocks belegt werden. Bei PCT-Plasmakonzentrationen von <0,5 ng/ml gilt eine schwere Sepsis als ausgeschlossen, Werte > 1,0–2,0 ng/ml charakterisieren in der Regel Patienten mit hohem Risiko, bei Werten über 10,0 ng/ml besteht ein fortgeschrittenes infektionsortfernes Organversagen. Die Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage einer Sepsis beträgt zwischen 89–96%, bzw. 78–94% bei einem cut-off von 1,1–2,0 ng/ml. Harbarth et al. konnten zeigen, dass sich unter Hinzuziehung von PCT die Sensitivität und Spezifität der Sepsisdiagnose zusätzlich zu den üblichen klinischen und laborchemischen Parametern erhöhen lässt.¹⁰

In klinischen Situationen, in denen aufgrund hämodynamischen Versagens mit einer Translokation von Endotoxinen (nach großen chirurgischen Eingriffen, Polytrauma, kardiogener Schock) gerechnet werden muss, sind die PCT-Plasmakonzentrationen jedoch gleichfalls erhöht. Hier ist ein tägliches Monitoring erforderlich, um septische Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Steuerung der antimikrobiellen Therapie

Zur optimalen Therapiedauer bei Sepsis gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Bisher wurden mindestens 10-, eher 14-tägige Therapieintervalle bevorzugt, um eine sichere Elimination der Erreger zu gewährleisten. Therapieintervalle von mehr als 10 Tagen begünstigen jedoch signifikant die Resistenzentstehung von Erregern. Eine Studie bei beatmungsassoziierten Pneumonie, in die auch Patienten mit septischen Krankheitsverläufen einbezogen waren, zeigte zwischen einer 8- und einer 15-tägigen Therapie keinen Unterschied im Krankheitsverlauf. Lediglich für *Pseudomonas aeruginosa* war die Rückfallrate in der Kurzzeittherapiegruppe höher.¹⁰ In einer randomisierten Studie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Antibiotikatherapie unter Verwendung eines PCT-gesteuerten Algorithmus von 13 auf 6 Tage gesenkt werden konnte, ohne das Behandlungsergebnis zu gefährden.¹¹ Auch die Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis kann durch Verwendung von PCT im Vergleich zu einer klinischen Entscheidungsfindung um 3,5 Tage (Median) gefahrlos reduziert werden. Darüber hinaus konnte der Aufenthalt auf der Intensivstation um 2 Tage (Median) in der PCT-Gruppe reduziert werden.¹² Die Fallzahl war mit lediglich 70 Patienten (35 pro Gruppe) allerdings zu gering, um hieraus Empfehlungen für die klinische Praxis ableiten zu können. Diese Ergebnisse wurden in einer erst kürzlich publizierten multizentrischen randomisierten Studie an 621 Patienten mit vorwiegend pulmonalen Infektionen bestätigt¹¹ (Abb. 4.1.11.2.1). Über 70% der Patienten wiesen bei Studieneinschluss einen septischen

Tab. 4.1.11.2.2: Anteil mikrobiologisch dokumentierter Infektionen und Häufigkeit positiver Blutkulturen in randomisierten multizentrischen Studien zu adjunktiven und supportiven Therapieverfahren bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

Autor, Jahr	Patienten (n)	Dokumentierte Infektion (%)	Atemwege (%)	Urogenital (%)	Intra-abdominal (%)	Bakteriämie (%)
Bone, 1995 ¹⁹	530	100	42	33	22	40
Abraham, 1995 ²⁰	994	73	28	18	15	39
Cohen, 1996 ²¹	420	77	24	9	23	38
Bernard, 1997 ²²	455	76	47	10	15	35
Abraham, 1997 ²³	444	61	–	–	–	–
Opal, 1997 ²⁴	696	85	37	11	31	37
Abraham, 1998 ²⁵	1.879	74	30	12	12	41
Dhainaut, 1998 ²⁶	608	73	26	11	30	35
Angus, 2000 ²⁷	1.090	84	19	22	31	–
Panacek, 2000 ²⁸	2.634	72	26	–	25	39
Warren, 2001 ²⁹	2.314	62	34	7	28	34
Bernard, 2001 ³⁰	1.690	67	54	10	20	33
Abraham, 2003 ³¹	1.754	74	51	12	28	30
Brunkhorst, 2008 ³²	537	64	41	9	38,5	23

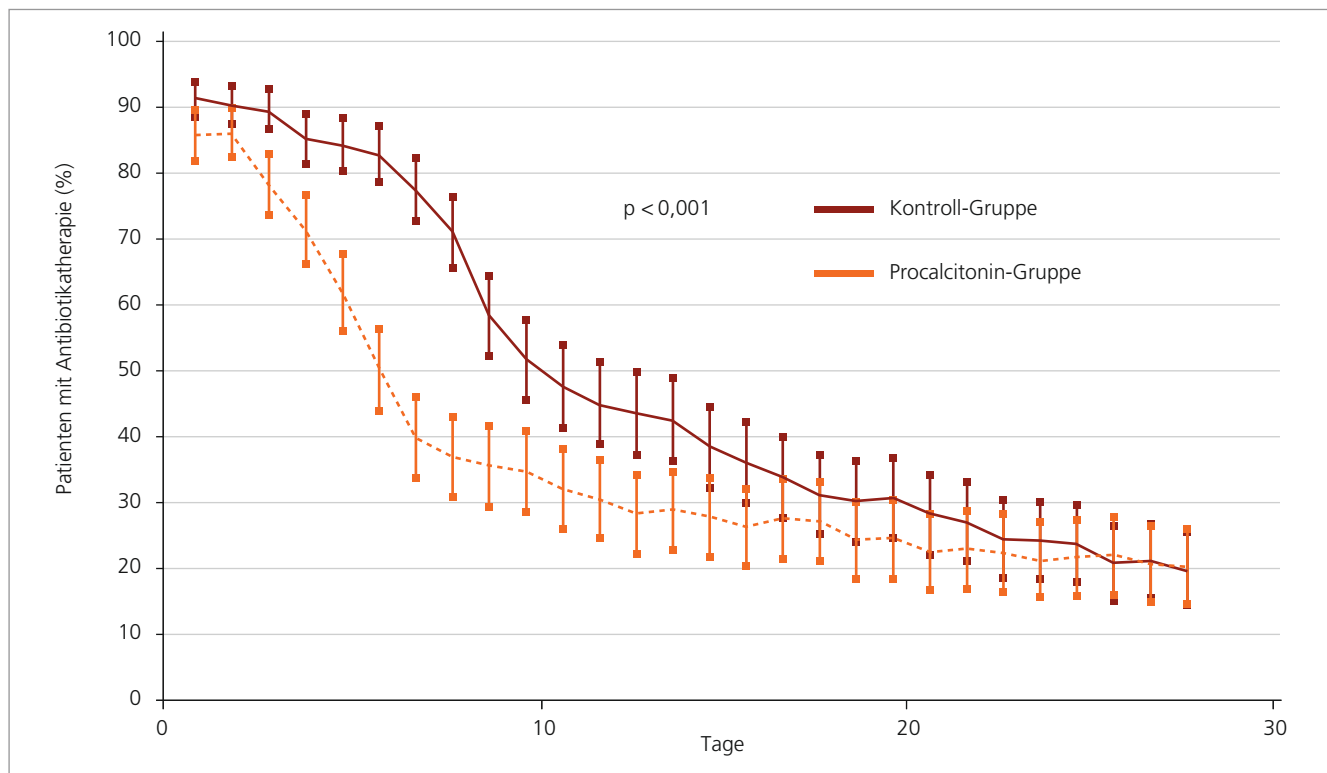


Abb. 4.1.11.2.1: PRORATA-Studie: Patienten mit Antibiotikatherapie am Tag 1–28 (mod. nach¹¹)

Schock auf. Patienten, die entlang eines PCT-gesteuerten Algorithmus antimikrobiell behandelt wurden, wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant kürzer mit Antibiotika behandelt (14,3 Tage vs 11,6 Tage). Die 28-Tage bzw. 60-Tage Sterblichkeit waren dabei vergleichbar.

Fokussanierung

Die – wann immer mögliche – vollständige Sanierung der septischen Infektionsquelle (Tab. 4.1.11.2.2) ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks, da eine unzureichende Fokussanierung mit einer erhöhten Letalität verbunden ist.¹² Für verschiedene Infektionen mit einem potentiell chirurgisch zu sanierendem Fokus konnte gezeigt werden, dass die Zeitdauer zwischen Auftreten der septischen Symptomatik und der Einleitung suffizienter Maßnahmen zur Beherrschung des septischen Fokus maßgeblich die Prognose des Patienten bestimmt.

Antimikrobielle Therapie

Zur antimikrobiellen Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis liegen keine Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten, kontrollierten Therapiestudien vor. Grund hierfür ist, dass diese Patienten aufgrund der hohen Letalität in den Zulassungsstudien neuer antimikrobieller Substanzen bisher ausgeschlossen wurden. Wichtige Fragen zur Sepsistherapie können daher leider bisher nicht beantwortet werden.

In den Statistiken internationaler Surveillancesysteme werden als potentielle nosokomiale Sepsisquellen vor allem Katheter- und Wundinfektionen, Urogenitalinfektionen und Pneumonien aufgeführt.¹³ Mit einer substanziellen Steigerung der Letalität sind allerdings im Wesentlichen die pneumonische

und abdominale Sepsis assoziiert,¹ da diese Infektionen häufiger mit Organdysfunktionen und damit schweren Verläufen der Sepsis einhergehen. Die Bedeutung des Infektionsortes für die Prognose und die Einschätzung der Erregerepidemiologie müssen bei der Planung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden. Die infektionsepidemiologische Variabilität ist allerdings hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen desselben Hauses kann es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und Resistenzen geben. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Station eines Krankenhauses einzeln erfasst und in regelmäßigen Abständen kommuniziert werden.

Der wesentliche Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit an Sepsis stellt die initial inadäquate Antibiotikatherapie dar. Daten aus einer Studie von Patienten mit *Pseudomonas*-Bakteriämie zeigten, dass knapp 25% initial mit einem nicht-*Pseudomonas*-wirksamen Antibiotikum behandelt worden waren. Die Sterblichkeit dieser Patienten war doppelt so hoch, wie bei den adäquat behandelten Patienten.²

„Adäquate Therapie“ meint jedoch nicht nur die Wahl des richtigen Antibiotikums, sondern bezieht sich auch auf die schnellstmögliche Einleitung der Therapie. Eine kürzlich publizierte retrospektive Observationsstudie von Kumar und Mitarbeitern hat den Einfluss einer verspäteten Initiierung einer antimikrobiellen Therapie bei 2.154 Patienten mit septischem Schock untersucht.¹⁴ Die Sterblichkeit nahm mit jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikagabe um ca. 7% zu. Sogar innerhalb der ersten Stunde war ein Unterschied nachweisbar: von den Patienten, welche innerhalb der ersten 30 Minuten behandelt worden waren, überlebten 82,7%, von solchen, die in den zweiten 30 Minuten der „golden hour“ behandelt worden waren, dagegen nur 77,2%.

Die Notwendigkeit einer schnellen Therapieeinleitung zwingt generell zu einer initial breiten antibiotischen Therapie, da ein zuverlässiges mikrobiologisches Ergebnis frühestens nach 24–48 Stunden vorliegt. Es kommen hier in Anbetracht der Resistenzsituation am ehesten folgende Substanzen in Frage: Piperacillin/Tazobactam, *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) oder *Pseudomonas*-wirksame Carbapeneme (Meropenem, Doripenem, Imipenem).

In einer jüngst durchgeführten repräsentativen Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) gelang nur bei 55% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ein mikrobiologischer Erregernachweis.⁴ Diagnostische Maßnahmen dürfen daher bei Patienten mit schweren Infektionen nicht zu einer Verzögerung der Therapieeinleitung führen. Eine weitergehende mikrobiologische Diagnostik – mit Ausnahme der Abnahme von zwei Blutkulturpärchen – ist initial in der Regel nicht möglich.

Mono- versus Kombinationstherapie

Die Frage, inwieweit die in allen Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie von β -Lactamen und Aminoglykosiden einer Monotherapie überlegen ist, ist umstritten. Die Kombination hat in vitro synergistische Effekte, von einer Kombinationstherapie verspricht man sich eine niedrigere Resistenzrate. Ein besseres Behandlungsergebnis konnte nicht demonstriert werden.^{15,16} Dagegen war die Komplikationsrate (akutes Nierenversagen) signifikant erhöht bei Kombinationstherapie. Viele Zentren bevorzugen heute aufgrund der inkonsistenten und inkonklusiven Daten bei fehlenden Alternativen eine kurzzeitige Kombinationstherapie, bei der die Toxizitätsrisiken minimiert sind.

Über die Kombination von β -Lactamen und Fluorchinolonen liegen erste Ergebnisse vor. In einer kürzlich publizierten, multizentrischen, randomisierten Studie zum Stellenwert einer antibiotischen Monotherapie mit Meropenem versus einer Kombinationstherapie mit Meropenem und Ciprofloxacin bei Patienten mit Ventilator-assoziiertes Pneumonie konnte kein Vorteil der Kombinationstherapie aufgezeigt werden.¹⁷ Dieses könnte jedoch auf die bei Ciprofloxacin ausgeprägte Resistenzsituation und die Schwäche im Gram-positiven Bereich zurückzuführen sein. SepNet führt seit November 2007 eine randomisierte, kontrollierte Studie bei 600 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock durch, um die Effektivität einer Kombinationstherapie bestehend aus Meropenem und Moxifloxacin gegenüber einer Monotherapie mit Meropenem zu überprüfen.¹⁸

Bezüglich der Notwendigkeit einer initialen, empirischen Kombinationstherapie mit einem MRSA-wirksamen Medikament gibt es keine evidenzbasierte Regel. Vielfach ist Konsens, dass bei Erwartung einer MRSA-Infektionswahrscheinlichkeit von 20% oder mehr eine bereits initiale Behandlung mit einem MRSA-wirksamen Antibiotikum notwendig ist. Es muss berücksichtigt werden, dass eine Monotherapie mit Glykopeptiden bei allen Gewebsinfektionen (Pneumonie, schwere Haut- und Weichteilinfektion, Osteomyelitis) nur eingeschränkt wirksam sein kann, da Glykopeptide aufgrund ihrer Molekülgröße schlecht gewebspentabel sind und die

Erreger-Eradikation aufgrund der langsamen Bakterizidie unzureichend ist.

Zusammenfassung

Trotz einer Vielzahl verbesserter supportiver und adjunktiver Therapiemaßnahmen hat sich an der hohen Letalität und Morbidität der schweren Sepsis und dem septischen Schock innerhalb der letzten 20 Jahre wenig geändert. Grund hierfür sind vor allem Defizite in der frühzeitigen Diagnose, der – wann immer möglichen – chirurgischen Herdsanierung und/oder der antibiotischen Therapie des Infektionsfokus. Die Blutkultur ist das wichtigste mikrobiologische Untersuchungsverfahren in der Intensivmedizin. Kenntnis des Erregers und seiner Empfindlichkeit gegenüber Antiinfektiva erlaubt eine gezielte antimikrobielle Therapie und stellt die Weichen für weitere diagnostische Maßnahmen. Dies verbessert nicht nur die Prognose und senkt die Letalität, sondern verkürzt auch die Liegedauer und vermeidet antimikrobielle Übertherapie. Für die empirische Therapiephase gilt die Maxime einer breiten, hochdosierten, frühzeitig applizierten Initialtherapie. Hinsichtlich Therapiedauer müssen klinische und können Biomarker zur Entscheidungsfindung herangezogen werden, wobei eine – mit Ausnahmen – auf 7–10 Tagen begrenzte Therapiedauer in der Regel nicht überschritten werden braucht. Einer engen Zusammenarbeit von Infektiologen und Mikrobiologen in der Praxis kommt in Anbetracht der bisher fehlenden wissenschaftlich-therapeutischen Fortschritte bei der schweren Sepsis eine besondere Bedeutung zu.

Tab. 4.1.11.2.3: Chirurgische und interventionelle Maßnahmen zur Fokussanierung

Entfernung von Implantaten (Katheter, Gefäßprothesen, Osteosynthesematerial, Gelenkersatz)

Inzision bzw. CT-gestützte Drainage von Abszessen

Wunderöffnung und Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie

Behandlung von Peritonitis, Anastomoseninsuffizienz und Ileus durch Peritoneallavage, Drainage oder Enterostomie

Hinsichtlich der Wertigkeit differenter Spülverfahren bei der Behandlung der Peritonitis zeigt die derzeitige Studienlage keine Vorteile für ein bestimmtes Verfahren³³.

▷ F.M. Brunkhorst, T. Welte
Reviewer: W.V. Kern

- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18.
- Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1306-11.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
- Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, et al. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 3a und 3b. Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, 2 edn. München-Jena; 2007.
- Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 3a und 3b. Blutkulturdiagnostik Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen [http://www.dgho-infektionen.de/agih/content/e2735/e15963/e15977/index_ger.html].

6. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.
7. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;5:35-53.
8. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.
9. Spitalnic SJ, Woolard RH, Mermel LA. The significance of changing needles when inoculating blood cultures: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1103-6.
10. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
11. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
12. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004;188:212-20.
13. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004 [<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/2004NNISreport.pdf>, last accessed on 03 February 2010]
14. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
15. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.
16. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.
17. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
18. Comparison of Two Antibiotic Regimen (Meropenem Versus Meropenem+Moxifloxacin) in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock (MaxSep) [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00534287?view=results>, last accessed on 03 February 2010].

4.1.11.3 Häufigkeit und Erreger der Neugeborenensepsis bei Hochrisikopatienten

Hintergrund

Bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500g werden die höchsten Raten und die höchste Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen in der Pädiatrie beschrieben. Infektionen, die sich erstmals mehr als 72 Stunden nach der Geburt manifestieren, werden als „nosokomiale“ Infektionen (NI) bezeichnet^{3–7} oder auch „late-onset“-Infektion. Blutstrombahninfektionen (BSI oder „late onset Sepsis“, LOS) machen dabei mit Abstand den größten Anteil aus.^{1,2,8,9} LOS erhöhen die Gesamtsterblichkeit des Neugeborenen erheblich.⁸

Ein Neugeborenes wird als solches bis zum 29. Lebenstag bezeichnet. Es handelt sich um ein Frühgeborenes, wenn das Gestationsalter bei Geburt – gerechnet vom ersten Tag der letzten normalen Regelblutung – kleiner ist als 37 vollendete Wochen (<259 Tage). Je nach Geburtsgewicht werden desweiteren unterschieden:

- <2.500 g: untergewichtige Neugeborene (*low birth weight*, LBW), 5–15% der Lebendgeborenen
- 1.000–1.499 g: sehr untergewichtige Neugeborene (VLBW), 0,8–1,5% aller Lebendgeborenen
- <1.000 g: extrem untergewichtige Neugeborene (ELBW), 0,3–0,6% aller Lebendgeborenen

Ausgehend von den Zahlen aus der Periode 1991–2003 kann man in Deutschland mit ~65.000 Frühgeborenen, darunter ~8.500 untergewichtigen Frühgeborenen, rechnen.¹⁰

Risikofaktoren

In multivariater Analyse gesicherte, unabhängige Risikofaktoren für LOS bei Frühgeborenen sind:

- Geburtsgewicht < 1.500 g (noch ausgeprägter: < 1.000 g),^{11–13}
- Niedriges Gestationsalter,^{14,15}
- Dauer der parenteralen Ernährung,^{12–15}
- Chirurgisch implantierter Venenkatheter,¹⁴

- Kolonisation der Kathetereintrittsstelle,¹²
- Manipulation der Kathetereintrittsstelle ohne lokale Desinfektion,¹²
- Kolonisation des Katheterhubs (peripher inserierte zentrale Venenkatheter; PICC) und Manipulationen am Katheterhub, die eine Diskonnektion erfordern, selbst wenn lokal desinfiziert wird,^{12,16}
- Blutentnahme aus dem PICC,^{12,16}
- Liegedauer des zentralen Venenkatheters,^{13,17}
- peripherer Arterienkatheter,¹⁴
- invasive Beatmung und Beatmungsdauer,^{14,17}
- Verweildauer auf der NIPS.¹⁷

Risikofaktoren speziell für eine Gram-negative LOS¹⁸ sind Liegedauer des zentralen Venenkatheters > 10 Tage, CPAP über einen nasalen Tubus und gastrointestinale Erkrankung.

Protektiv wirkte sich die höhere Verfügbarkeit (höhere mittlere Arbeitszeit pro Tag) von qualifizierten Neonatologiepflegern aus (Risikoreduktion um bis zu 79%).¹³

Daten aus dem NEO-KISS-Modul

Repräsentativ und wegweisend für deutsche neonatologische Behandlungszentren sind die Ergebnisse der prospektiven NEO-KISS-Surveillance;^{3,5,7,42} die aktuellen Referenzdaten werden im Internet publiziert (www.nrz-hygiene.de). NEO-KISS erfasst Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g, die einer intensivmedizinischen Überwachung oder Therapie bedürfen. Im Zeitraum 2000–2008 haben 199 neonatologische Intensivpflegeabteilungen an NEO-KISS teilgenommen. Daten von mehr als 20.000 untergewichtigen Frühgeborenen wurden analysiert. Bei 2.281 dieser Patienten (9,9%) wurde mindestens eine Sepsis mit Erregernachweis (= Ereignis) dokumentiert [ein Ereignis bei n=2.155 (9,4%), zwei bei n=113 (0,5%) drei bei n=13 (0,1%), insgesamt 2.420 Ereignisse]. Dabei steigt die Infektionsrate je kleiner das Geburtsgewicht ist (Tabelle 4.1.11.3.1). In der neonatologischen Intensivmedizin werden zwei Drittel aller Sepsisepisoden mit Erregernachweis bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.000 g (ELBW) beobachtet. Tabelle 4.1.11.3.2 zeigt das Erregerspektrum. Es dominieren Koagulase-negative Staphylokokken.

Tab. 4.1.11.3.1: Inzidenz der Sepsis mit Erregernachweis bei sehr oder extrem untergewichtigen Neugeborenen (Quelle: NEO-KISS 2000–2008)

Geburtsgewicht	n	Zahl der Patienten mit mindestens einer Sepsis	Anteil (%)
< 500 g	492	125	20,3
500–999 g	7.416	1.386	15,7
1.000–1.499 g	12.758	770	5,7
Gesamt	20.666	2.281	9,9

Tab. 4.1.11.3.2: Erreger der Sepsis bei den im NEO-KISS-Modul erfassten untergewichtigen Neugeborenen

Geburtsgewicht (g)	Häufigkeit (pro 100 Patienten)			
	<500	500–999	1000–1499	Gesamt
Gram-positiv	19,0	12,2	4,4	7,8
CoNS (Koagulase-negative Staphylokokken)	15,1	9,7	3,3	6,1
- davon ausschließlich CoNS	13,8	9,2	3,2	5,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,1	1,3	0,7	1,0
Enterokokken	2,4	1,0	0,3	0,6
Gram-negativ	3,4	3,8	1,2	2,3
<i>Enterobacter</i> spp.	1,1	1,2	0,3	0,7
<i>Escherichia coli</i>	0,3	1,0	0,3	0,6
<i>Klebsiella</i> spp.	0,6	0,8	0,3	0,5
<i>Serratia</i> spp.	0,5	0,2	0,1	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,3	0,2	0,0	0,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,2	0,2	0,0	0,1
Pilze	2,1	0,9	0,1	0,4
<i>Candida</i> spp.	1,5	0,7	0,1	0,3
- davon ausschließlich <i>Candida</i> spp.	1,1	0,6	0,0	0,3

Katheter-assoziierte Sepsis

Im NEO-KISS Modul wird zusätzlich erfasst, ob die Sepsis mit einem zentralen (ZVK) oder peripheren (PVK) Gefäßkatheter ‚assoziiert‘ ist. Dies bedeutet nicht, dass es sich um eine gesicherte Katheterinfektion handelt, sondern dass der Erregernachweis in der Blutkultur bei einem Patienten mit ZVK oder mit PVK erfolgte. Dies war in der Gesamtpopulation bei 86% der Fall (ZVK-assoziiert 48%; PVK-assoziiert 38%). Parallel zu den unterschiedlichen Anwendungsraten beträgt der ZVK-assoziierte Anteil aller BSI bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <500 g 71% und bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1.000–1.499 g 32%. Wird die Zahl der Katheter-assoziierten BSI auf die Katheteranwendungstage bezogen, lässt sich die Inzidenzdichte (Infektionen pro 1.000 Anwendungstage) errechnen (siehe hierzu www.nrz-hygiene.de).

Anteil der mit Antibiotika behandelten Frühgeborenen

Bis zu 90% aller untergewichtigen Neugeborenen werden während des stationären Aufenthaltes mindestens einmal mit einer breit wirksamen antibakteriellen Kombinationstherapie behandelt.^{1,2,9,19,20} Nach den aktuellen NEO-KISS-Daten⁷ liegt die Anwendungsrate für Antibiotika bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 500–999 g bei 39 und bei einem Geburtsgewicht 1.000–1.499 g bei 26 Tagen pro 100 Patiententage. Wegen des potentiell foudroyanten Verlaufes sind Neonatologen häufig gezwungen, eine antibiotische Therapie zu beginnen, obwohl die klinischen Zeichen für eine Infektion noch unspezifisch sind. Im klinischen Alltag werden viele Frühgeborene antibiotisch behandelt, die retrospektiv wahrscheinlich keiner solchen Therapie bedurft hätten. Hinzu kommt die letztlich nicht ausreichende Sensitivität laborchemischer Parameter^{9,21–24} und die vermutlich geringe Ausbeute der Blutkulturdiagnostik in dieser Patientenpopulation.^{1, 2, 25, 26} Nur bei der Hälfte aller Episoden konnte eine Infektion als Ursache der klinischen Verschlechterung gesichert werden.^{27,28}

Einige Kinder mit komplizierten Verläufen erhalten bei anhaltendem oder wiederkehrendem Infektionsverdacht oder bei

unzureichendem Ansprechen unterschiedliche Behandlungen z.B. mit Glykopeptiden (meist Vancomycin)²⁹ und Cephalosporinen der Gruppe 3b (Ceftazidim) oder 4 (Cefepim) bis zum Carbapenem (meist Meropenem). In Einzelfällen oder zur Behandlung von Ausbrüchen kommen Reserveantibiotika zum Einsatz, wie etwa Piperacillin/Tazobactam^{30–32}, Ciprofloxacin^{33–35} oder Linezolid.^{36,37} In Bezug auf den gesamten Verbrauch von Glykopeptiden entfällt in pädiatrischen Behandlungszentren ca. ein Drittel auf die neonatologische Intensivstation (27% bei³⁸). Bei der überwiegenden Mehrzahl der so behandelten Episoden (84% bei³⁸) wird Vancomycin empirisch ohne den Nachweis eines Methicillin-resistenten Erregers in der Blutkultur eingesetzt.^{39,40} Aufgrund der hohen Anwendungsrate breit wirksamer Antibiotika bei Frühgeborenen < 1.500 g Geburtsgewicht ist der Selektionsdruck für Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen besonders hoch.⁴¹

Daten aus dem Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)

Das GNN wurde zur ständigen Weiterentwicklung der Versorgungsqualität und zur multizentrischen Durchführung von Interventionsstudien in der neonatologischen Intensivmedizin gegründet. In einer Surveillance-Studie mit 16 Studienzentren bis 12/2008, die von Prof. Dr. Wolfgang Göpel aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein koordiniert wurde, kamen die im Vermont Oxford Network⁴³ vorgegebenen Qualitätssicherungs- und Surveillance-Strategien zur Anwendung. Insgesamt liegen aus diesem Projekt Daten von 2.433 VLBW-Frühgeborenen vor. Die Erfassung der klinischen Komplikation Sepsis fokussiert in diesem Erfassungssystem auf die Kombination aus klinischen Sepsiszeichen mit einem positiven Erregernachweis in der Blutkultur.

Insgesamt wurde bei 348 von 2433 VLBW-Frühgeborenen (14,3%) eine klinische Sepsis mit positiver Blutkultur dokumentiert. Davon traten 17,5% (n=61) als „Early-onset“-Sepsis

Tab. 4.1.11.3.3: Inzidenz der LOS mit Erregernachweis bei sehr oder extrem untergewichtigen Neugeborenen (Quelle: GNN Surveillanceprojekt)

Geburtsgewicht	n	Zahl der Patienten mit mindestens einer Sepsis	Anteil (%)
<500 g	73	27	37,0
500–999 g	934	217	23,2
1.000–1499 g	1.397	111	7,9
Gesamt	2.404	355	14,8

in den ersten 72 Lebensstunden auf, darunter die meisten (51/61) bereits in den ersten 24 Stunden. Die Mehrzahl der 287 „Late-onset“-Sepsisfälle trat zwischen dem 7. und dem 15. Lebenstag (63% aller LOS). Wie im NEO-KISS-Modul war die Inzidenz abhängig vom Geburtsgewicht (Tabelle 4.1.11.3.3), und die weitaus häufigsten Erreger waren Koagulase-negative Staphylokokken (Tabelle 4.1.11.3.4).

Tab. 4.1.11.3.4: Erreger der LOS der Sepsis bei den im Deutschen Frühgeborenen Netzwerk GNN erfassten untergewichtigen Neugeborenen (nur erste Episoden)

Erreger	Anzahl	Anteil (%)
Gram-positiv		
CoNS	141	49,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	38	13,2
Enterokokken	16	5,6
Gruppe-B-Streptokokken	7	2,4
Andere Steptokokken	3	1
Gram-negativ		
<i>Klebsiella</i> spp.	20	7
<i>Escherichia coli</i>	17	5,9
<i>Enterobacter</i> spp.	13	4,5
<i>Serratia</i> spp.	2	0,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	0,3
<i>Proteus</i> spp.	1	0,3
<i>Candida</i> spp.	7	2,4

Die zentrumsbezogene Inzidenz der LOS innerhalb des Netzwerkes zeigte eine erhebliche Variabilität zwischen 4% und 24% aller hier erfassten VLBW-Frühgeborenen.

Am 1. Januar 2009 hat das neu formierte Deutsche Frühgeborenen-Netzwerk (www.vlbw.de) seine Arbeit aufgenommen. Der Forschungsverbund, zu dem bislang 35 Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet zählen, wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Gegründet wurde das Netzwerk auf Initiative von Prof. Dr. Wolfgang Göpel aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein. Über einen Zeitraum von sechs Jahren soll anhand der Daten von 20.000 Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1.500 g ermittelt werden, welche Faktoren sich günstig auf die langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen auswirken. Die Effekte von therapeutischen Maßnahmen sollen ebenso untersucht werden wie die Bedeutung von sozialen Faktoren und genetischen Dispositionen.

Monozentrische Daten zur Erregerverteilung bei BSI

In Tabelle 4.1.11.3.5 ist die Verteilung der Erreger aus 1.610 Blutkulturen von Patienten der neonatologischen Intensivpflegestationen am Universitätsklinikum Bonn zusammengestellt. Auch hier sind Koagulase-negative Staphylokokken häufigste Erreger. Die MRSA-Rate war niedrig. Unter den isolierten Enterobacteriaceae waren bislang keine Isolate, die β -Lactamasen mit erweitertem Wirkspektrum produzierten (ESBL-Bildner).

Tab. 4.1.11.3.5: Erreger in 1.610 Blutkulturen von Patienten der neonatologischen Intensivstationen der Universitätsklinik Bonn 1/2004 bis 9/2009; Positivrate 10,4%

Erreger (n=168)	Anzahl	Anteil (%)
Gram-positiv		
Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) - davon Methicillin-resistent (MRSE) 88%	92	54,8
<i>Staphylococcus aureus</i> - davon Methicillin-resistent (MRSA) 5%	19	10,4
<i>Micrococcus</i> species	1	0,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3,0
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,2
vergrünende Streptokokken	2	1,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	1,8
Gram-negativ		
<i>Enterobacter cloacae</i> - davon resistent gegen Piperacillin/ Tazobactam 11 % - davon resistent gegen Cefotaxim 67 % - davon resistent gegen Ceftazidim 61 %	18	10,7
<i>Escherichia coli</i> - davon resistent gegen Ampicillin/ Sulbactam 50 % - davon resistent gegen Piperacillin/ Tazobactam 0 % - davon resistent gegen Cefotaxim 0 %	6	3,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1,8
<i>Serratia marcescens</i>	3	1,8
<i>Escherichia hermannii</i>	2	1,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,6
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,6
<i>Bacillus cereus</i>	1	0,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,6
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,6
<i>Hafnia alvei</i>	1	0,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,6
<i>Candida</i> spp.	0	0

Fazit

Die vorgestellten Daten bestätigen die hohe Inzidenz der nosokomialen „Late-onset“-Sepsis (LOS) bei untergewichtigen Frühgeborenen und zeigen die Bedeutung von Koagulase-negativen Staphylokokken bei dieser Erkrankung. Die derzeitige Datenbasis in Bezug auf die Antibiotikaresistenzsituation bei den bakteriellen Erregern der LOS in deutschen neonatologischen Intensivpflegeeinheiten ist unvollständig; wichtige Fragen bleiben bislang unbeantwortet. Dazu gehören auch Fragen nach der Korrelation zwischen Inzidenz der LOS durch Erreger mit speziellen Resistenzen und Antibiotikaregime für „Early-onset“-Sepsis bzw. LOS. Die Bedeutung von Multiresistenz auf Letalität, Dauer der Intensivpflegebehandlung, Inzidenz der chronischen Lungenerkrankung und schweren intraventrikulären Hämorrhagie oder anderer zentralnervöser Komplikationen bleibt ebenfalls unklar. Eine Erweiterung der bestehenden multizentrischen Surveillance-Systeme in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut und den pädiatrischen Fachgesellschaften (GNPI und DGPI) um Erfassungsmodule zur In-vitro-Resistenz der häufigsten bakteriellen Infektionserreger der LOS könnte hier Abhilfe schaffen.

▷ A. Simon, A. Müller, J. Prusseit, C. Härtel,
W. Göpel, F. Schwab, P. Gastmeier, C. Geffers
Reviewer: P. Henneke

- Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:25-32.
- Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr Drugs* 2003;5:723-40.
- Gastmeier P, Geffers C, Schwab F, Fitzner J, et al. Development of a surveillance system for nosocomial infections: the component for neonatal intensive care units in Germany. *J Hosp Infect* 2004;57:126-31.
- Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pittet D. Healthcare-associated infections in neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:228-34.
- Gastmeier P, Hentschel J, de Veer I, Obladen M, et al. Device-associated nosocomial infection surveillance in neonatal intensive care using specified criteria for neonates. *J Hosp Infect* 1998;38:51-60.
- Hentschel J, de Veer I, Gastmeier P, Ruden H, et al. Neonatal nosocomial infection surveillance: incidences by site and a cluster of necrotizing enterocolitis. *Infection* 1999;27:234-8.
- Geffers C. Aktuelle Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS): Surveillance nosokomialer Infektionen in Intensivstationen. *Epidemiologisches Bulletin* 2004;41:349-51.
- Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:593-8.
- Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:1265-303.
- van der Zwet WC, Kaiser AM, van Elburg RM, Berkhof J, et al. Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect* 2005;61:300-11.
- Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, et al. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 2001;48:20-6.
- Cimiotti JP, Haas J, Saiman L, Larson EL. Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:832-6.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- Aziz K, McMillan DD, Andrews W, Pendray M, et al. Variations in rates of nosocomial infection among Canadian neonatal intensive care units may be practice-related. *BMC Pediatr* 2005;5:22.
- Mahieu LM, De Dooy JJ, De Muynck AO, Van Melckebeke G, et al. Microbiology and risk factors for catheter exit-site and -hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:357-62.
- Couto RC, Pedrosa TM, Tofani Cde P, Pedrosa ER. Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:571-5.
- Graham PL, 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:113-7.
- Jarvis WR. Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial use practices. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:30-40.
- Kubin CJ. Antimicrobial control programs. *Semin Perinatol* 2002;26:379-86.
- Malik A, Hui CP, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:511-6.
- Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-71.
- Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447-53.
- Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 2001;90:1025-32.
- Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:381-5.
- Jawaheer G, Neal TJ, Shaw NJ. Blood culture volume and detection of coagulase negative staphylococcal septicaemia in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:57-8.
- Clark R, Powers R, White R, Bloom B, et al. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol* 2004;24:446-53.
- Clark R, Powers R, White R, Bloom B, et al. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *J Perinatol* 2004;24:382-8.
- Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, et al. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:766-73.
- Berger A, Kretzer V, Apfalter P, Rohrmeister K, et al. Safety evaluation of piperacillin/tazobactam in very low birth weight infants. *J Chemother* 2004;16:166-71.
- Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S, Bardenstein R, et al. Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2003;92:1205-7.
- Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998;15:47-51.

33. Chotigeat U, Khorana M, Waranawat N. Successful treatment of late onset infection due to multi-drug resistant *Acinetobacter Lwoffii* in a low birth weight neonate using ciprofloxacin. *J Med Assoc Thai* 2001;84:910-3.
34. Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:346-9.
35. Toraman ZA, Yakupogullari Y. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and ciprofloxacin use in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2003;54:164-5.
36. Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BI. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1101-3.
37. Klingkowski U, Huth RG, Habermehl P, Knuf M. Linezolid in two premature babies with necrotizing enterocolitis and infection with vancomycin-resistant enterococcus. *Klin Padiatr* 2004;216:21-3.
38. Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM, 2nd, Levine GL, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics* 2003;112:104-11.
39. Karłowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-90.
40. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Fleer A. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates. *Pediatrics* 1999;103:E29.
41. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:231-6.
42. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect* 2008;68:214-21.
43. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2001;107:14-22.

4.1.11.4 Harnwegsinfektionen und Antibiotikaresistenz

Harnwegsinfektionen (HWI) gehören zu den häufigsten Gründen, warum Erwachsene den Arzt aufsuchen. Etwa 20–30% aller Frauen im Alter von 20–40 Jahren erleiden eine unkomplizierte Zystitis,¹ von denen ein beträchtlicher Anteil rezidivierend auftritt. HWI stellen ebenfalls die häufigsten nosokomialen Infektionen dar.² Nosokomiale HWI sind fast ausschließlich komplizierte HWI mit einem breiten Erregerspektrum.

Bei komplizierten HWI muss eine empirische Therapie dann begonnen werden, wenn die Gefahr der Urosepsis droht, bei schwerer Infektion und schlechtem Allgemeinzustand oder aufgrund der unangenehmen Symptomatik. Für eine rationale empirische Therapie ist es notwendig, das bakterielle Spektrum und die Antibiotikaresistenz der Erreger zu beachten.

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

In der ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis)-Studie wurden im Zeitraum von September 2003 bis Juni 2006 in Deutschland 412 Patientinnen mit Symptomen einer unkomplizierten Zystitis in die Studie aufgenommen.³ Bei 310 dieser Patientinnen konnten insgesamt 317 Isolate angezüchtet werden. Der häufigste Erreger war *Escherichia coli* (77%), gefolgt von *Proteus mirabilis* (5%).

Die Empfindlichkeitstestung erfolgte in einem zentralen Referenzlabor nach den CLSI-Vorgaben.⁴ Die Ergebnisse von *E. coli* und der weiteren isolierten Erreger aus Deutschland sind im Vergleich zu den internationalen Daten⁵ der ARESC Studie in Tabelle 4.1.11.4.1 dargestellt. In Deutschland isolierte *E.-coli*-Stämme zeigen die geringste Resistenz und höchste Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin, gefolgt von Mecillinam, Nitrofurantoin und Ciprofloxacin. Die niedrigste Empfindlichkeit wurde gegenüber Ampicillin mit 59% festgestellt. Die Resistenzraten für das gesamte Erregerspektrum werden in Tabelle 4.1.11.4.1 dargestellt.

Bei der unkomplizierten Zystitis wird in der Regel oft ohne vorherige Urinkultur eine empirische Kurzzeittherapie durchgeführt. Die Ergebnisse der ARESC-Studie können eine direkte Bedeutung für die Empfehlungen zur Therapie unkomplizierter HWI in Deutschland haben. Aufgrund der günstigen Resistenzsituation können Fosfomycin oder Nitrofurantoin als empirische Antibiotikatherapie bei der unkomplizierten Zystitis bei Frauen eingesetzt werden. Fluorchinolone sollten wegen der zunehmenden Resistenzselektion nicht mehr als Mittel der ersten Wahl gelten. Der Anteil der Erst-Schritt-Resistenzmutationen, phänotypisch charakterisiert durch Resistenz gegenüber Nalidixinsäure, lag in Deutschland bereits bei 9% der Isolate (Tabelle 4.1.11.4.1). Cotrimoxazol (und dies gilt auch für Trimethoprim) sollte aufgrund der hohen Resistenzrate (26%) nicht mehr zur empirischen Therapie herangezogen werden, es sei denn, es liegen lokal valide Untersuchungsergebnisse vor, die eine Resistenzrate von unter 20% belegen.

Tab. 4.1.11.4.1: ARESC Studie: Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung von *E. coli*, sowie dem gesamten Erregerspektrum bei unkomplizierter Zystitis von Patientinnen in Deutschland im Vergleich zur Gesamtstudie.³ Angegeben sind die jeweiligen Resistenzraten. (Quelle: ARESC Studie, Daten von 2003–2006)

	<i>E. coli</i> (% resistent)		Gesamtes Erregerspektrum (% resistent)	
	Deutschland	Gesamtstudie	Deutschland	Gesamtstudie
Ampicillin	35	48*	38	51*
Cotrimoxazol	26	29	26	29
Nalidixinsäure	9	19*	9	18*
Ciprofloxacin	5	9*	7	9*
Nitrofurantoin	5	2	5	5
Amoxicillin/Clavulansäure	1	4*	3	5*
Mecillinam	1	3	1	3
Fosfomycin	1	1	1	1
Cefuroxim	<0,5	2*	2	3

*=signifikante Unterschiede

Bei der empirischen Therapie der unkomplizierten Pyelonephritis kann von einem ähnlichen Erregerspektrum mit ähnlichen Resistenzraten ausgegangen werden. Hierfür kommen in Deutschland Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Cephalosporine der Gruppe 3 und geschützte Amino- bzw. Acylaminopenicilline in Kombination mit β -Lactamase-Hemmern (BLH) in Frage.

Nosokomiale Harnwegsinfektionen

Bei nosokomialen HWI ist das Erregerspektrum breit und kann sich von Zeit zu Zeit und von Klinik zu Klinik unterscheiden, so dass jede Klinik ihre eigene Erregerstatistik zeitnah verfügbar haben sollte.

Die GPIU (Global Prevalence on Infections in Urology)-Studie ist eine Ein-Tages-Prävalenzstudie einer fortlaufenden, multi-zentrischen, multinationalen Erfassung nosokomialer HWI in der Urologie. Die Studie wurde als Pan-European-Prevalence (PEP)-Studie im Jahre 2003 begonnen und wurde in den letzten Jahren weltweit durchgeführt.^{6,7} Bis 2008 wurden 1.862 Patienten mit nosokomialen Harnwegsinfektionen erfasst. Dies entspricht in etwa 10% der hospitalisierten, urologischen Patienten.

Das Erregerspektrum aus den Jahren 2003/4 ergab als häufigsten Erreger *E. coli* mit 31%, gefolgt von *Pseudomonas* spp.

mit 13%, *Enterococcus* spp. mit 10%, *Klebsiella* spp. mit 10%, *Enterobacter* spp. mit 6%, *Proteus* spp. mit 6%, Koagulase-negativen Staphylokokken mit 5%, und *Candida* spp. mit 4%. Bei einer ganzen Reihe dieser Infektionen dürfte es sich um katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen gehandelt haben.

Die Empfindlichkeitstestung erfolgte in den lokalen mikrobiologischen Laboren. Eine Testung nach CLSI erfolgte in 69% der Labore, nach DIN (Deutsches Institut für Normung) in 25%. Die Resistenzdaten aus den Jahren 2003/4 von *E. coli* und aller isolierten Erreger aus Deutschland sind im Vergleich zu den internationalen Daten dargestellt (Tabelle 4.1.11.4.2).⁶

Bei allen getesteten Antibiotika ergaben sich in Bezug auf das gesamte Spektrum und meistens auch bei *E. coli* bereits erhebliche Resistenzraten. Die Vorauswertung des Jahres 2008 (noch nicht publiziert) ergab für *E. coli* bezogen auf alle Länder eine Zunahme der Resistenz, z.B. gegenüber Cefotaxim auf 15% und gegenüber Ciprofloxacin auf bereits 33%.

Die Resistenzraten gegen geschützte Aminopenicilline lag bei 27%. In Deutschland waren die entsprechenden Resistenzraten vergleichsweise niedriger, z.B. Cefotaxim 0% und Ciprofloxacin 14%. Resistenzen von *E. coli* gegenüber Carbapenemen wurden in der GPIU-Studie nicht berichtet. Demzufolge ist die Empfehlung eines Antibiotikums für die empirische Therapie schwerer nosokomialer HWI nur unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation sinnvoll.

Tab. 4.1.11.4.2: GPIU Studie: Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung von *E. coli* sowie dem gesamten Erregerspektrum bei urologischen stationären Patienten mit nosokomialen HWI in Deutschland im Vergleich zur Gesamtstudie.⁶ Angegeben sind die jeweiligen Resistenzraten. (Quelle: GPIU Studie, Daten von 2003/2004)

	<i>E. coli</i> (% resistent)		Gesamtes Erregerspektrum (% resistent)	
	Deutschland	Gesamtstudie	Deutschland	Gesamtstudie
Cotrimoxazol	21	39	22	48
Ciprofloxacin	14	33	28	42
Cefuroxim	6	20	26	36
Amoxicillin/Clavulansäure	0	27	17	39
Cefotaxim	0	15	19	35

Strategien der differenzierten Antibiotikatherapie

Es muss mehr als bisher beachtet werden, dass bei der asymptomatischen Bakteriurie (ASB) eine Antibiotikatherapie in der Regel nicht indiziert ist. Dies gilt insbesondere auch für katheter-assoziierte HWI. Eine ASB sollte nur in der Schwangerschaft und vor bewusst traumatisierenden Eingriffen innerhalb der Harnwege therapiert werden.

Bei der Therapie der unkomplizierten Zystitis geht es im Wesentlichen darum, die klinischen Symptome rascher zum Abklingen zu bringen. Dafür sollte eine kurzzeitige Therapie mit einem dafür geeigneten oralen Antibiotikum bevorzugt werden. Die dafür empfohlenen Antibiotika sollten eine geringe Resistenzrate (<20%) gegenüber den hier vorkommenden Uropathogenen aufweisen und möglichst nur für die Therapie der unkomplizierten Zystitis eingesetzt werden, wie dies bei Fosfomycin-Trometamol, Pivmecillinam (in Deutschland nicht verfügbar) oder Nitrofurantoin auch der Fall ist. Auf diese Weise kann hoffentlich der Anstieg der Resistenzraten gegenüber Antibiotika, die auch für schwere Infektionen eingesetzt werden, reduziert werden.

Bei der akuten unkomplizierten Pyelonephritis soll durch die antibiotische Therapie auch eine schwere Allgemeinerkrankung in der Folge verhindert werden. Deswegen soll eine wirksame empirische Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung einer Resistenzschwelle von 10% so früh wie möglich zum Einsatz kommen. Für die orale Therapie der unkomplizierten leichten und mittelschweren Pyelonephritis werden Fluorchinolone in hoher Dosierung empfohlen, da die klinische und bakteriologische Effektivität bei Fluorchinolonen in Studien gut dokumentiert war. Die ansteigende *E.-coli*-Resistenz gegenüber Fluorchinolonen bedarf jedoch einer sorgfältigen lokalen Beachtung. Alternativ kommen zur initialen parenteralen Therapie Cephalosporine der Gruppe 3, geschützte Amino- und Acylaminopenicilline und Aminoglykoside in Frage. Carbapeneme sollten trotz günstiger Resistenzsituation für diese Indikation nur in Ausnahmefällen erwogen werden.

Für die Therapie komplizierter HWI muss zunächst entschieden werden, ob die Empfindlichkeitstestung vor einer antibiotischen Therapie abgewartet werden kann, und dann testgerecht mit einem Antibiotikum behandelt wird, welches möglichst wenig Kollateralschäden verursacht. Dies sollte immer dann möglich sein, wenn durch die verzögerte Therapie dem Patienten keine negativen Folgeschäden entstehen und die Symptomatik keine sofortige Therapie erfordert.

Bei der Therapie einer komplizierten bzw. nosokomialen HWI würde eine frühzeitige Grobeinteilung der Erreger (z.B. durch Gram-Färbung, Oxidase-, Katalase- oder Koagulase-Testung) oft eine differenziertere kalkulierte Therapie ermöglichen. Je mehr Informationen über den wahrscheinlichen Erreger vorliegen, desto gezieltere Antibiotika stehen dem Arzt für die empirische Therapie zur Verfügung, wenn diese Informationen mit den Ergebnissen der lokalen Resistenzstatistik sorgfältig abgeglichen werden. Neben den bereits bei der

unkomplizierten Pyelonephritis aufgeführten Antibiotika kann hier der Einsatz von Carbapenemen zur initialen parenteralen Antibiotikatherapie insbesondere bei schweren Infektionen bzw. bei Urosepsis gelegentlich sinnvoll sein.

Fazit

Die Antibiotikaresistenz bei Erregern von Harnwegsinfektionen (HWI) in Deutschland ist zunehmend. Sowohl bei unkomplizierten, in der Regel ambulant erworbenen HWI, als auch bei nosokomialen, in der Regel komplizierten HWI ist dies der Fall. Die Datenlage hierfür ist jedoch spärlich. Neuere Daten finden sich für die unkomplizierten HWI in der ARESC-Studie und für die komplizierten, nosokomialen HWI in der GPIU-Studie.

Die ARESC-Studie hat für Deutschland gezeigt, dass Fosfomycin und Nitrofurantoin nach wie vor eine sehr gute In-vitro-Aktivität bei *E. coli* haben (Resistenz <10%), wohingegen Ampicillin und Cotrimoxazol (Trimethoprim) Resistenzraten >20% zeigen. Die GPIU-Studie zeigt erhebliche Resistenzraten für das gesamte Erregerspektrum nosokomialer HWI.

Die zunehmende Antibiotikaresistenz auch bei Uropathogenen muss veränderte Strategien nach sich ziehen, da aufgrund der Häufigkeit der HWI die gesamten Antibiotikaverschreibungen für diesen Bereich eine signifikante Auswirkung auf das gesamte Resistenzniveau haben dürften. Hierfür ist es wichtig möglichst solche Antibiotika einzusetzen, die für den jeweiligen Bereich wirksam und geeignet sind, aber ein möglichst geringes Potential zur Antibiotika-Resistenzselektion haben.

▷ F.M.E. Wagenlehner, W. Weidner, K.G. Naber
Reviewer: W.V. Kern

1. Kunin C. Detection, prevention and management of UTIs, 5th edition edn. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997.
2. Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, Hauer T, et al. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 1998;38:37-49.
3. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, et al. Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women: German results of the ARESC Study. *Urologe A* 2009.
4. (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (M100-S17). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania. In.;2007.
5. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
6. Johansen TE, Cek M, Naber KG, Stratchounski L, et al. Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28 Suppl 1:S91-107.
7. Bjerklund Johansen TE, Cek M, Naber K, Stratchounski L, et al. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol* 2007;51:1100-12.

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.² Ca. 17% der mit *H. pylori* Infizierten entwickeln eine gastroduodenale Ulkuserkrankung.⁶ 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 MALT-Lymphom (MALT = mucosa-associated lymphatic tissue).¹ Da sowohl *H. pylori*-assoziierte peptische Ulzera als auch low grade 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.² Als Erstlinientherapie wird eine Kombination aus einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol für mindestens 7 Tage empfohlen.² 79 bis 96% der Patienten können mit dieser Therapie erfolgreich behandelt werden.⁵ 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 die Entwicklung von Punktmutationen.⁸

Resistenzsituation

Zur Eradikationstherapie können Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin, Levofloxacin, Tetracyclin und Rifabutin in verschiedenen Kombinationen eingesetzt werden. Die Primärresistenzquote von *H. pylori* liegt in Deutschland für Metronidazol bei 32%, für Clarithromycin bei 11% und für Levofloxacin bei 18%. In immerhin 4% der nicht vorbehandelten Patienten

finden sich doppelresistente Stämme (Metronidazol & Clarithromycin) und in 1% dreifachresistente Isolate (Metronidazol & Clarithromycin & Levofloxacin) (Daten für Deutschland aus der „Third European Multi-centre Study on antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* 2008–2009“, Abb. 4.2.1.1). Diese Daten zur Primärresistenz stimmen mit den Ergebnissen unserer deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie ResiNet überein, die ein ähnliches Studiendesign wie die europäische Multicenter-Studie zeigt, aber bereits seit 2001 kontinuierlich Daten liefert (Abb. 4.2.1.1).

Bereits nach der ersten erfolglosen Eradikationstherapie steigen die Resistenzquoten auf 50% für Metronidazol, 58% für Clarithromycin und 30% für Metronidazol und Clarithromycin an. Nach mehr als einer erfolglosen Eradikationstherapie liegen die Resistenzquoten bei 82% für Metronidazol, bei 75% für Clarithromycin und bei 65% für Metronidazol und Clarithromycin (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance Studie ResiNet, Abb. 4.2.1.2). Resistenzen gegenüber Amoxicillin wurden in Deutschland bisher nicht beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Tetracyclin ist ebenfalls extrem selten. Bisher wurden drei Stämme mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin in Freiburg isoliert. Sie stammen alle von Patienten, die Tetracyclin aufgrund einer anderen bakteriellen Infektion, z.B. im Rahmen einer Aknetherapie bekommen haben.^{3,9} Die Resistenzquote für Rifampicin/Rifabutin ist ebenfalls sehr niedrig und liegt bei 1,4%.⁴

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Resistenzentwicklung der ResiNet-Isolate von nicht vorbehandelten Patienten, so fällt auf, dass die Metronidazol-Resistenz von 24% (2001/2002) auf 35% (2007/2008) angestiegen ist. Die Clarithromycin-Resistenz schwankt dagegen im selben Zeitraum zwischen 4% und 8%. Bezüglich der Chinolon-Resistenz ist ein leichter Anstieg von 14% (2001/2002) auf 17% (2007/2008) zu verzeichnen (Abb. 4.2.1.3). Nach den Vorgaben des Maastricht III Konsensus Reports ist aufgrund der ResiNet-Daten weiterhin eine Erstlinientherapie bestehend aus einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol zu empfehlen.⁷ Die ResiNet-Daten für 2009 sind aufgrund der geringen Fallzahl noch wenig aussagekräftig.

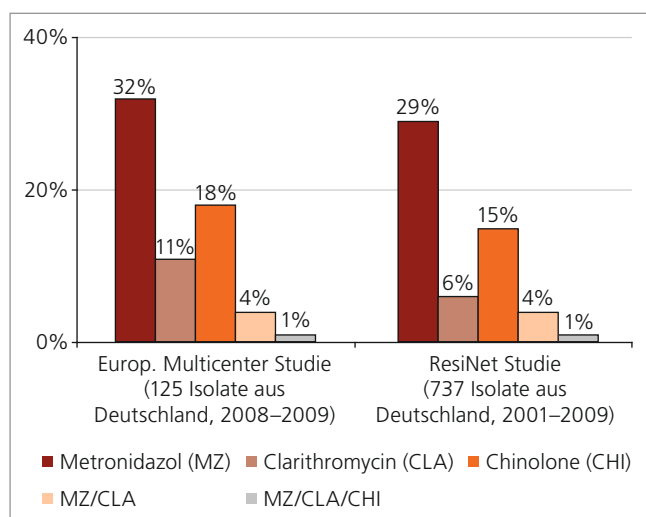


Abb. 4.2.1.1: Resistenzquoten von *H. pylori* bei nicht vorbehandelten Patienten in Deutschland

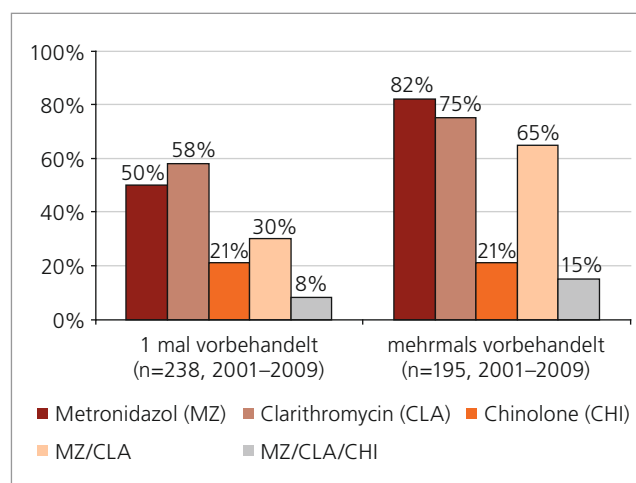


Abb. 4.2.1.2: Resistenzquoten von *H. pylori* in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie ResiNet)

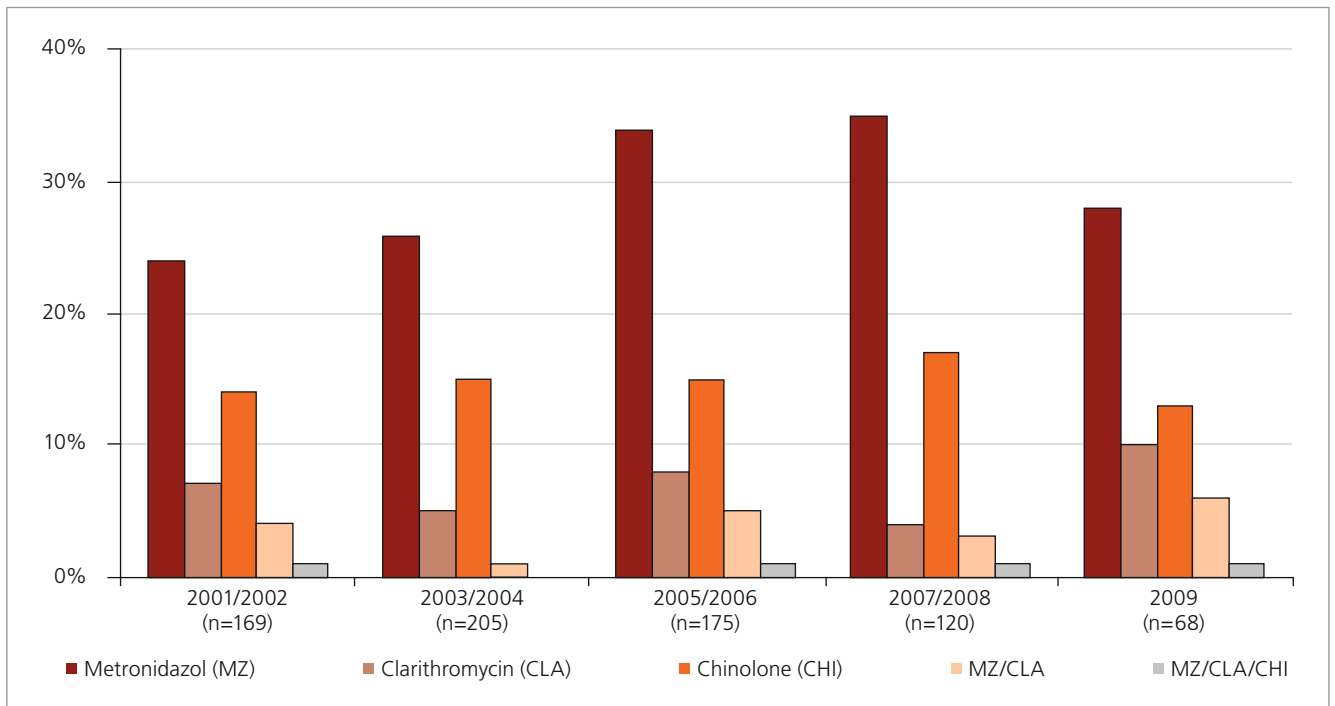


Abb. 4.2.1.3: Zeitliche Trends der Resistenzentwicklung von *H. pylori* (Daten aus der deutschlandweiten multizentrischen Surveillance-Studie ResiNet, nicht vorbehandelte Patienten)

Neben der phänotypischen Empfindlichkeitstestung können auch typische resistenzassoziierte Mutationen in bestimmten Genen von *H. pylori* nachgewiesen werden. So fanden sich bei der molekularen Charakterisierung multiresistenter *H. pylori*-Isolate typische, resistenzassoziierte Mutationen in den 23S rRNA- (Clarithromycin), 16S rRNA- (Tetracyclin) und *gyrA*- (Chinolone) Genen. Typische resistenzassoziierte Mutationen im *rpoB*-Gen (Rifampicin/Rifabutin) konnten bei Stämmen mit einer hohen minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Rifampicin (≥ 32 mg/l) gefunden werden. Stämme mit einer nur moderat erhöhten MHK (≤ 12 mg/l) zeigten keine Mutationen im *rpoB*-Gen, so dass weitere Mutationen außerhalb der untersuchten Fragmente oder auch andere bisher nicht beschriebene Mechanismen für eine Rifampicin-Resistenz verantwortlich sein könnten.⁹ Die molekularen Mechanismen der Metronidazol-Resistenz sind noch nicht abschließend geklärt, so dass hier nur die phänotypische Testung zur Verfügung steht.

Fazit

Aus den bisher erhobenen Befunden und durchgeführten Resistenzanalysen lässt sich folgendes ableiten:

- Nicht vorbehandelte Patienten können nach den Vorgaben der nationalen S3 Leitlinie und des Maastricht III Konsensus Reports ohne vorhergehende Empfindlichkeitstestung des Erregers mit den empfohlenen Erstlinienschemata therapiert werden.
- Vorangegangene Eradikationstherapien sind der wichtigste Risikofaktor für eine Resistenzentwicklung bei *Helicobacter pylori*.

- Ein kultureller Nachweis mit Empfindlichkeitstestung zur Durchführung einer resistenzorientierten Therapie ist bereits nach einmaligem Therapieversagen, insbesondere aber bei mehrfach vorbehandelten Patienten, indiziert.
- Zur Überwachung der Resistenzentwicklung in Deutschland sind weiterhin kontinuierliche flächendeckende Surveillance-Studien erforderlich.

▷ N. Wüppenhorst, M. Kist
Reviewer: G. Werner

1. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. *Helicobacter* 2005;10:34-9.
2. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, et al. S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit“ *Z Gastroenterol* 2009;47:68-102.
3. Glocker E, Kist M. Emergence of a *Helicobacter pylori* isolate with reduced susceptibility to tetracycline in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1103-4.
4. Glocker E, Bogdan C, Kist M. Characterisation of Rifampicin-Resistant Clinical *Helicobacter pylori* Isolates from Germany *J Antimicrob Chemother* 2007;59:874-9.
5. 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.
6. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:205-14.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
8. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
9. Wueppenhorst 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.

4.2.2 *Shigella* spp.

Die Anzahl gemeldeter Shigellosen in Deutschland ist seit Jahren rückläufig (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Damit 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 40 in 2008 kontinuierlich zurück. Mindestens die Hälfte dieser Isolate aus humanen Durchfallerkrankungen stammte gesichert von reiseassoziierten Infektionen im Ausland. Bei 74% der untersuchten *Shigella*-Stämme handelte es sich um *Shigella sonnei*, 22% waren *Shigella flexneri*, 5% *Shigella dysenteriae* bzw. *Shigella boydii*. Von 1998 bis Ende September 2009 wurde für insgesamt 1.580 *Shigella*-Stämme die Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika ermittelt.

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter *Shigella*-Isolate ging kontinuierlich von 20% in 1998 auf 3% in 2008 zurück. Für einige Antibiotika lagen die Resistenzquoten bei allen *Shigella* spp. sehr hoch, für Tetracyclin 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*. Bei einigen Stämmen aller *Shigella* spp. (überwiegend von Infektionen im Ausland) waren seit 2001 auch Resistenzen gegen Cephalosporine festzustellen. Neben der verbreiteten Resistenz gegenüber Streptomycin traten sehr selten bei allen *Shigella* spp. auch Resistenzen gegen andere Aminoglycoside auf. 2003 und 2004 wurden erstmals zwei *S. flexneri*-Stämme

und 2005 ein *S. dysenteriae*-Stamm mit Resistenz gegen Ciprofloxacin isoliert. Diese Isolate von im Ausland erworbenen Infektionen waren zusätzlich resistent gegenüber 8 bzw. 12 weiteren Antibiotika, der *S. dysenteriae*-Stamm auch unempfindlich gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3. Ähnliche Stämme traten vereinzelt auch in den Jahren bis 2009 auf.

Trends der Resistenzentwicklung

Während der Anteil voll sensibler Stämme über die Jahre kontinuierlich abnahm und der Anteil von Stämmen mit ein bis zwei Resistenzen von 1989 bis 2008 um 15% schwankte, stieg der Anteil mehrfachresistenter (gegen mehr als 2 der getesteten Antibiotika) Stämme von 70% auf etwa 80% in 2008. Die Resistenz gegenüber Ampicillin und Mezlocillin stagniert auf relativ hohem Niveau (Tab. 4.2.2.1). Die Zunahme der Resistenz gegen die Kombination Mezlocillin/Sulbactam bis 2005 hat sich in den letzten 3 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-Hemmer. Diese Zahl sank bis 2005 auf nur noch etwa 30%, was durch eine zunehmende Verbreitung von Inhibitor-resistenten β -Lactamasen verursacht worden sein könnte. Seit 2006 traten Shigellen mit einer Resistenz gegenüber Mezlocillin/Sulbactam jedoch seltener auf und 2008 waren wieder etwa 80% der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem β -Lactamase-Hemmer. Seit 2001 ist zwar selten, aber kontinuierlich ansteigend eine Resistenz gegenüber Cephalosporinen zu beobachten, was auch auf die Bildung von ESBL (Extended Spectrum β -Lactamase) zurückzuführen sein

Tab. 4.2.2.1: Resistenzquoten von *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; Daten von 1998 – September 2009)

	% resistenter Stämme			
	1998–2000 n=691	2001–2003 n=380	2004–2006 n=354	2007–September 2009 n=155
Streptomycin	76	82	83	88
Cotrimoxazol	69	81	87	94
Tetracyclin	52	65	80	73
Ampicillin	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	26 <i>sonnei</i> 19 <i>flexneri</i> 74
Mezlocillin	25	27	23	17
Mezlocillin/Sulbactam	2	7	16	3
Chloramphenicol	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	9 <i>sonnei</i> 2 <i>flexneri</i> 63
Nalidixinsäure	1	7	10	12
Ciprofloxacin	0	0,3	0,6	1,3
Gentamicin	0,6	0,8	0,9	0,6
Kanamycin	0	1,0	0	0
Amikacin	0	0,5	0	0
Cefotiam	0	1,3	3,4	1,9
Cefoxitin	0	0	1,7	0
Cefotaxim	0	1,1	1,6	1,9
Ceftazidim	0	0,5	1,1	0,6

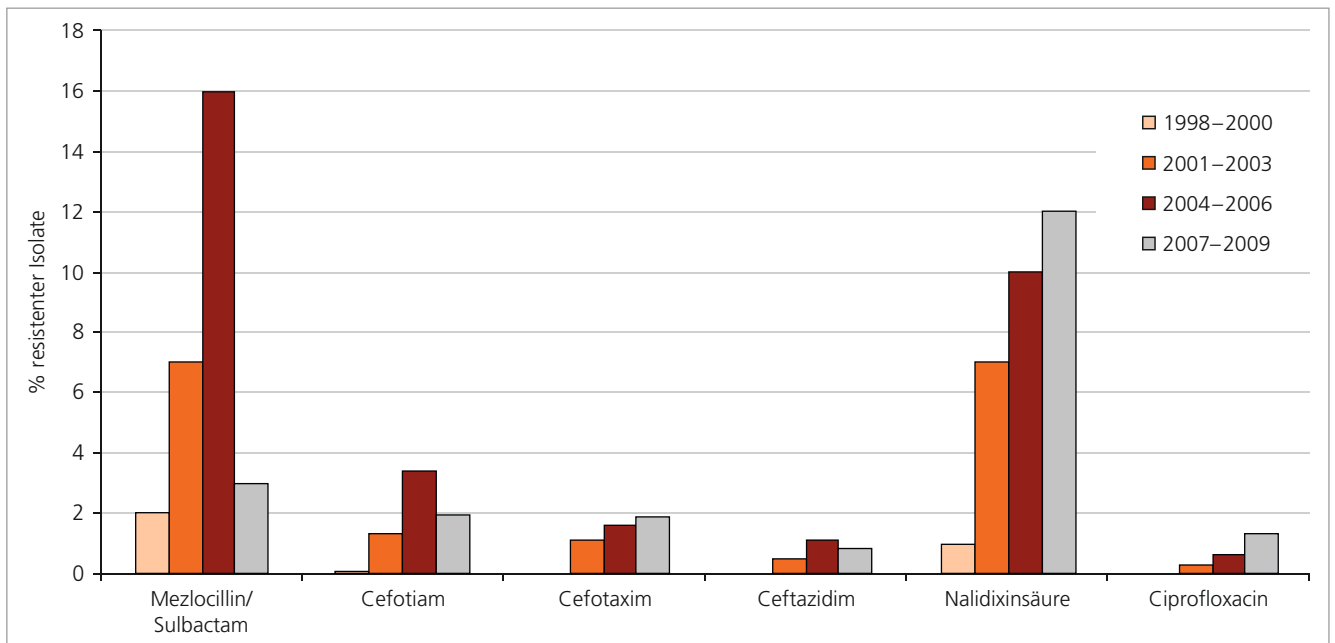


Abb. 4.2.2.1: Zeitliche Entwicklung der Resistenz gegenüber einigen Antibiotika bei *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Daten von 1998–September 2009).

könnte. Eine deutliche Resistenzzunahme von 0,6% in 1998 auf 20% in 2008 ist gegenüber Nalidixinsäure festzustellen. Die Resistenzquote für Ciprofloxacin scheint diesem Trend auf sehr viel niedrigerem Niveau zu folgen (Abb. 4.2.2.1).

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 Mehrfachresistenz zu rechnen. Die Mehrfachresistenz betrifft fast immer Tetracyclin, Streptomycin und Cotrimoxazol sowie etwas seltener auch Ampicillin. Insbesondere bei im Ausland erworbenen *Shigella*-Infektionen muss auch mit einer Ciprofloxacin- und / oder Cephalosporin-Resistenz gerechnet werden.

▷ E. Tietze
Reviewer: M. Kist

4.2.3 *Salmonella enterica* Subspezies *enterica*

Mit jährlich fast 50.000 gemeldeten Erkrankungen gehören Salmonellosen zu den häufigsten bakteriellen Gastroenteritiden in Deutschland. Neben Einzelerkrankungen werden jedes Jahr zahlreiche lebensmittelassoziierte Ausbrüche durch *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* verursacht, wobei die Serovare Enteritidis (53% in 2008) und Typhimurium (26% in 2008) dominieren (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 1999 bis 2008 wurden im Nationalen Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 47.256 *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 70–80% des Untersuchungsmaterials aus.

Resistenzsituation

Unverändert über die Jahre seit 1999 wurden etwa 95% der Serovar-Enteritidis-Isolate vollständig sensibel getestet. Hingegen war nur etwa ein Viertel der Serovar-Typhimurium-Isolate sensibel mit einer kontinuierlich abnehmenden Tendenz von 32% in 1999 auf 12% in 2008, während der Anteil sensibler Stämme bei den übrigen Serovaren mit 60–65% (57% in 2008) annähernd gleich blieb. Die Resistenzsituation bei Salmonellen war somit wesentlich durch die Resistenzentwicklung bei Serovar Typhimurium bestimmt (Tab. 4.2.3.1). Seit 1999 sind hohe und seitdem weiter ansteigende Resistenzquoten bei Streptomycin, Tetracyclin und den Amino- bzw. Ureidopenicillinen zu beobachten. Während bei Serovar Typhimurium etwa 85% (82% in 2008) 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%.

Tab. 4.2.3.1: Resistenzquoten von *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; Daten von 1999–2008)

Serovar	1999–2001 n=20.168			2002–2004 n=13.658			2005–2007 n=10.348			2008 n=3.082		
	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere
Anteil im Zeitraum (%)	38	48	14	31	52	17	31	42	28	34	33	33
Antibiotikum	% resistenter Stämme der jeweiligen Serovare											
Streptomycin	61	2	22	69	1	24	74	1	24	80	1	20
Tetracyclin	63	1	16	65	1	13	73	2	22	80	1	16
Ampicillin	54	2	8	61	1	8	71	2	16	79	3	14
Mezlocillin	54	1	8	61	1	7	71	1	16	79	3	14
Mezlocillin/Sulbactam	11	0,6	4	14	0,3	4	11	0,2	5	14	0,4	5
Chloramphenicol	40	1	6	35	1	16	30	1	6	23	0,2	4
Cotrimoxazol	7	1	6	11	1	5	17	1	7	14	0,2	11
Nalidixinsäure	4	3	10	4	4	10	4	3	10	4	2	9
Ciprofloxacin	0	0	0,1	0	0	0,2	0	0	0,7	0	0	0,7
Kanamycin	2	0,5	3	4	0,2	3	6	0,3	2	3	0,1	2
Gentamicin	1	0,5	1	2	0,2	2	1	1	2	1	0,1	1

Das ist auf eine ungleiche Verbreitung unterschiedlicher β -Lactam-Resistenzdeterminanten bei den verschiedenen Serovaren zurückzuführen, da 40–50% der β -Lactam-resistenten Serovar-Typhimurium-Isolate auf wenige dominierende Klone (Lysotypen, siehe Abb. 4.2.3.1) mit einer TEM-1 β -Lactamase zurückgehen. Resistenz gegenüber Chloramphenicol war auf hohem, wenn auch leicht sinkendem Niveau bei etwa einem Drittel aller Serovar-Typhimurium-Isolate (23% in 2008, Tab. 4.2.3.1), jedoch nur bei knapp einem Zehntel der Stämme

anderer Serovare vorhanden. Auf niedrigerem Niveau stiegen die Resistenzquoten für Cotrimoxazol bei allen Serovaren (außer Enteritidis) auf etwas über 10% in 2008 leicht an. Resistenz gegenüber Fluorchinolonen war nicht bei den Serovaren Typhimurium und Enteritidis, wohl aber sehr selten bei anderen Serovaren nachzuweisen. Neben der verbreiteten Streptomycin-Resistenz traten Resistenzen gegen andere Aminoglycoside (Kanamycin, Gentamicin, Amikacin) nur selten auf. Resistenzen gegen Cephalosporine kamen bei Salmonel-

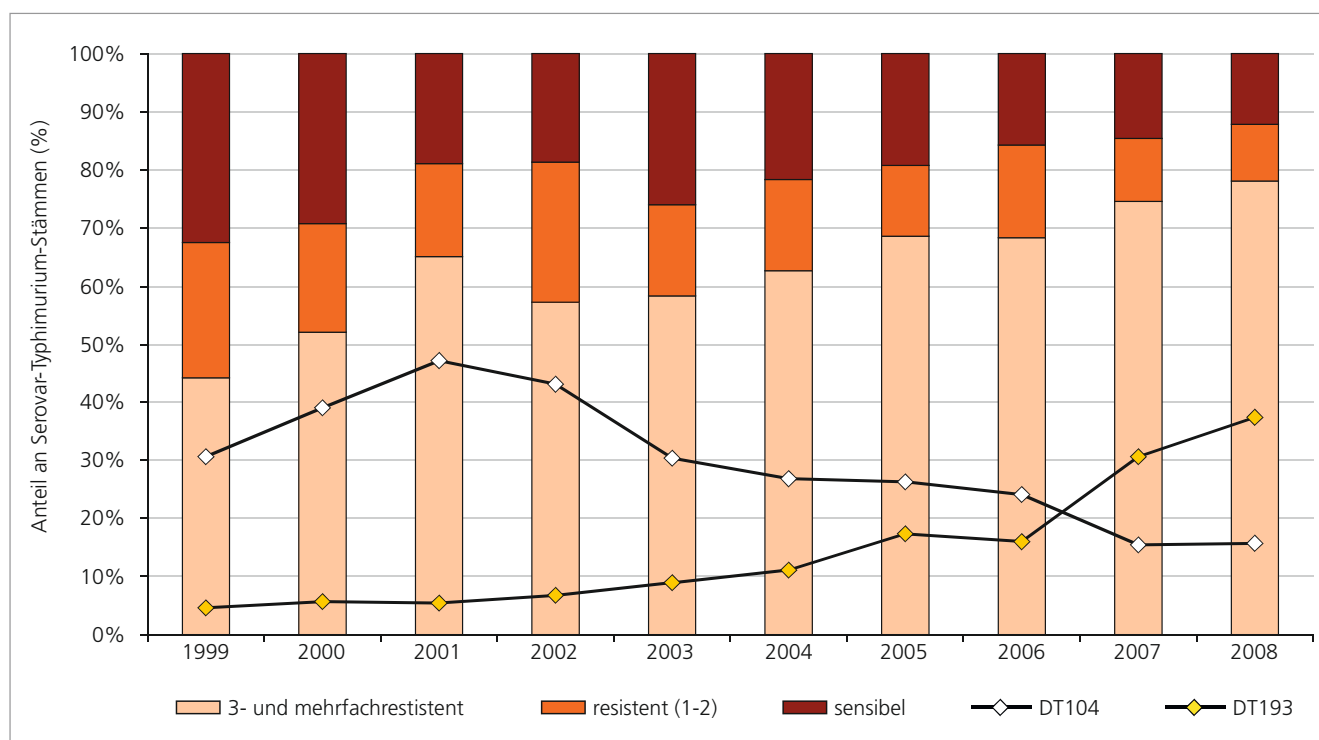


Abb. 4.2.3.1: Entwicklung der Mehrfachresistenz bei *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium und des Anteils der Lysotypen DT104 und DT193, Daten von 1999–2008 (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode).

len nur ausnahmsweise vor. In 2008 zeigten 0,4% der untersuchten *Salmonella*-Stämme Resistenz gegenüber Cefotaxim, 0,1% auch Resistenz gegenüber Ceftazidim (2 multiresistente Serovar-Typhimurium-Isolate, 1 Thompson, 1 Goldcoast).

Trends der Resistenzentwicklung

Die Mehrfachresistenz (gegenüber drei und mehr Antibiotika) bei Stämmen des Serovars Typhimurium nahm kontinuierlich von 44% in 1999 auf 78% in 2008 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 23% in 2008 (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 2008). Bei den anderen Serovaren betrug der Anteil mehrfachresistenter Isolate je nach epidemischer Situation 10–20% (17% in 2008). Bemerkenswert waren die stetig steigenden 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, mit Ausnahme des Serovars Enteritidis (Tab. 4.2.3.1). Während über die Jahre bei allen Serovaren eine etwa gleichbleibende Resistenzquote für Nalidixinsäure festzustellen war, könnte das sehr seltene, aber seit 2001 regelmäßig wiederholte Auftreten von Ciprofloxacin-resistenten *Salmonella*-Isolaten eine beginnende Resistenzentwicklung auch gegen Fluorchinolone anzeigen. Vereinzelt wurden multiresistente 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.

▷ E. Tietze
Reviewer: M. Kist

4.2.4 *Yersinia enterocolitica*

Nach den Meldezahlen sind in Deutschland jährlich etwa 4.000–5.000 Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* zu verzeichnen (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 2005 bis Ende September 2009 wurden im Nationalen Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 871 *Yersinia-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 aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial von Patienten mit Gastroenteritiden isoliert. Die restlichen Isolate stammten von Untersuchungsämtern aus 10 Bundesländern. Über die Jahre etwa gleichbleibend waren 75–80% der untersuchten Stämme dem Serovar O:3, 5–10% dem Serovar O:9 und 10–15% dem als nicht enteropathogen geltenden Biotyp 1A zuzuordnen.

Resistenzsituation

Entsprechend der bekannten Resistenz 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 1 oder 2 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-Hemmer Sulbactam waren alle diese Stämme aber sensibel. 18% der Isolate zeigten eine Resistenz gegenüber Chloramphenicol. Gegen Streptomycin waren 16% der *Y. enterocolitica*-Stämme resistent, während die Resistenzquoten für andere Aminoglycoside unter 1% lagen. Ebenfalls niedrig (<5%) waren die Resistenzquoten für Tetracyclin und Cotrimoxazol. Eine Resistenz

Tab. 4.2.4.1.: Resistenzquoten von *Y. enterocolitica* (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; Daten von 2005 – September 2009)

Antibiotikum	% resistenter Stämme			
	2005–Sept. 2009 (n=871)	2005–2006 (n=365)	2007–2008 (n=350)	Januar–Sept. 2009 (n=156)
Ampicillin	99	98	99	100
Mezlocillin	10	15	8	3
Mezlocillin/Sulbactam	0	0	0	0
Chloramphenicol	18	14	20	24
Streptomycin	16	14	20	14
Kanamycin	0,9	1,1	0,9	0,6
Amikacin	0,7	0,5	0,9	0,6
Gentamicin	0,6	0,5	0,6	0,6
Tetracyclin	4	3	5	3
Cotrimoxazol	2	2	1,4	0,6
Cefotiam	9	12	9	3
Cefoxitin	7	10	5	4
Cefotaxim	0,1	0	0,3	0
Ceftazidim	0,5	0,3	0,6	0,6
Nalidixinsäure	2	1,4	2	1,3
Ciprofloxacin	0	0	0	0

gegenüber Cefotiam, einem Cephalosporin der Gruppe 2, oder Cefoxitin trat bei 9% bzw. 7% der Isolate auf, während eine Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 nur bei fünf mehrfachresistenten Stämmen zu beobachten war (ein Stamm mit Cefotaxim-Resistenz, vier Stämme mit Resistenz sowohl gegen Cefotaxim als auch gegen Ceftazidim). Diese Stämme waren nicht nur gegenüber den Cephalosporinen, sondern auch gegenüber Mezlocillin, Tetracyclin und mehreren Aminoglycosiden wie Kanamycin, Gentamicin und / oder Amikacin resistent, jedoch sensibel gegenüber Cotrimoxazol und Gentamicin. Seit 2005 traten selten (<2%), aber regelmäßig Nalidixinsäure-resistente Isolate auf, die jedoch alle gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin sensibel waren.

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 liegen in 2009 gegenüber den Jahren 2005/2006 die Resistenzquoten für Mezlocillin wie auch für Cefotiam und Cefoxitin deutlich niedriger, ob es sich hierbei aber um einen signifikanten Rückgang handelt, muss die Überwachung in den kommenden Jahren zeigen.

Gleiches trifft auf die leicht ansteigende Resistenzquote für Chloramphenicol 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 den sporadisch eingesandten 276 Isolaten aus acht Bundesländern im Vergleich mit den 595 Isolaten aus der Sentinel-Region kein Unterschied in der Resistenzsituation festzustellen.

Fazit

Auf der Basis der verfügbaren Daten liegt der Anteil von *Y. enterocolitica*-Isolaten mit einer Resistenz gegen die klinisch relevanten Substanzen Cotrimoxazol und Tetracyclin sowie einige Aminoglycoside bei jeweils weniger als 5%. Gegenüber Mezlocillin in Kombination mit Sulbactam, Ciprofloxacin, aber auch Cephalosporinen der Gruppe 3 ist *Y. enterocolitica* praktisch ausnahmslos sensibel.

▷ E. Tietze
Reviewer: M. Kist, J. Heesemann

4.2.5 *Campylobacter jejuni* / *Campylobacter coli*

Die Zahl der gemeldeten *Campylobacter*-Infektionen in Deutschland nimmt zu und hat seit 2007 die Zahl gemeldeter Salmonellosen überstiegen (<http://www3.rki.de/SurvStat>). Von 2005 bis Ende August 2009 wurden im Nationalen Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger (NRZ) am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 1.054 *Campylobacter*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 11 Antibiotika untersucht. Das Untersuchungsmaterial (65% *Campylobacter jejuni* und 35% *Campylobacter coli*) wurde nahezu ausschließlich in einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 1 Million Einwohnern aus Stuhlproben von Durchfallerkrankten isoliert.

Da keine allgemein verbindlichen Breakpoints 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).

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter Stämme an allen *Campylobacter*-Isolaten lag unter 10%, wobei 14% aller *C.-jejuni*-Stämme, aber nur 6% der *C.-coli*-Isolate diese Eigenschaft aufwiesen (Abb. 4.2.5.1). Für beide Spezies waren durchgehend hohe Resistenzquoten gegen Ampicillin, Tetracyclin sowie Nalidixinsäure und Ciprofloxacin zu beobachten, die Resistenzquoten für Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol und die Aminoglycoside Kanamycin, Gentamicin und Amikacin lagen dagegen deutlich niedriger (Tab. 4.2.5.2). Während die Resistenzquoten für Ampicillin, Nalidixinsäure, Ciprofloxacin und Chloramphenicol bei *C. coli* verglichen mit

C. jejuni ähnlich waren, lagen die Werte für Tetracyclin, Erythromycin, Clindamycin und die Aminoglycoside bei *C. coli* um das zwei- bis fünffache höher als bei *C. jejuni*. Diese Unterschiede sowie die bei *C. coli* durchgängig höheren NRZ-internen MHK₉₀-Werte (Tab. 4.2.5.1) machten eine getrennte Darstellung der Resistenzsituation bei den beiden *Campylobacter*-Spezies erforderlich (Tab. 4.2.5.2).

Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten *Campylobacter*-Stämme war mehrfachresistent (Abb. 4.2.5.1). 39% der untersuchten *C.-jejuni*- und 57% der *C.-coli*-Isolate waren resistent gegenüber mindestens drei Antibiotika, 4% der *C.-jejuni*- und 12% der *C.-coli*-Stämme resistent gegenüber 6 und mehr Substanzen. Zwei *C.-coli*-Isolate aus verschiedenen Jahren waren sogar resistent gegen alle getesteten Antibiotika. Die Kombination von Ciprofloxacin- und Erythromycin-Resistenz kam bei 7% der *C.-jejuni*- und bei 12% der *C.-coli*-Stämme vor. Auch die Kombinationen von Ciprofloxacin- und Gentamicin-Resistenz bzw. von Erythromycin- und Gentamicin-Resistenz sowie die Resistenz gegen alle drei dieser gegebenenfalls therapierelevanten Antibiotika war bei beiden Spezies zu beobachten.

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. Auffal-

Tab. 4.2.5.1 Operative Breakpoints für die getesteten Antibiotika, abgeleitet aus DIN-Werten (Enterobacteriaceae) bzw. intern von MIC₉₀-(NRZ)-Daten für alle am Nationalen Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, von 2005 bis August 2009 untersuchten *C. jejuni*- (n=686) bzw. *C. coli*- (n=371) Stämme

Antibiotikum	Grenzwerte		<i>Campylobacter</i> spp.		<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>	
	Resistent (>)	Abgeleitet von	MHK ₉₀ (NRZ)	% gehemmt	MHK ₉₀ (NRZ)	% gehemmt	MHK ₉₀ (NRZ)	% gehemmt
Ampicillin	8	Enterobacteriaceae	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Nalidixinsäure	16	Enterobacteriaceae	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ciprofloxacin	2	Enterobacteriaceae	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Tetracyclin	4	Enterobacteriaceae	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Erythromycin	4	MHK ₉₀ (NRZ)	4	90	4	91	8	93
Clindamycin	4	MHK ₉₀ (NRZ)	2	94	1	91	4	91
Streptomycin	16	Enterobacteriaceae	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Kanamycin	16	MHK ₉₀ (NRZ)	16	94	8	94	16	91
Gentamicin	4	MHK ₉₀ (NRZ)	2	96	1	94	2	94
Amikacin	16	MHK ₉₀ (NRZ)	4	93	4	97	8	93
Chloramphenicol	8	MHK ₉₀ (NRZ)	8	97	8	97	8	96

n.b., nicht bestimmt

Tab. 4.2.5.2.: Resistenzquoten von *Campylobacter* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; Daten von 2005–August 2009)

Spezies	2005 – August 2009 (n=1.054)		2005–2006 (n=264)		2007–2008 (n=656)		Januar–August 2009 (n=134)	
	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>
n =	686	368	152	115	427	229	109	25
Anteil im Zeitraum (%)	65	35	57	43	65	35	81	19
Antibiotikum	% resistenter Stämme der jeweiligen Spezies							
Ampicillin	76	68	58	48	86	79	86	88
Nalidixinsäure	46	44	37	55	47	44	47	44
Ciprofloxacin	40	44	30	48	42	42	47	44
Tetracyclin	19	50	16	50	19	42	22	56
Erythromycin	10	22	8	15	10	25	10	20
Clindamycin	3	11	7	11	2	8	3	12
Streptomycin	10	48	10	57	4	42	8	56
Kanamycin	4	9	8	16	3	7	4	4
Gentamicin	2	5	7	10	1	3	1	4
Amikacin	3	5	9	13	1	2	1	4
Chloramphenicol	4	4	6	10	3	1	1	4

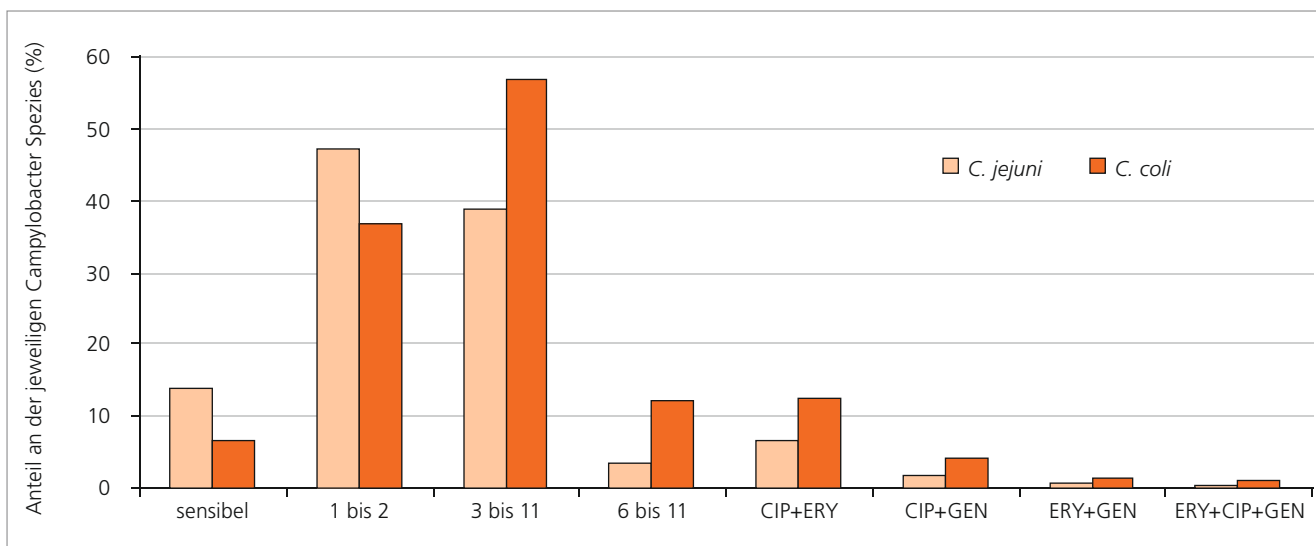


Abb. 4.2.5.1 Häufigkeit von sensiblen und mehrfachresistenten (resistent gegen 1 bis 2, 3 bis 11 bzw 6 bis 11 der getesteten Antibiotika) unter allen von 2005 bis August 2009 untersuchten *C.-jejuni*- (n=686) bzw *C.-coli*- (n=371) Stämmen sowie der Kombinationen von Ciprofloxacin (CIP)-, Erythromycin (ERY)- bzw. Gentamicin (GEN)-Resistenz (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode).

lend war aber doch eine tendenzielle Zunahme Ciprofloxacin-resistenter *C.-jejuni*-Isolate, wodurch sich in 2009 die Resistenzquoten für Ciprofloxacin und Nalidixinsäure angeglichen haben (Tab. 4.2.5.2). Auch die Erythromycin-Resistenzquoten beider Spezies zeigten eine leicht steigende Tendenz.

Fazit

Die verfügbaren Daten zeigen, dass jeweils über 40% der *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Isolate Ciprofloxacin-resistent sind. Bei beiden Spezies ist zunehmend Mehrfachresistenz zu beobachten, insbesondere auch die Kombination von Resistenzen gegen die therapeutisch relevanten Fluorchinolone, Makrolide und Aminoglycoside.

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), ist 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: M. Kist

4.2.6 *Escherichia coli*

Die Spezies *Escherichia coli* ist ein normaler Bestandteil der physiologischen Darmflora. Neben kommensalen *Escherichia coli* gibt es aber auch pathogene Varianten, die sich durch bestimmte unterschiedlich 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 2008 wurden im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, insgesamt 8.016 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 73% in 2008), die über 50 verschiedenen Serovaren zuzuordnen waren.

Resistenzsituation

Seit 1999 wurden jährlich konstant etwa 70% der *E.-coli*-Isolate aus klinischen Stühlen vollständig sensibel getestet, etwa 20% resistent gegen 1 oder 2 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 (10–12%). Etwa 75% der Mezlocillin-resis-

tenten Stämme waren noch empfindlich gegen die Kombination von Mezlocillin mit dem β -Lactamase-Hemmer Sulbactam. Auf etwa gleichem Niveau bewegten sich über die Jahre auch die Resistenzquoten für Chloramphenicol (um 10%) und Cotrimoxazol (um 8%). Seltener trat Resistenz gegenüber den Aminoglycosiden Kanamycin (ca. 4%), Gentamicin (ca. 1%) und Amikacin (<0,5%) auf. Die Resistenzquoten gegenüber Chinolonen und Cephalosporinen lagen bis einschließlich 2008 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 der kumulierten Resistenzquoten für 1999–2003 mit denen der folgenden fünf Jahre 2004–2008 (Abb. 4.2.6.1) zeigt allerdings einen Rückgang der Chloramphenicol-Resistenz um etwa 50%. Auch die Resistenzquoten für die Aminoglycoside Kanamycin, Gentamicin und Amikacin nehmen leicht ab, während die Werte für Chinolone, Cephalosporine und auch Cotrimoxazol eher leicht zugenommen haben. Diese Veränderungen sind polyklonal bedingt, da sie sich relativ gleichmäßig auf *E.-coli*-Stämme aus über 50 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 10, in Einzelfällen sogar gegenüber 13 der getesteten Antibiotika waren.

Tab. 4.2.6.1: Resistenzquoten von darmpathogenen *E. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; Daten von 1999–2008)

Antibiotikum	% resistenter Stämme				
	1999–2008 n=8.016	1999–2001 n=2.203	2002–2004 n=2.982	2005–2007 n=2.161	2008 n=670
Streptomycin	20	21	21	19	18
Tetracyclin	16	17	17	16	15
Ampicillin	11	10	12	12	11
Mezlocillin	10	9	10	11	10
Mezlocillin/Sulbactam	2	2	2	2	3
Chloramphenicol	10	9	14	5	7
Cotrimoxazol	8	6	8	10	9
Kanamycin	4	4	4	3	3
Gentamicin	1,1	1,4	1,1	1,1	0,7
Amikacin	0,2	0,4	0,2	0,2	<0,1
Nalidixinsäure	2,3	1,8	2,0	3,4	2,2
Ciprofloxacin	0,4	0,3	0,2	0,8	0,1
Cefotiam	0,8	0,6	0,4	1,2	1,2
Cefoxitin	0,5	0,8	0,3	0,5	0,4
Cefotaxim	0,6	0,5	0,2	1,1	0,9
Ceftazidim	0,4	0,5	0,1	0,7	0,3

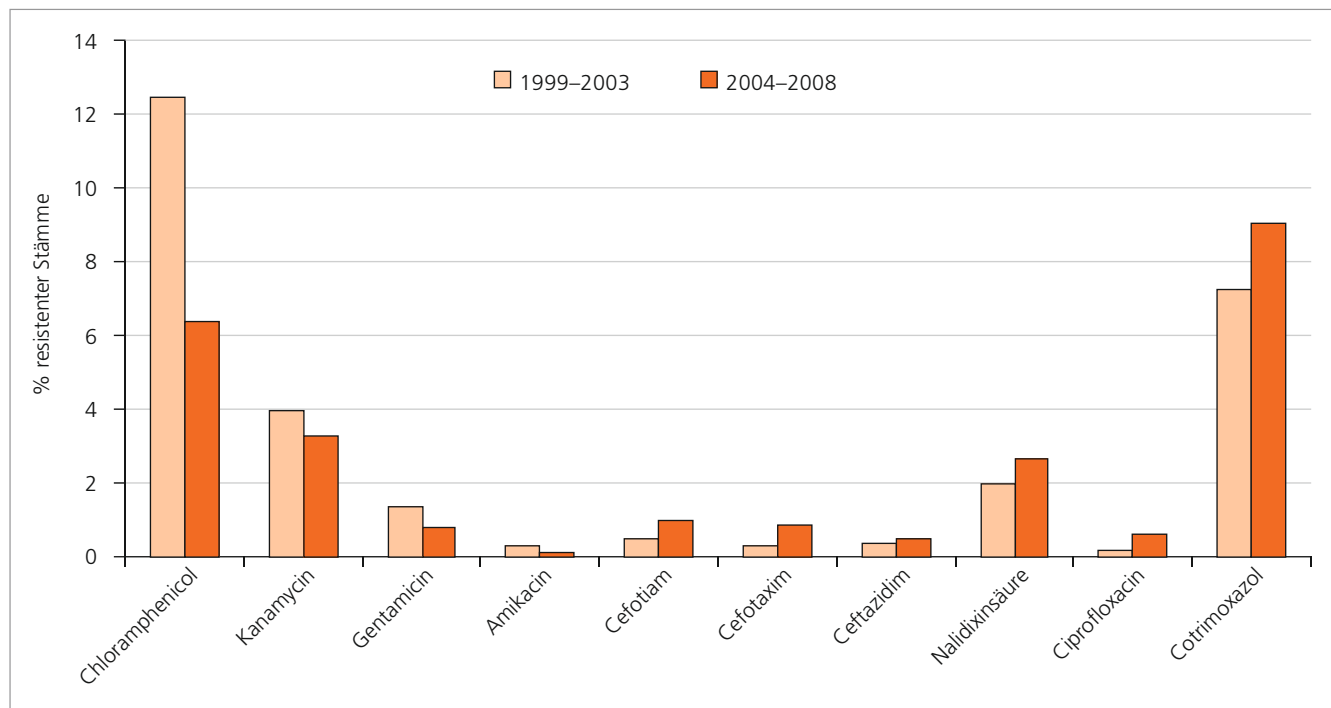


Abb. 4.2.6.1: Resistenzquoten für einige ausgewählte Antibiotika bei darmpathogenen *E. coli* vergleichend die Zeiträume 1999–2003 und 2004–2008 (Quelle: Nationales Referenzzentrum Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode).

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 äußerst selten, kann jedoch kombiniert bei ein und demselben Stamm vorkommen. Eine antibiotische

Behandlung von Toxin-vermittelten Gastroenteritiden ist ohnehin problematisch und wird in der Regel, zumindest während der akuten Krankheitsphase einer EHEC-Infektion, nicht empfohlen. Jedoch zeigt die Resistenzsituation, dass auch diese Erreger in ihrem Reservoir dem ökologischen Prozess der Selektion Antibiotika-resistenter Stämme ausgesetzt sind.

▷ E. Tietze
Reviewer: M. Kist

5 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere

5.1 Rind (Kalb/Jungrind/Milchrind)

Bei der Tierart Rind wurde die Empfindlichkeit der Infektionserreger entsprechend der jeweiligen Produktionsstufe – Kalb, Jungrind (bzw. Masthund) und Milchrind – bewertet.

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*

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *Pasteurella multocida* liegen keine neueren Daten vor.

5.1.1.2 *Mannheimia haemolytica*

Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden 55 Isolate der Spezies *M. haemolytica* in der GERM-Vet Studie 2006/2007 untersucht, diese Stämme wurden vom Rind isoliert.

Die Mehrzahl der ermittelten Resistenzraten für die Wirkstoffe, für die ein CLSI-Grenzwert zur Bewertung vorhanden war, lagen unter 5% (Spectinomycin 4%; Chloramphenicol 5,5%; Enrofloxacin, Gentamicin, Tulathromycin und Tilmicosin jeweils 2%). Die einzige Ausnahme hiervon war Tetracyclin mit 20% resistenten Isolaten. Die übrigen, nicht nach CLSI-Kriterien zu bewertenden Wirkstoffe sind in Tab. 5.1.1.2.1 aufgeführt.

Im Vergleich zu den vorhergehenden Studien traten im Studienjahr 2006/2007 erstmalig vereinzelt Isolate auf, die Resistenzen gegenüber Florfenicol, Gentamicin oder Tulathromycin aufwiesen. Gegenüber den weiteren Wirkstoffen blieben die Resistenzraten weitgehend unverändert, dies trifft insbesondere für die MHK_{90} -Werte der Cephalosporine zu.

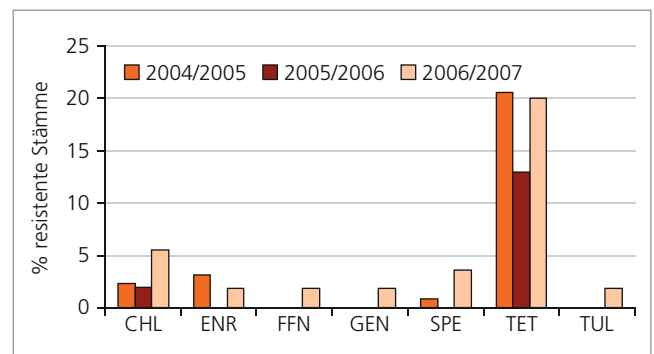


Abb. 5.1.1.2.1: Resistenzraten von *M. haemolytica* vom Rind, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=131; 2005/2006 n=108; 2006/2007 n=55)

Tab. 5.1.1.2.1: Rind – MHK_{90} -Werte von *M. haemolytica* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)
Ampicillin	32
Apramycin	16
Cefoperazon	0,25
Cefquinom	0,06
Colistin	0,25
Penicillin G	2
Spiramycin	128
Tiamulin	16
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0,25

Fazit

Insgesamt gesehen ist bei *M. haemolytica* nicht mit hohen Resistenzraten zu rechnen. Eine Ausnahme hiervon ist Tetracyclin, es kann mit einer Resistenzrate von ca. 20% gerechnet werden. Die Resistenzraten der übrigen Wirkstoffe lagen deutlich unter 10%. Eine fortgeführte Beobachtung der Resistenzsituation ist jedoch unerlässlich, um insbesondere bei den Wirkstoffen Florfenicol, Gentamicin und Tulathromycin einen Trend ablesen zu können.

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 *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. und *Escherichia coli*. Seit dem Jahr 2001 untersucht das BVL in Monitoringstudien alternierend das Resistenzverhalten dieser Mastitiserreger.

5.1.2.1 *Staphylococcus aureus*

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *Staphylococcus aureus* liegen keine neueren Daten vor.

5.1.2.2 Andere *Staphylococcus* spp.

Koagulasenegative Staphylokokken (KNS) sind beim Milchrind sowohl an akuten Mastitiden als auch an subklinischen Formen dieser Erkrankung beteiligt. Das Krankheitsbild der akuten Mastitis, hervorgerufen durch KNS, entspricht im Wesentlichen dem der akuten Mastitis, hervorgerufen durch *Staphylococcus aureus*, und ist gekennzeichnet durch die klassischen Symptome einer Entzündung des Euters. Die Milchproduktion ist bei diesem Krankheitsbild reduziert und der Milchcharakter offenkundig verändert. Bei der subklinischen Mastitis sind weder das Euter noch die Milch sichtbar verändert. Allerdings sind in diesem Fall ebenfalls eine verringerte

5.1.2.4 *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

Milchrind

Es wurden in der GERM-Vet Studie 2006/2007 79 Isolate untersucht, wobei 30 als *Enterococcus faecium* und 49 als *Enterococcus faecalis* identifiziert wurden. Gegenüber einigen Wirkstoffen wurden Resistenzraten von über 10% festgestellt (Abb. 5.1.2.4.1, 5.1.2.4.2), die MHK₉₀-Werte waren ebenfalls häufig erhöht (Tab. 5.1.2.4.1). Erwartungsgemäß betrifft dies vor allem Cephalosporine und Lincosamide, da *Enterococcus* spp. eine intrinsische Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen aufweisen.

E. faecalis

Kein resistentes Isolat wurde gegenüber den Wirkstoffen

Milchleistung, eine Erhöhung des somatischen Zellgehalts in der Milch sowie qualitätsmindernde Veränderungen der Milchezusammensetzung feststellbar: Subklinische Mastitiden können in akute klinische Formen übergehen. Kühe, die an subklinischen Mastitiden leiden, fungieren häufig längere Zeit als Träger und Ausscheider entsprechender Mastitiserreger.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für andere *Staphylococcus* spp. liegen keine neueren Daten vor.

5.1.2.3 *Streptococcus* spp.

Streptokokken sind häufige Infektionserreger im Rahmen der bovinen Mastitis, wobei den Spezies *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Streptococcus uberis* die größte Bedeutung zukommt. *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.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *Streptococcus* spp. liegen keine neueren Daten vor.

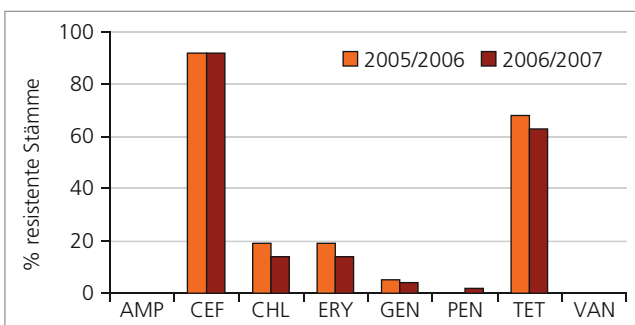
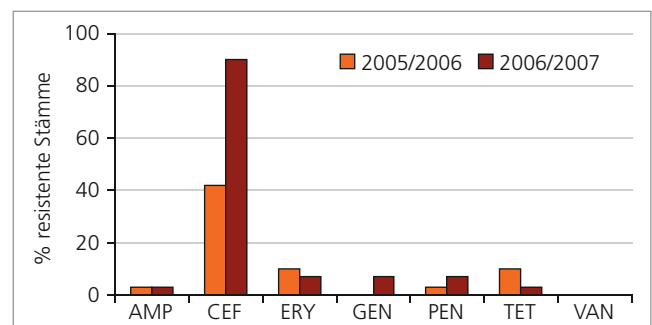
Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Vancomycin detektiert. Resistenzraten von über 10% wurden hingegen für Chloramphenicol (12%), Erythromycin (14%) und Tetracyclin (63%) ermittelt. Entgegen der Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen deuten in der Studie 2006/2007 erstmals zwei Isolate (4%) auf eine High-Level-Resistenz gegenüber Gentamicin hin.

E. faecium

Niedrige Resistenzraten wurden gegenüber Ampicillin (3%), Amoxicillin/Clavulansäure (3%) und Penicillin G (7%) ermittelt. Gleiches gilt für den Wirkstoff Gentamicin (7%), wobei alle resistenten Isolate im Low-Level-Bereich lagen, für Erythromycin wurden 7% resistente Stämme gefunden. Im Gegensatz zur hohen Anzahl an Tetracyclin-resistenten *E.-faecalis*-Isolaten (63%) lag die der *E.-faecium*-Isolate deutlich niedriger bei 3%. Auch für die MHK₉₀-Werte lassen sich erwartungsgemäß in der Studie 2006/2007 teils deutliche Unterschiede zwischen *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten feststellen. Während für Enrofloxacin die MHK₉₀-Werte für *E. faecium* vergleichsweise erhöht sind, sind die für die hier untersuchten Lincosamide und Makrolide ermittelten Werte geringer als bei den *E.-faecalis*-Isolaten.

Tab. 5.1.2.4.1 Milchrind – MHK₉₀-Werte von *Enterococcus* spp. für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)			
	<i>E. faecalis</i> 2005/06	<i>E. faecalis</i> 2006/07	<i>E. faecium</i> 2005/06	<i>E. faecium</i> 2006/07
Cefoperazon	32	≥32	≥32	≥32
Cefquinom	8	8	4	≥32
Ceftiofur	≥32	≥64	≥32	≥64
Clindamycin	64	≥64	8	16
Enrofloxacin	1	1	8	8
Oxacillin + 2% NaCl	16	≥8	≥16	≥8
Pirlimycin	≥64	≥64	8	16
Spiramycin	≥128	≥128	0,5	4
Tilmicosin	≥64	≥64	16	16
Tulathromycin	≥64	≥64	2	8
Tylosin	≥64	≥64	2	8

Abb.5.1.2.4.1: Resistenzraten von *E. faecalis* vom Milchrind, Deutschland 2005–2007 (2005/2006 n=62; 2006/2007 n=49)Abb.5.1.2.4.2: Resistenzraten von *E. faecium* vom Milchrind, Deutschland 2005–2007 (2005/2006 n=31; 2006/2007 n=30)

Fazit

Bislang konnten für die Spezies *Enterococcus* spp. vom Milchrind keine Vancomycin-resistenten Isolate gefunden werden. Bei den Aminoglycosiden weisen in der Studie 2006/2007

erstmalig Isolate auf eine Resistenz im High-Level-Bereich hin, was in weiteren Studien beobachtet werden muss, da sich hier möglicherweise eine veränderte Resistenzlage ankündigt.

▷ H. Kaspar, J. Mankertz
Reviewer: K. Kadlec

5.1.2.5 *Escherichia coli*

Neben *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. gehört *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 hochgradig gestört und es kann zu Todesfällen durch Toxinschock kommen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *E. coli* liegen keine neueren Daten vor.

5.1.2.6 *Klebsiella* spp.

Neben *E. 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 wie auch subklinische Mastitiden. Das Allgemeinbefinden der Tiere kann ausgeprägt gestört sein und es kann zu Todesfällen kommen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Milchrind

Seit dem Studienjahr 2005/2006 werden in der GERM-Vet Monitoringstudie in dieser Indikation *Klebsiella* spp. untersucht, im Studienjahr 2006/2007 waren es 74 Isolate. Für *Klebsiella* spp. mit der Indikation Mastitis konnte für sieben antibakterielle Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI-Vorschrift vorgenommen werden.

Eine erwartungsgemäß hohe Resistenzrate bzw. ein hoher MHK_{90} -Wert wurden für Ampicillin bzw. Penicillin ermittelt, da *Klebsiella* spp. eine natürliche Resistenz gegenüber Amino- und Benzylpenicillinen besitzen. Ein Anstieg der Resistenzraten wurde für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure (11%), Cephalothin (18%) und Tetracyclin (16%) gemessen. Niedrige Resistenzraten von unter 5% fanden sich für Gentamicin (1%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (4%). Die MHK_{90} -Werte für die neueren Cephalosporine sowie Colistin und Enrofloxacin lagen in niedrigen Bereichen, so dass hier noch nicht mit einer verminderten Empfindlichkeit gerechnet werden muss (Tab. 5.1.2.6.1).

Tab. 5.1.2.6.1: Milchrind – MHK_{90} -Werte von *Klebsiella* spp. für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)
Apramycin	4
Cefoperazon	2
Cefotaxim	0,25
Cefquinom	0,12
Ceftiofur	0,5
Colistin	0,5
Enrofloxacin	0,12
Florfenicol	8
Penicillin G	≥32
Spectinomycin	32
Spiramycin	≥128
Tiamulin	≥64
Tilmicosin	≥128
Trimethoprim	1
Tulathromycin	≥64

Der Vergleich zur vorhergehenden GERM-Vet Studie 2005/2006 zeigte für die Resistenzraten der neueren Cephalosporine sowie Enrofloxacin einen leichten Anstieg der MHK_{90} -Werte. Gleiches gilt für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin und Tetracyclin, bei denen ebenfalls ein Anstieg der Resistenzraten zu verzeichnen war (Abb. 5.1.2.6.1).

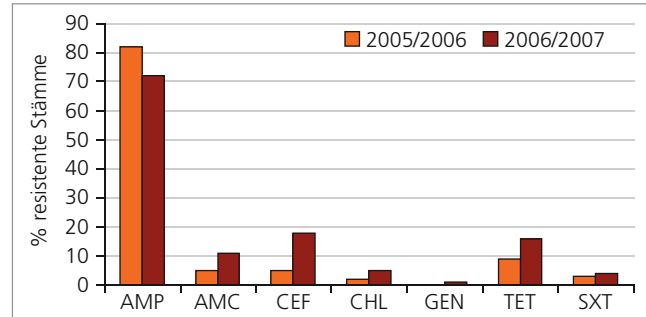


Abb. 5.1.2.6.1: Resistenzraten von *Klebsiella* spp. vom Milchrind; Deutschland 2005–2007 (2005/2006 n=141; 2006/2007 n=74)

Fazit

Beim Vergleich der Daten der beiden Studienjahre zeigt sich, dass die Resistenzraten für *Klebsiella* spp. leicht ansteigen. Insbesondere hinsichtlich der Entwicklung von ESBLs bei *E. coli* wie auch bei *Klebsiella* spp. muss hier die weitere Entwicklung beobachtet werden, um den Trend der Resistenzentwicklung abschätzen zu können.

▷ H. Kaspar
Reviewer: K. Kadlec

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 in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden die MHK-Werte für 66 *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Rindern mit „Enteritis“ bestimmt.

Die meisten Resistenzen wurden gegenüber Doxycyclin (53%), Tetracyclin (51,5%) und Ampicillin (50%) ermittelt.

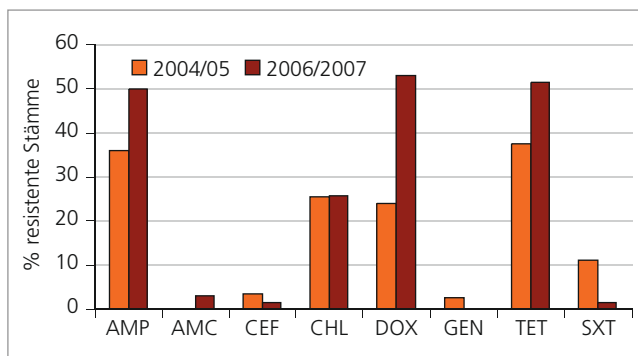


Abb. 5.1.3.1.1: Resistenzraten von *Salmonella enterica* subsp. *enterica* vom Rind, Deutschland 2004/2005 und 2006/2007

Fazit

Im Vergleich zu den Daten aus der Studie 2004/2005 sind die Resistenzen gegenüber den genannten Wirkstoffen angestiegen, insbesondere gegenüber Doxycyclin (22% resistente Stämme 2004/2005).

Gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure traten erstmals resistente Stämme auf. Der Anteil gegenüber Gentamicin- und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) -resistenten Stämmen war niedriger als in der Studie 2004/2005.

▷ U. Steinacker
Reviewer: A. Römer

5.1.3.2 *Escherichia coli*

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden 154 *E.-coli*-Stämme von Rindern mit „Enteritis“ auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 24 antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht.

Die höchsten Resistenzraten wurden für Tetracyclin (72%) und Ampicillin (70%) ermittelt. Auch bei den anderen getesteten Wirkstoffen zeigten sich hohe Resistenzraten (17–60%). Der Anteil gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistenter Stämme ist von deutlich unter 10% in der Studie 2004/2005 auf 18% angestiegen.

Für zahlreiche der getesteten Wirkstoffe sind keine Grenzwerte für die Auswertung der Isolate bei der Indikation „Enteritis“ verfügbar. Auf der Basis der MHK₉₀-Werte kann für das in der Therapie bedeutsame Colistin (0,5 mg/l) nach wie vor eine gute Wirksamkeit angenommen werden.

Die hohen MHK₉₀-Werte bei den getesteten Aminoglykosiden (Apramycin, Neomycin und Spectinomycin; 16–512 mg/l) deuten eine reduzierte Wirksamkeit an.

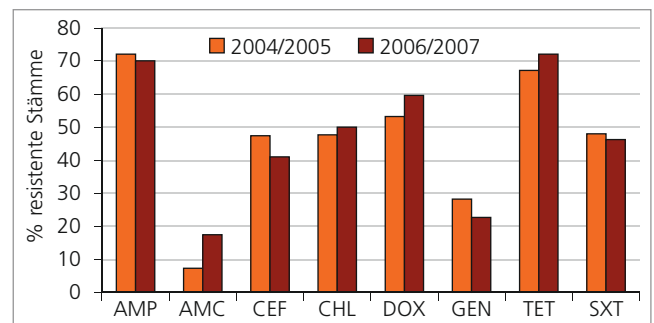


Abb. 5.1.3.2.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Rind, Deutschland 2004/2005 und 2006/2007

Fazit

Insgesamt konnte für die *E.-coli*-Isolate von Rindern mit Enteritis ein recht hohes Resistenzniveau ermittelt werden.

Im Vergleich zur vorangegangenen Studie 2004/2005 sind jedoch kaum Änderungen festzustellen.

▷ U. Steinacker
Reviewer: A. Römer

5.1.4 Infektionen des Urogenitaltraktes, Sepsis und Nabelinfektionen

5.1.4.1 *Arcanobacterium pyogenes*

Arcanobacterium pyogenes gehört zur Familie der *Actinomycetaceae* und ist bei Rindern Bestandteil der Normalflora der Schleimhäute. Bei Durchbrechen der Schleimhautbarriere kommt es zu lokalen Abszessen und von diesen ausgehend bei entsprechender Disposition zu systemischen Erkrankungen. Betroffene Organsysteme sind vor allem der Urogenitaltrakt und die Milchdrüse, der Respirationstrakt und der Bewegungsapparat. Häufig tritt *A. pyogenes* in Mischinfektionen mit anderen Bakterien auf. Der Erreger gilt als hochempfindlich gegenüber Penicillin G, das jedoch (z.B. aufgrund von Mischinfektionen oder Überempfindlichkeiten) nicht in jedem Fall einsetzbar ist. Aufgrund erhöhter Nährstoffansprüche erfolgt die Empfindlichkeitsbestimmung des Erregers unter Zusatz von lysiertem Pferdeblut und aufgrund des langsamen aeroben Wachstums des sehr kleinen Bakteriums unter erhöhter CO₂-Spannung und mit einer Verringerung der Inokulummenge. Die Überprüfung der Methodenadaptation erfolgt durch mitgeführte Kontrollstämme.

Trends in der Resistenzentwicklung

Daten für *A.-pyogenes*-Isolate vom Rind wurden im Rahmen der GERM-Vet Studie des BVL für die Jahre 2006/2007 erhoben.

GERM-Vet BVL / LMU München

Es wurden 149 bovine Isolate aus ganz Deutschland untersucht. Die Mehrzahl der Isolate stammte aus Erkrankungen des Genitaltraktes und der Milchdrüse (n=100). Es wurde die Empfindlichkeit gegenüber 21 Wirkstoffen und drei Wirkstoffkombinationen anhand einer adaptierten Methode nach Dokument M31-A2 des CLSI ermittelt. Für die Mehrzahl der Stoffe stehen keine evaluierten Grenzwerte für die Beurteilung von MHK-Werten zur Verfügung. Beurteilungskriterien des CLSI-Dokumentes für andere Bakterien konnten für folgende Wirkstoffe herangezogen werden: Amoxicillin/Clavulansäure (2/1), Cephalothin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1/19) (Cotrimoxazol), Tetracyclin, Gentamicin und Chloramphenicol. Für alle anderen Wirkstoffe bzw. Kombinationen wurden MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte ermittelt.

Gegenüber keinem der untersuchten β -Lactamantibiotika wurden Resistenzen beobachtet (MHK₉₀-Werte: $\leq 0,015$ bis 0,5 mg/l für Penicilline und 0,12 bis 0,5 mg/l für Cephalosporine). Alle Isolate wiesen einen MHK-Wert von 0,5 mg/l für Vancomycin auf. Ebenfalls vollständige Empfindlichkeit lag

gegenüber Chloramphenicol vor, wohingegen gegenüber Gentamicin (1%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (3%) vereinzelt resistente Isolate auftraten. Resistenz wurde vor allem ausgebildet gegenüber Makroliden und Lincosamiden (13 Isolate mit erhöhten MHK-Werten, 9%) und Tetracyclinen (60%). Als häufigste Resistenzmechanismen konnten Gene für Effluxpumpen [*erm(X)* und *tet(33)*] sowie ein ribosomales Schutzprotein [*tet(W)*] nachgewiesen werden. Für das Fluorchinolon Enrofloxacin wurde beobachtet, dass neun Isolate (6%) einen erhöhten MHK-Wert von 8 mg/l aufwiesen (Werte der Normalpopulation bei 0,5–1 mg/l).

Das Vorkommen multiresistenter Stämme im Vergleich zur Monitoringstudie des Bundesverbandes für Tiergesundheit (BfT-GermVet-Studie) 2004–2006 ist in Tab. 5.1.4.1.1 dargestellt.

Tab. 5.1.4.1.1: Vorkommen von Stämmen mit erhöhten MHK-Werten gegenüber Wirkstoffen aus mehr als zwei Wirkstoffklassen

Antibiotikum	2004/2006 (BfT) n=78	2006/2007 (BVL) n=149
Tetracyclin + Makrolide/Lincosamide	2	10
Tetracyclin + Enrofloxacin	1	4
Tetracyclin + Makrolide/Lincosamide + Sulfonamide*	4	n.t.
Tetracyclin + Enrofloxacin + Sulfonamide*	1	n.t.
Tetracyclin + Makrolide/Lincosamide + Trimethoprim/Sulfamethoxazol + Gentamicin	0	1

* nur im BfT-Monitoring getestet

Fazit

Bovine *A.-pyogenes*-Isolate sind nach wie vor hochempfindlich gegenüber β -Lactamantibiotika. Resistenzraten von etwa 10% gegenüber Makroliden und Lincosamiden und 60% gegenüber Tetracyclinen entsprechen früheren Untersuchungen. Das Auftreten von Stämmen mit erhöhten MHK-Werten gegenüber Fluorchinolonen und potenzierten Sulfonamiden sollte in Zukunft beobachtet werden.

▷ C. Werckenthin
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 ist sowohl die Beeinträchtigung des aktuellen Gesundheitszustandes als 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.

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

Für *Pasteurella multocida* liegen keine neueren Daten vor.

5.2.1.2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* 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

Für *Actinobacillus pleuropneumoniae* liegen keine neueren Daten vor.

5.2.1.3 *Streptococcus suis*

Das Hauptreservoir von *Streptococcus suis* sind Schweine. Der Erreger besiedelt die Tonsillen bzw. den Nasenbereich und zählt weltweit zu den wichtigsten Krankheitserregern beim Schwein.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden die MHK-Werte für insgesamt 179 *S.-suis*-Isolate von Schweinen mit Atemwegserkrankungen untersucht.

Ferkel / Läufer / Mastschwein

Hohe Resistenzraten wurden für Tetracyclin (95,5%) und Erythromycin (48,0%) festgestellt. Für die übrigen getesteten Wirkstoffe (Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Chloramphenicol, Gentamicin und Penicillin) wurden Resistenzraten von unter 3% ermittelt. Damit gleicht die im Studienjahr 2006/2007 ermittelte Resistenzlage der aus dem Studienjahr 2005/2006.

Für die Wirkstoffe, für welche keine Grenzwerte verfügbar sind, wurde eine Bewertung der Empfindlichkeit aufgrund der MHK₉₀-Werte vorgenommen: Die beiden Makrolide Tilmicosin und Tulathromycin sowie Clindamycin und Neomycin zeigten mit 64 bis ≥ 128 mg/l sehr hohe MHK₉₀-Werte, wohingegen Cefoperazon, Cefquinom, Cefotaxim, Enrofloxacin und Oxacillin eine gute In-vitro-Wirksamkeit (MHK₉₀ ≤ 1 mg/l) aufwiesen. Bei der Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) sollte hingegen mit einer eingeschränkten Wirksamkeit gerechnet werden (MHK₉₀ 2 mg/l). Im Vergleich zu vorangegangenen Studien sind auch hier, bis auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol, kaum Verschiebungen in den MHK₉₀-Werten der untersuchten Wirkstoffe erkennbar (siehe Tab. 5.2.1.3.1).

Tab. 5.2.1.3.1: Schwein – MHK₉₀-Werte von *Streptococcus suis* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen. (Ergebnisse aus drei Studien)

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2004/05	2005/06	2006/07
Cefoperazon	0,5	0,5	1
Cefquinom	0,06	0,06	0,12
Clindamycin	64	≥ 64	≥ 64
Enrofloxacin	0,5	0,5	0,5
Neomycin	32	16	64
Oxacillin	0,25	0,12	0,5
Pirlimycin	64	≥ 64	≥ 64
Quinupristin/ Dalfopristin	2	2	2
Spiramycin	128	≥ 128	≥ 128
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	0,12	0,12	2
Tulathromycin	64	≥ 64	≥ 64
Tylosin	64	≥ 128	≥ 128

Fazit

Die Resistenzlage bei *S.-suis*-Isolaten von Schweinen stellt sich insbesondere für therapeutisch bedeutsame Wirkstoffe als weiterhin günstig dar.

▷ A. Römer
Reviewer: H. Kaspar

5.2.1.4 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica verursacht Erkrankungen des Respirationstraktes bei fast allen Säugetieren und selten auch bei Vögeln. Auch beim Menschen sind Erkrankungen durch *B. bronchiseptica* beschrieben, allerdings ist der Mensch im Gegensatz zu 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 Infektionen mit anderen pathogenen Bakterien, z.B. toxischen *Pasteurella multocida*-Stämmen. Bei Schlachttieren mit Pneumonie wird *B. bronchiseptica* als einer der drei häufigsten Erreger nachgewiesen.

der vorab genannten Methodik getestet. Hierbei zeigten sich hohe MHK-Werte gegenüber den meisten getesteten β -Lactamantibiotika.

Generell ähnelten die in der Studie 2006/2007 ermittelten MHK-Werte den aus den früheren Studien. Auch hier waren zwischen den einzelnen Studien kaum Unterschiede bei den MHK_{50} - oder MHK_{90} -Werten festzustellen (Tab. 5.2.1.4.1). Lediglich bei Resistenz gegenüber der Kombination Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol) zeigte sich seit 2002 ein stetiger Aufwärtstrend von 8% in 2002/2003 zu 39% in 2006/2007. Resistenzen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Florfenicol, Gentamicin oder Tetracyclin lagen nach wie vor im Bereich $\leq 4\%$.

In Abbildung 5.2.1.4.1 sind die prozentualen Anteile der resistenten Stämme aus allen vier Studien vergleichend dargestellt.

Trends der Resistenzentwicklung

Über antimikrobielle Resistenz von *B. bronchiseptica* ist bisher vergleichsweise wenig bekannt. Publierte Studien zur Empfindlichkeit von *B.-bronchiseptica*-Stämme aus Deutschland folgten hinsichtlich der Methodik der Bouillon-Mikrodilution den Vorgaben des Dokuments M31-A2 des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). CLSI-anerkannte *B.-bronchiseptica*-Stämme-spezifische Grenzwerte gibt es derzeit nur für Florfenicol. Aus Deutschland liegen bislang Daten aus drei Zeiträumen 2000–2003¹, 2002/2003² und 2004/2005 vor.

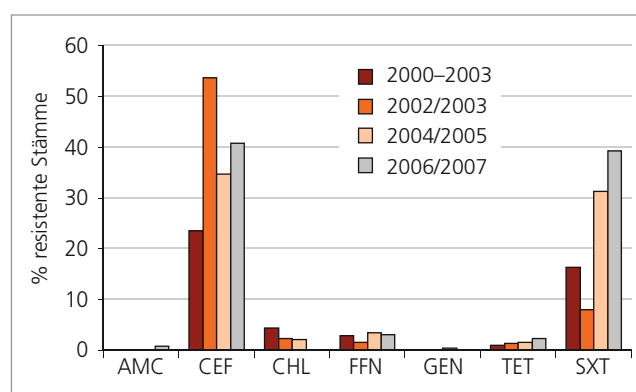


Abb. 5.2.1.4.1: Anteil der resistenten *B.-bronchiseptica*-Stämme aus vier Studien (2000–2003 n=349; 2002/2003 n=138; 2004/2005 n=240; 2006/2007 n=133)

GERM-Vet Studie 2006/2007

Im nationalen Resistenzmonitoring GERM-Vet wurden im Studienjahr 2006/2007 insgesamt 133 *B.-bronchiseptica*-Stämme aus Atemwegsinfektionen von Schweinen gegenüber 24 Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen mit

Fazit

B.-bronchiseptica-Stämme von Schweinen zeigen eine gute Empfindlichkeit gegenüber den meisten antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber Tetracyclin und Enrofloxacin. Die Verwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) sollte nur nach einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, da bei dieser Kombination eine reduzierte Empfindlichkeit häufiger vorkommt. Von einer Behandlung mit Penicillinen oder Cephalosporinen ist abzuraten.

▷ K. Kadlec, S. Schwarz
Reviewer: H. Kaspar

Tab. 5.2.1.4.1: Schwein – $MHK_{50/90}$ -Werte von *B. bronchiseptica* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{50} (mg/l)	MHK_{90} (mg/l)
Ampicillin	16	32
Amoxicillin/Clavulansäure	4/2	8/4
Cephalothin	16	64
Cefquinom	32	32
Ceftiofur	≥ 128	≥ 128
Chloramphenicol	4	8
Florfenicol	2	4
Tetracyclin	0,5	1
Gentamicin	2	2
Nalidixinsäure	8	8
Enrofloxacin	0,5	0,5
Tilmicosin	32	32
Trimethoprim	8	16
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0,06/1,19	8/152
Tulathromycin	8	8

- 1 Kadlec K, Kehrenberg C, Wallmann J, Schwarz S. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from porcine respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2004,48:4903-6.
- 2 Wallmann J, Kaspar H, Kroker R. Prävalenzdaten zur Antibiotikaempfindlichkeit von bei Rindern und Schweinen isolierten bakteriellen Infektionserregern: Nationales BVL Resistenzmonitoring 2002/2003. Berl. Münch. Tierärztl Wochenschr 2004,117:480-92.

5.2.2 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* und *Salmonella* spp. spielen in der Schweinehaltung und hier insbesondere in der Jungtieraufzucht eine große Rolle. Das Erscheinungsbild und die Auswirkungen entsprechen der Erkrankung bei den Rindern.

5.2.2.1 *Escherichia coli*

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden insgesamt 428 *E.-coli*-Isolate von Schweinen mit der Indikation „Gastritis/Enteritis“ untersucht und die Daten entsprechend den drei Produktionsstufen Ferkel, Läufer und Mastschwein ausgewertet.

Ferkel / Läufer / Mastschwein

Hohe Resistenzraten bei *E.-coli*-Isolaten von allen Produktionsstufen wurden für Tetracyclin (72–85%), Doxycyclin (61–68%) und Ampicillin (61–67%) festgestellt. Für Cephalotin, Chloramphenicol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) lagen die Resistenzraten im Bereich von 14–51%. Lediglich für Gentamicin und Amoxicillin/Clavulansäure konnten Resistenzraten unterhalb von 10% bestimmt werden. Insgesamt wiesen Isolate von Mastschweinen durchgängig etwas niedrigere Resistenzraten als die von Ferkeln und Läufern auf. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien war bis auf Doxycyclin (siehe Abb. 5.2.2.1.1) keine eindeutige Veränderung der Resistenzlage feststellbar.

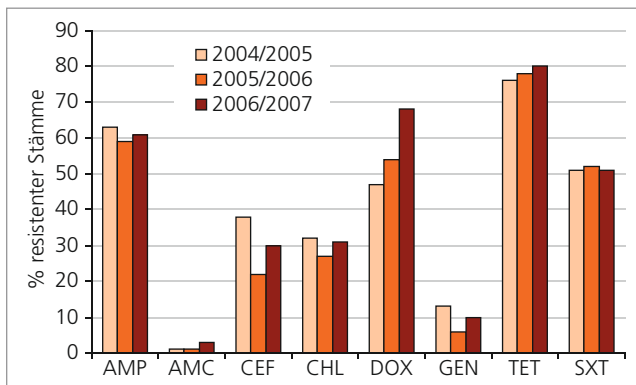


Abb. 5.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* von Ferkeln mit Enteritis, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=287; 2005/2006 n=332; 2006/2007 n=333)

Für die übrigen Wirkstoffe lagen keine Grenzwerte gemäß CLSI vor. Für die getesteten Aminoglykoside (Apramycin, Neomycin und Spectinomycin) wurden mit 8–512 mg/l hohe MHK₉₀-Werte bestimmt, die auf eine begrenzte Wirksamkeit schließen lassen. Eingeschränkt wirksam schien auch Colistin (4 mg/l bei Ferkel und Läufer) zu sein, wobei es für Mastschweine (0,5 mg/l) noch als therapeutisch wirksam angesehen werden kann. Auffällig sind weiterhin die hohen MHK₉₀-Werte für Nalidixinsäure bei Ferkeln und Mastschweinen (2004/2005: 32 mg/l, 2006/2007: 128 mg/l), wobei die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin (0,5 mg/l) stabil und deutlich niedriger waren (siehe Tab. 5.2.2.1.1).

Tab. 5.2.2.1.1: Ferkel – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2004/2005	2005/2006	2006/2007
Apramycin	16	8	32
Cefoperazon	16	32	32
Cefquinom	0,12	0,12	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5
Colistin	0,5	0,5	4
Enrofloxacin	0,5	0,5	0,5
Florfenicol	8	8	8
Nalidixinsäure	32	64	128
Neomycin	64	64	64
Penicillin	≥32	≥32	≥32
Spectinomycin	512	512	512
Spiramycin	≥128	≥128	≥128
Tiamulin	≥64	≥64	≥64
Trimethoprim	128	128	≥128
Tulathromycin	32	32	16

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. Demgegenüber kann für Enrofloxacin noch eine gute therapeutische Wirksamkeit angenommen werden.

▷ A. Römer
Reviewer: H. Kaspar

5.2.2.2 *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der GERM-Vet Monitoringstudie werden seit 2004 die MHK-Werte für *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Schweinen für die Indikation „Enteritis“ bestimmt. Im Studienzeitraum 2006/2007 wurden 113 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* auf ihre In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber 24 antibakteriellen Wirkstoffen untersucht. Für acht der getesteten Wirkstoffe sind CLSI-Grenzwerte verfügbar, so dass bei sechzehn weiteren Wirkstoffen die MHK₉₀-Werte zur Bewertung herangezogen wurden.

Hohe Resistenzraten wurden für Ampicillin (92%), Tetracyclin (90%), Doxycyclin (84%) und Chloramphenicol (49%) ermittelt. Für die Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) lag die Resistenzhäufigkeit bei 18%. Nur ein Isolat zeigte Resistenz gegenüber Gentamicin.

Die MHK₉₀-Werte für die neueren Cephalosporine Cefquinom und Ceftiofur sowie für Enrofloxacin lagen im unteren Bereich, so dass das Vorkommen resistenter Isolate wenig wahrscheinlich erscheint.

Das Polypeptidantibiotikum Colistin kann auf Grundlage des MHK₉₀-Wertes von 4 mg/l als therapeutisch wirksam angesehen werden, wobei mit einer verminderten Wirksamkeit gerechnet werden muss. Apramycin, Cefoperazon und Tiamulin zeigten eine verminderte In-vitro-Aktivität (vgl. Tab. 5.2.2.2.1).

Tab. 5.2.2.2.1: Schwein – MHK_{50/90}-Werte von *S. enterica* subsp. *enterica* für für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen (Ergebnisse aus drei Studien)

Antibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Apramycin	4	4–16
Cefoperazon	16	≥32
Cefquinom	0,06–0,12	0,12–0,25
Ceftiofur	0,5–1	1
Colistin	0,5–1	0,5–4
Enrofloxacin	0,06	0,12
Flofenicol	8	64
Nalidixinsäure	4	8
Penicillin	32–≥64	32–≥64
Spectinomycin	128–256	≥512
Spiramycin	≥128	≥128
Tiamulin	≥64	≥64
Trimethoprim	0,25	≥128
Tulathromycin	8–16	16

Im Vergleich zur Studie 2004/2005 weisen *S. enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate aus dem Studienzeitraum 2006/2007 insbesondere gegenüber Ampicillin, Tetracyclin und Doxycyclin deutlich höhere Resistenzraten auf (vgl. Abb. 5.2.2.2.1).

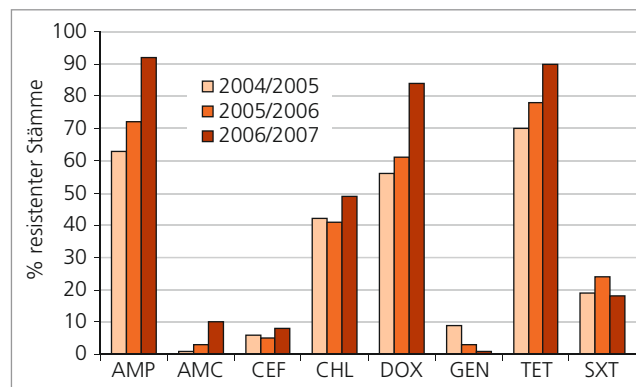


Abb. 5.2.2.2.1 Resistenzraten von *S. enterica* subsp. *enterica* vom Schwein mit Enteritis, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=135; 2005/2006 n=191; 2006/2007 n=120)

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, Doxycyclin und Ampicillin. Bei beiden Bakterienspezies muss die eingeschränkte Wirksamkeit des therapeutisch bedeutsamen Wirkstoffs Colistin beachtet werden.

▷ A. Römer
Reviewer: H. Kaspar

5.2.3 Infektionen des Urogenitaltraktes/ Metritis-Mastitis-Agalaktie

5.2.3.1 *Staphylococcus aureus*/ *Staphylococcus hyicus*

Vertreter der koagulasepositiven Spezies *Staphylococcus aureus* und der koagulasevariablen Spezies *Staphylococcus hyicus* spielen bei Schweinen eine Rolle als Erreger von eitrigen Infektionen des Urogenitaltrakts sowie des Mastitis-Metritis-Agalaktie (MMA)-Komplexes. Insbesondere der MMA-Komplex ist ein häufig multifaktorielles Krankheitsgeschehen, an dem neben den vorab genannten Staphylokokken auch Gram-negative (z.B. *Escherichia coli*) und andere Gram-positive Bakterien (z.B. Streptokokken und Enterokokken) beteiligt sein können. Infektionen des Urogenitaltraktes stellen meist aufsteigende Infektionen, ausgehend von einem Erregereintrag in die äußeren Regionen des Harn- und Geschlechtsapparates dar. Der MMA-Komplex, bei dem entgegen der Nomenklatur häufiger eine Endometritis und Hypogalaktie beobachtet werden, stellt ein postpartales Krankheitsgeschehen dar, dessen Prävalenz auf bis zu 80% in sauenhaltenden Betrieben geschätzt wird. Begünstigende Faktoren sind Geburtsstress, Koprostase ante/intra partum, Verletzungen im Bereich des Darms und der Geburtswege sowie Mängel in der Haltungshygiene.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *S. aureus* und *S. hyicus* liegen keine neueren Daten vor.

5.2.3.2 β -hämolisierende *Streptococcus* spp.

Beim Schwein spielen neben den in Kapitel 5.2.3.1 erwähnten koagulasepositiven und koagulasevariablen *Staphylococcus* spp. auch β -hämolisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, eine wichtige Rolle im Rahmen von Infektionen des Urogenitaltrakts sowie des Mastitis-Metritis-Agalaktie (MMA)-Komplexes.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für β -hämolisierende *Streptococcus* spp. liegen keine neueren Daten vor.

5.2.3.3 *Escherichia coli*

Escherichia coli ist der häufigste Erreger bakterieller Infektionskrankheiten des porcinen Urogenitaltrakts. Bei Nutztieren ziehen Infektionen dieses Organsystems häufig große wirtschaftliche Verluste nach sich, vor allem wenn die Infektionen nicht früh genug mit geeigneten Mitteln behandelt werden. Die coliforme Mastitis (MMA-Komplex) spielt bei Schweinen eine besonders große Rolle. Hierbei kommt es bei Sauen nach der Geburt zu teilweise schwerwiegenden Infektionskrankheiten,

welche das Wachstum des aktuellen Wurfes beeinflussen und die Fruchtbarkeit der Sau nachhaltig beeinträchtigen können.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden insgesamt nur 36 nicht verwandte *E.-coli*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltrakts von Schweinen hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen bzw. zwei Wirkstoffkombinationen untersucht. Für 8 der getesteten Wirkstoffe waren klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar.

Die höchsten Resistenzraten traten gegenüber Tetracyclin (75%), Doxycyclin (67%), Ampicillin (44%) und potenzierten Sulfonamiden (36%) auf. Insgesamt 19% der Isolate wiesen einen MHK-Wert im resistenten Bereich gegenüber Chloramphenicol auf. Gegenüber Cephalothin zeigten 17% der Isolate eine Resistenz, weitere 42% lagen im intermediären Bereich. Resistenzraten von 11% der untersuchten Isolate wurden gegenüber Gentamicin und von 3% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure ermittelt. (Abb. 5.2.3.3.1).

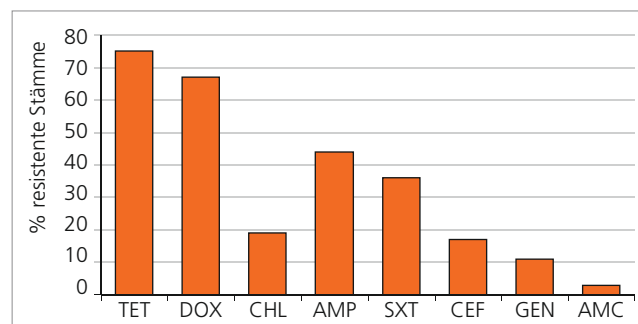


Abb. 5.2.3.3.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Urogenitaltrakt von Schweinen (n=36), Deutschland 2006/2007

Für Enrofloxacin lagen im MHK Bereich über 0,12 mg/l - und damit außerhalb der normalverteilten Population- insgesamt 14% der untersuchten Isolate, 11% wiesen MHK-Werte über 1 mg/l auf. Für Neomycin setzten sich 19% der Isolate mit Werten über 4 mg/l von der normalverteilten Population ab.

Fazit

Für *E. coli* von Schweinen aus Infektionen des Urogenitaltrakts liegen repräsentative vergleichbare Daten nur aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) für sieben der getesteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vor, allerdings wurden in diesem Zeitraum 87 Isolate untersucht. Dabei lagen 2004–2006 die Resistenzraten für Ampicillin (38%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (41%), Cephalothin (14%) und Amoxicillin/Clavulansäure (1%) auf vergleichbarem Niveau. Ähnlich sieht es für Chloramphenicol aus (18%), welches als Marker für eine eventuelle Florfenicol-Kreuzresistenz in die Testung einbezogen wurde. Ein erheblich niedrigerer Anteil resistenter Isolate wurde 2004–2006 gegenüber Tetracyclin (54%) und Gentamicin (1%) gefunden.

▷ A. Lübke-Becker und L.H. Wieler
Reviewer: H. Kaspar

5.2.4 Infektionen des Zentralen Nervensystems und Bewegungsapparates

5.2.4.1 *Streptococcus suis*

Streptococcus suis gilt als fakultativ pathogener Erreger, der hauptsächlich den oberen Respirationstrakt von Schweinen besiedelt. Als Infektionserreger ist *S. suis* bei Schweinen ursächlich beteiligt an einer Vielzahl von pathogenen Prozessen, unter anderem Meningitis, Bronchopneumonie, Arthritis, Sepsis, Polyserositis, Perikarditis und Rhinitis. Eine Vielzahl unterschiedlicher Serotypen wurden bislang beschrieben, wobei einzelne Serotypen mit einer entsprechenden Ausstattung an Virulenzfaktoren offenbar bevorzugt an bestimmten Krankheitsprozessen beteiligt sind, z.B. Stämme des Serotyps 2 an Meningitiden und Stämme des Serotyps 7 an Bronchopneumonien. *S. suis* gilt auch als Zoonoseerreger. Die Infektionen scheinen auf direktem Kontakt mit infizierten Schweinen oder deren Schlachtkörpern zu basieren, wobei Verletzungen der äußeren Haut als bevorzugte Eintrittspforte für den Erreger angenommen werden.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *S. suis* liegen keine neueren Daten vor.

5.2.4.2 *Arcanobacterium pyogenes*

Das Gram-positive coryneforme Stäbchen *Arcanobacterium pyogenes* ist beim Schwein Bewohner der Schleimhäute, der Tonsillen sowie des Magen-Darm-Traktes. Es tritt bei lokalen bis systemischen, abszedierenden Erkrankungen vor allem des Bewegungsapparates und des Respirationstraktes, aber auch der inneren Organe und des Genitaltraktes in Erscheinung. Mischinfektionen mit anderen Bakterien sind häufig. Ebenso wie bei *A.-pyogenes*-Isolaten des Rindes wurden bisher keine Resistenzen gegenüber Penicillin G beschrieben. Die Empfindlichkeitsbestimmung muss bei porcinen Isolaten wie bei bovinen Isolaten mittels einer Adaptation der Methode für schnellwachsende aerobe Bakterien erfolgen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Daten für *A.-pyogenes*-Isolate vom Schwein wurden im Rahmen der GERM-Vet Studie des BVL für die Jahre 2006/2007 erhoben.

Es wurden 53 Isolate aus ganz Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 21 Wirkstoffen und drei Wirkstoffkombinationen anhand einer adaptierten Methode (siehe Kap. 5.1.4.1) nach Dokument M31-A2 des CLSI untersucht. Die Mehrzahl der Isolate stammte aus Proben von Gelenken und Knochen (n=17), dem Respirationstrakt (n=11) und inneren Organen einschließlich des ZNS (n=9). Analog zur Beurteilung boviner Isolate stehen auch für das Schwein für die Mehrzahl der Stoffe keine evaluierten Grenzwerte für die Beurteilung von MHK-Werten zur Verfügung. Beurteilungskriterien des CLSI-Dokumentes für andere Bakterien wurden für folgende

Wirkstoffe herangezogen: Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Tetracyclin, Gentamicin und Chloramphenicol. Für alle anderen Wirkstoffe bzw. Kombinationen wurden MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte ermittelt (Tab. 5.2.4.2.1).

Tab. 5.2.4.2.1: Schwein – MHK₉₀-Werte von *A. pyogenes* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen im Vergleich BfT-GermVet (2006) zu GERM-Vet Studie, BVL 2006/2007

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)	
	2004/2006 (BfT)	2006/2007 (BVL)
n=	12	53
Penicillin G	0,015	≤0,015
Amoxicillin/Clavulansäure	0,03/0,015	0,06/0,03
Cephalothin	0,12	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5
Cefquinom	0,25	0,25
Tetracyclin	16	16
Erythromycin	0,015	32
Tulathromycin	0,12	64
Tilmicosin	0,25	≥256
Clindamycin	0,06	≥256
Gentamicin	0,5	1
Chloramphenicol	1	2
Florfenicol	1	n.t.
Sulfamethoxazol	32	n.t.
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0,06/1,14	0,5/9,5
Enrofloxacin	1	1

Es wurden keine Resistenzen beobachtet gegenüber allen untersuchten β -Lactamantibiotika, potenzierten Sulfonamiden, Chloramphenicol und Gentamicin. Auch für Fluorchinolone wurden keine Isolate mit erhöhten MHK-Werten festgestellt. Für Makrolide und Lincosamide wiesen demgegenüber sieben Isolate (13%) erhöhte MHK-Werte auf. Die Resistenzraten für Tetracyclin lagen bei Anwendung der CLSI-Grenzwerte (8 mg/l für intermediär und ≥ 16 für resistent) bei 30% für resistente und 21% für intermediäre Isolate. Ebenso wie bei Stämmen von Rindern konnte als häufigster Resistenzmechanismus das Gen für das ribosomale Schutzprotein Tet(W) nachgewiesen werden. Multiresistente Isolate waren im Gegensatz zu bovinen Isolaten selten.

Fazit

Die beschriebene Studie ist die erste mit einer größeren Zahl porciner Isolate aus Deutschland. Resistenzen wurden nur gegenüber Tetracyclinen und Makroliden/Lincosamiden beobachtet. Die erhobenen Werte stimmen mit vorläufigen kleineren Studien früherer Jahre mit Ausnahme des Vorkommens von Makrolid/Lincosamid-resistenten Stämmen überein. Insgesamt weisen porcine Isolate im Vergleich zu bovinen Isolaten niedrigere MHK-Werte und geringere Resistenzraten auf.

▷ C. Werckenthin
Reviewer: A. Lübke-Becker

5.3 Wirtschaftsgeflügel (Huhn, Truthuhn)

In Wirtschaftsgeflügelpopulationen nehmen bakterielle Infektionen mit *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida* und *Salmonella enterica* subsp. *enterica* eine Schlüsselstellung ein, wobei *E. coli* als häufigster Erreger nachgewiesen wird. Die zugehörigen Krankheitsbilder gehen dabei häufig in einander über, so dass die Erkrankung als akute Sepsis oder auch in Form örtlich begrenzter, entzündlich-regressiver Prozesse auftritt.

5.3.1 Enteritis

5.3.1.1 *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

Trends in der Resistenzentwicklung

Huhn / Truthuhn (Pute)

Die höchsten Resistenzraten beim Geflügel wurden in der GERM-Vet Studie 2006/2007 für *Salmonella enterica* subsp. *enterica* gegenüber den Wirkstoffen Ampicillin (13%) und Tetracyclin (17%) ermittelt. Bei den übrigen untersuchten Wirkstoffen lagen die Resistenzraten unter 10%, wobei gegenüber Enrofloxacin und Gentamicin keine resistenten Isolate gefunden wurden. Auf eine nach Tierart und Indika-

tion getrennte Darstellung wird aufgrund der sehr niedrigen Isolatanzahl (n=24) verzichtet.

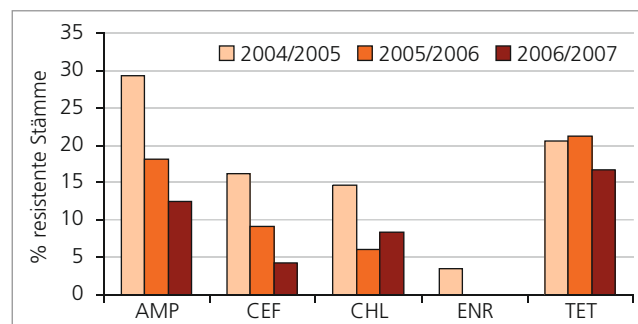


Abb. 5.3.1.1.1: Resistenzraten von *S. enterica* subsp. *enterica* vom Nutzgeflügel, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=68; 2005/2006 n=33; 2006/2007 n=24)

Fazit

Beim Vergleich der Studienjahre zeigt sich eine Tendenz der Resistenzraten nach unten, wobei dies aufgrund der niedrigen Isolat-Zahlen lediglich als Hinweis auf einen Trend zu sehen ist.

▷ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.3.2 Sepsis / Dottersackentzündung

5.3.2.1 *Escherichia coli*

Trends in der Resistenzentwicklung

Von erkranktem Geflügel wurden in der GERM-Vet Studie 2006/2007 415 *E. coli*-Isolate in die Bewertung eingeschlossen. Diese verteilten sich auf 245 Isolate vom Huhn und 170 Isolate vom Truthuhn (davon 4 Isolate von Truthuhnküken).

Bei der Tierart Huhn stammten 56 Isolate vom Masthahnküken und 30 Isolate vom Masthahn (Indikation: Dottersackentzündung / Sepsis). Weitere 159 *E. coli*-Stämme wurden bei der Jung- bzw. Legehennen vor allem mit der Indikationsangabe „Sepsis“ isoliert.

Für die Gesamtpopulation Wirtschaftsgeflügel wurden mit Abstand für Tetracyclin (46%), Ampicillin (41%) und Doxycyclin (38,5%) die höchsten Resistenzraten gemessen.

Masthahn

Sowohl bei den Masthahnküken (<4 Wochen) als auch bei den Masthähnen zeigten die Bakterienstämme erhöhte Resistenzraten gegenüber Ampicillin (63% Masthahn, 40% Masthahnküken), gegenüber Cephalothin und Tetracyclin von bis zu 40% (Abb. 5.3.2.1.1). Bei der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wurden beim Masthahn 43%, beim Masthahnküken 16% resistente Isolate festgestellt. Für die weiteren geprüften Wirkstoffe wurden Resistenzraten mit Werten von unter 10% identifiziert (Chloram-

phenicol, Gentamicin). Gegenüber Enrofloxacin konnte ein Anteil von ca. 3% resistenten Stämmen ermittelt werden.

Bei einem Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass die Resistenzraten der Isolate vom Masthahnküken sich auf einem ähnlichen Niveau über die Jahre hinweg bewegten. Bei den adulten Masthähnen wurde ein Anstieg der Resistenzraten gegenüber der β -Lactamantibiotika (insbesondere bei Amoxicillin/Clavulansäure von 4% auf 16% resistente Isolate) festgestellt.

Legehennen

Ein deutlich geringeres Resistenzniveau als bei anderen Nutzungsformen des Huhnes bzw. beim Truthuhn wurde für die *E. coli*-Stämme von Jung- und Legehennen festgestellt. Für Ampicillin und Cephalothin wurde eine Resistenz in 17% der Fälle (andere Nutzungsformen von bis zu 60% Resistenz) und für Tetracyclin in 26% der Fälle (andere Nutzungsformen von bis zu 70% Resistenz) notiert (Abb. 5.3.2.1.3). Alle übrigen Wirkstoffe bewegten sich in Bereichen von deutlich unter 10% resistenten Stämmen. Gegenüber Enrofloxacin zeigten nur 3% der eingesandten *E. coli*-Isolate von Jung- bzw. Legehennen Unempfindlichkeit.

Truthuhn

Ein höherer Anteil resistenter Isolate als bei der Tierart Huhn wurde insgesamt beim Truthuhn festgestellt. So betragen die Resistenzraten für Tetracyclin 69%, für Ampicillin 61% und für Trimethoprim/Sulfamethoxazol 35%. Auch für Cephalothin wurde eine Resistenzrate von 42% ermittelt. Demgegenüber betrug das Resistenzniveau für Enrofloxacin nur 3%.

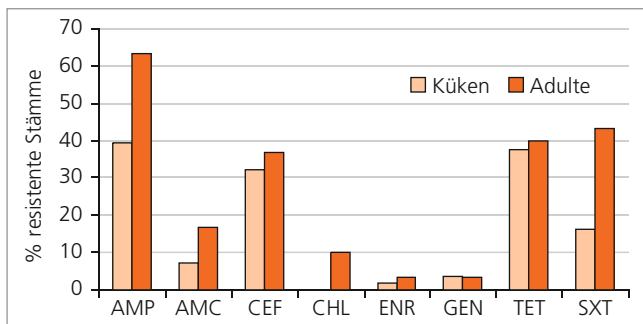


Abb. 5.3.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* von adulten Masthähnen und Küken, Deutschland 2006/2007 (Masthähne n=30; Masthähnküken n=56)

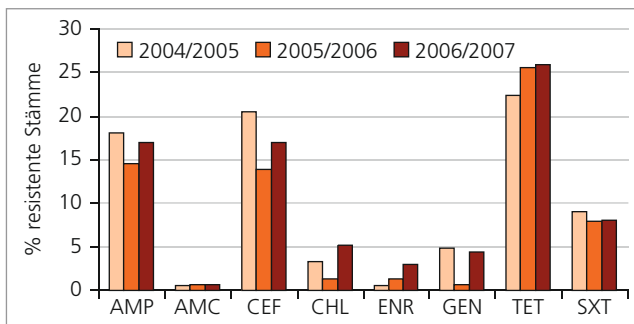


Abb. 5.3.2.1.3: Resistenzraten von *E. coli* von Legehennen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=210; 2005/2006 n=151; 2006/2007 n=135)

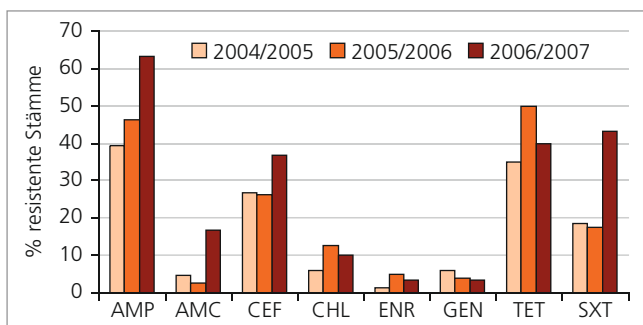


Abb. 5.3.2.1.2: Resistenzraten von *E. coli* von adulten Masthähnen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=86; 2005/2006 n=80; 2006/2007 n=30)

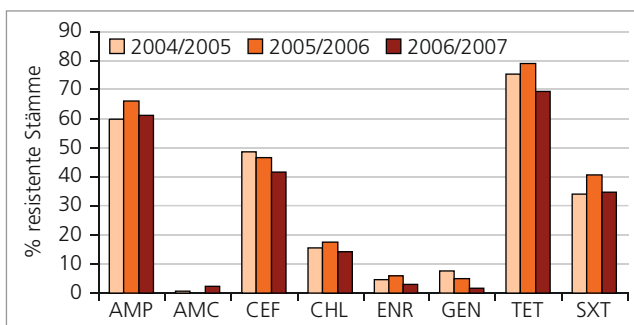


Abb. 5.3.2.1.4: Resistenzraten von *E. coli* von Truthähnen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=194; 2005/2006 n=346; 2006/2007 n=170)

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 Daten 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 β -Lactamantibiotika eine leichte Abnahme der Resistenzraten sichtbar, wobei dies aufgrund der z.T. niedrigen Isolat-Zahlen lediglich als Trend zu sehen ist.

Insgesamt zeigten die ermittelten MHK-Häufigkeitsverteilungen, dass das Resistenzniveau für Geflügelisolate über dem vom BVL ermittelten Niveau für andere tierpathogene Bakterien lag. Diese Daten können jedoch nicht das Resistenzverhalten von geflügelpathogenen Bakterien in Deutschland abbilden, da die Fallzahlen zu gering und nicht regional gleichmäßig verteilt waren. Um auch für diesen Produktionsbereich belastbare Daten ermitteln zu können, ist eine regere Beteiligung auch der privaten Labore wünschenswert, in deren Hand hauptsächlich die labordiagnostischen Tätigkeiten für die Geflügelproduktion in Deutschland liegen.

▷ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.3.2.2 *Staphylococcus aureus*

Trends in der Resistenzentwicklung

Huhn / Truthuhn (Pute)

Die vom Geflügel in die Untersuchungen der GERM-Vet Studie 2006/2007 eingeschlossenen *S.-aureus*-Stämme (n=30) 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.

Erhöhte Resistenzraten mit 53% wurden für Penicilline (Ampicillin, Penicillin G) und für Erythromycin (37%) ermittelt (Abb. 5.3.2.2.1). Darüber hinaus gehende Resistenzen wurden bei den Bakterienstämmen ausschließlich gegenüber Tetracyclin mit 60% festgestellt. Weiterhin wurden drei Oxacillin-resistente Isolate (10%) gefunden, die als *mecA*-positiv bestätigt werden konnten.

Fazit

Beim Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass das Resistenzniveau der Studie 2006/2007 weitgehend mit dem Niveau der Studie 2004/2005 vergleichbar war. Ein Anstieg

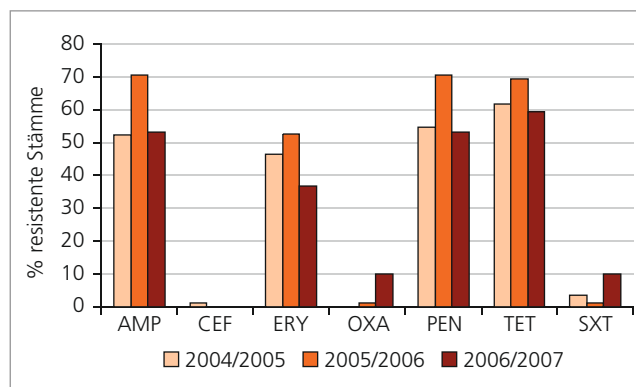


Abb. 5.3.2.2.1: Resistenzraten von *S. aureus* vom Nutzgeflügel, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=84; 2005/2006 n=95; 2006/2007 n=30)

ist lediglich für die Resistenzen gegenüber Oxacillin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zu verzeichnen, gegenüber Erythromycin war die Resistenzrate sogar niedriger als in den beiden Studien zuvor. Eine Tendenz ist jedoch aufgrund der sehr niedrigen Fallzahlen, die in der Studie 2006/2007 untersucht worden sind, nicht abzulesen. Hier müssen zur Verifizierung deutlich mehr Isolate in die Untersuchung einbezogen werden.

▷ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.3.3 Infektionen des Respirationstraktes

5.3.3.1 *Pseudomonas aeruginosa* / *Pasteurella multocida*

Trends in der Resistenzentwicklung

Huhn / Truthuhn (Pute)

Im Untersuchungszeitraum der GERM-Vet Studie 2006/2007 konnten für 12 *Pseudomonas-aeruginosa*- und 13 *Pasteurella-multocida*-Stämme vom Geflügel mit der Indikation „respiratorische Erkrankungen“ MHK-Werte bestimmt werden. Während für *P. multocida* bei nur drei Stämmen eine Unempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin detektiert wurde, zeigten alle *P.-aeruginosa*-Stämme Mehrfachresistenzen gegenüber zahlreichen Antibiotika (Abb. 5.3.3.1.1). Auf Basis der ermittelten MHK-Werte konnten bei *P. aeruginosa* die Antibiotika Colistin und Enrofloxacin sowie eingeschränkt die Aminoglycoside als therapeutisch wirksam angesehen werden.

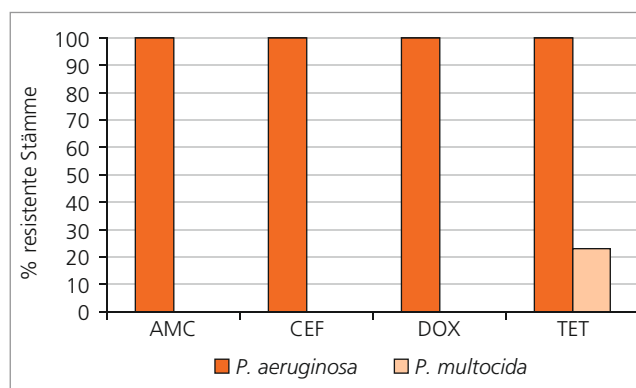


Abb. 5.3.3.1.1: Resistenzraten von *P. aeruginosa* und *P. multocida* vom Nutzgeflügel, Deutschland 2006/2007

Fazit

Die hier besonders niedrige Anzahl der untersuchten Isolate führt lediglich zu Hinweisen auf die derzeitige Resistenzlage, die jedoch im Vergleich zu den GERM-Vet Studien der Jahre 2004/2005 und 2005/2006 keine Veränderungen aufweist.

▷ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.3.3.2 *Bordetella avium*

Trends in der Resistenzentwicklung

Truthuhn (Pute)

Es konnten lediglich 13 *Bordetella-avium*-Isolate von der Pute in der GERM-Vet Studie 2006/2007 mit der Indikation „respiratorische Erkrankung“ untersucht werden. Es wurden hohe MHK₉₀-Werte bei den Wirkstoffen Nalidixinsäure, Tulathromycin (16 mg/l), Spectinomycin, Tilmicosin, Tiamulin (64 mg/l) und Spiramycin (≥ 128 mg/l) ermittelt, die auf eine klinische Unwirksamkeit der entsprechenden Wirkstoffe schließen lassen.

Fazit

Auch hier kann die niedrige Anzahl der untersuchten Isolate nur zu begrenzten Hinweisen auf die derzeitige Resistenzlage führen. Der Vergleich mit den GERM-Vet Studien der Jahre 2004/2005 und 2005/2006 zeigt jedoch, dass sich die detektierten MHK₉₀-Werte mit diesen weitgehend decken.

▷ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.3.4 Regionale Studie Masthahnküken/Masthähne – Bayern

Im Rahmen einer Dissertationsarbeit an der Klinik für Vögel der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden von Herbst 2006 bis Frühjahr 2008 insgesamt 405 Bakterienstämme (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*) von Masthahnküken und Masthähnen auf deren Resistenzverhalten hin untersucht. Die Tupferproben aus diversem Organmaterial stammten überwiegend von Geflügelbeständen im bayerischen Einzugsbereich der Klinik und wurden zur routinemäßigen bakteriologischen Untersuchung in das Labor eingeschickt. Daten zum Gesundheitsstatus oder zur Behandlungssituation der Bestände wurden nicht erhoben. Die Resistenzbestimmung erfolgte über die Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration mittels Bouillon-Mikrodilution nach den Vorgaben der CLSI-Dokumente M31-A2 und M31-S1.

5.3.4.1 *Escherichia coli*

E. coli ist beim Geflügel als Teil der physiologischen Darmflora zu finden. Dennoch ist diese Spezies auch ein weltweit bedeutsamer Erreger von Coliseptikämien, Dottersackentzündungen, Enteritiden u.a. Erkrankungen beim Geflügel, insbesondere bei Küken.

Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden 199 *E.-coli*-Isolate von Masthahnküken/Masthähnen in die Untersuchung einbezogen. Zur qualitativen Einordnung der ermittelten MHK-Werte für Ampicillin, Enrofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Tetracyclin wurden hierfür Grenzwerte aus dem CLSI-Dokument M31-S1 herangezogen. Dabei sind nur die Grenzwerte von Enrofloxacin geflügelspezifisch angegeben. Von den anderen untersuchten Wirkstoffen (Colistin, Neomycin und Spectinomycin) wurden nur die MHK₅₀- und die MHK₉₀-Werte aufgeführt.

Es zeigte sich für *E. coli* eine Resistenzrate von über 45% gegenüber Ampicillin (48%) und Tetracyclin (45%). Die Situation bezüglich Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist mit 37% resistenten Stämmen etwas besser. Dagegen war der Anteil resistenter Isolate für Enrofloxacin mit 6% relativ gering.

Dies spiegelte sich auch in den Werten der MHK₅₀ und MHK₉₀ wieder. Diese Werte zeigten außerdem für Colistin ein besonders niedriges Resistenzniveau, das eine weitgehende Empfindlichkeit von *E. coli* gegenüber Colistin bedeutet. Dagegen lag die MHK₉₀ für Neomycin schon relativ hoch, und die MHK_{50/90}-Werte von Spectinomycin deuten auf eine ungünstige Resistenzlage hin.

Tab. 5.3.4.1.1: Masthahnküken/Masthähne – MHK_{50/90}-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	4	≥ 32
Colistin	≤ 0,5	≤ 0,5
Enrofloxacin	0,25	0,5
Neomycin	≤ 8	32
Spectinomycin	64	≥ 128
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	≤ 0,25/4,75	≥ 4/76
Tetracyclin	2	≥ 16

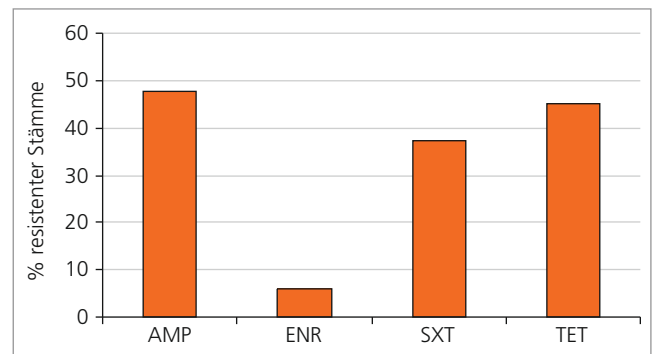


Abb. 5.3.4.1.1: Resistenzraten von *E. coli* (n=199) von Masthahnküken und Masthähnen aus dem Probenaufkommen der Klinik für Vögel der LMU München (2006–2008)

Fazit

E.-coli-Isolate von Masthahnküken und Masthähnen zeigen eine gute Empfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin und Colistin. Jedoch ist lediglich bei der Verwendung von Enrofloxacin mit einem ausreichend hohen systemischen Wirkspiegel zu rechnen, während Colistin nur zur Behandlung enteraler Infektionen geeignet ist. Resistente Isolate werden vor allem gegenüber Spectinomycin, aber auch gegenüber Ampicillin, Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), sowie in geringerem Maße gegenüber Neomycin beobachtet. Um bei diesen antibiotischen Stoffen eine verlässliche Wirkung sicherstellen zu können, ist eine Empfindlichkeitsbestimmung im Behandlungsfall unabdingbar. Dies umso mehr, da es gilt, weitere Resistenzentwicklungen, welche durch die Verwendung unzureichend wirksamer Stoffe begünstigt werden, zu vermeiden, um die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Antibiotika langfristig zu erhalten.

▷ F. Kronthaler, R. Korbel
Reviewer: A. Römer

5.3.4.2 *Staphylococcus aureus*/ *Enterococcus* spp.

Staphylococcus aureus ist beim Geflügel als Erreger von Sepsis, Nabel- und Dottersackentzündungen, Arthritis, Synovitis, sowie Chondronecrosis und anderen Erkrankungen anzutreffen. Enterokokken, die vielfach zur normalen Darmflora zählen, werden mit Sepsis, Arthropathien, Hepatitiden und Erkrankungen anderer Organe in Verbindung gebracht.

Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden 69 *S.-aureus*- und 137 *Enterococcus*-spp.-Isolate von Masthahnküken/Masthähnen in die Untersuchung einbezogen. Anhand der Grenzwerte des CLSI-Dokuments M31-S1 wurde die qualitative Einordnung der ermittelten MHK-Werte für Ampicillin, Erythromycin, Penicillin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Tetracyclin vorgenommen. Dabei handelt es sich nicht um geflügelspezifische Werte. Von den anderen untersuchten Wirkstoffen (Clindamycin, Enrofloxacin, Neomycin und Spectinomycin) werden nur die MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte aufgeführt.

Es zeigte sich für *S. aureus* eine insgesamt relativ günstige Resistenzsituation. Knapp 15% der Isolate waren resistent gegenüber Ampicillin (14,5%) und Penicillin (14,5%). Gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol waren alle Stämme empfindlich. Ähnliches galt für Erythromycin mit nur einem resistenten Isolat. Die Resistenzrate für Tetracyclin lag bei 25%. Die niedrigen MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte für Clindamycin und Neomycin deuten auch hier auf eine sehr gute Resistenzlage von *S. aureus* hin. Dagegen lag ein ausgeprägtes Resistenzverhalten gegenüber Spectinomycin vor.

Die ausgewerteten *Enterococcus* spp.-Stämme zeigten bezüglich Ampicillin (3%), Penicillin (4%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (7%) sehr geringe Resistenzraten. Deutlich schlechter sah es diesbezüglich bei Erythromycin (68%) und Tetracyclin (64%) aus. Dies zeigten auch die MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte, die eine hohe Resistenz gegen Clindamycin, Neomycin und Spectinomycin ausdrücken.

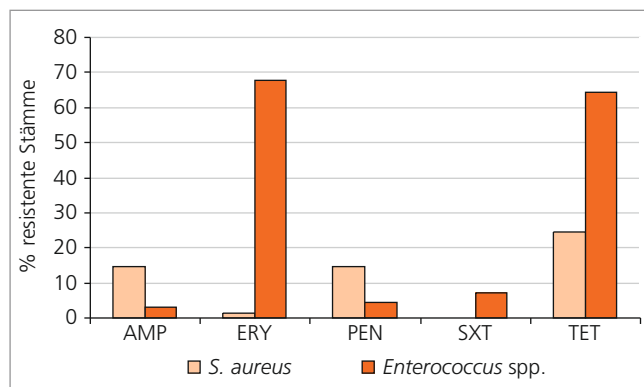


Abb. 5.3.4.2.1: Resistenzraten von *S. aureus* (n=69) und *Enterococcus* spp. (n=137) bei Masthahnküken und Masthähnen aus dem Probenaufkommen der Klinik für Vögel der LMU München (2006–2008)

Tab. 5.3.4.2.1: Masthahnküken/Masthähne – MHK_{50/90}-Werte von *S. aureus* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	≤0,12	8
Clindamycin	≤0,25	≤0,25
Enrofloxacin	0,12	>2
Erythromycin	1	2
Neomycin	≤8	≤8
Penicillin	≤0,06	8
Spectinomycin	128	≥128
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	≤0,25/4,75	≤0,25/4,75
Tetracyclin	≤1	16

Tab. 5.3.4.2.2: Masthahnküken/Masthähne – MHK_{50/90}-Werte von *Enterococcus* spp. für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	0,5	1
Clindamycin	≥4	≥4
Enrofloxacin	1	2
Erythromycin	8	≥8
Neomycin	≥32	≥32
Penicillin	2	4
Spectinomycin	128	≥128
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	≤0,25/4,75	≤0,25/4,75
Tetracyclin	16	≥16

Fazit

S. aureus zeigt gegenüber den meisten getesteten Wirkstoffen eine gute bis sehr gute Resistenzsituation. Lediglich gegenüber Spectinomycin sind nahezu keine Isolate empfindlich. Enrofloxacin und Tetracyclin sind teilweise unwirksam.

Bezüglich Ampicillin, Penicillin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) ist die Resistenzlage von *Enterococcus* spp. besonders günstig. Im Gegensatz hierzu ist die Resistenzsituation bei Clindamycin, Erythromycin, Neomycin, Spectinomycin und Tetracyclin als ungünstig und bezüglich Enrofloxacin als vorsichtig einzustufen.

Von Bedeutung für die Behandlung von *Enterococcus* spp.-bedingten Erkrankungen sind v.a. β-Lactamantibiotika. Eine mögliche Resistenzentwicklung muss genau beobachtet werden, da diese die therapeutischen Möglichkeiten stark einschränken könnte.

▷ F. Kronthaler, R. Korbel
Reviewer: A. Römer

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 pseudintermedius*

Vertreter der beiden koagulasepositiven *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus pseudintermedius* spielen bei Hund und Katze als 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. pseudintermedius* insbesondere im Zusammenhang mit Wundinfektionen, Otitis externa und der caninen Pyodermie isoliert. Beide Spezies sind auch für postoperative Komplikationen in Form von Wundinfektionen in der tierärztlichen Praxis von Bedeutung. Vertreter beider Spezies verursachen auch Infektionen bei Menschen, wobei ein wechselseitiger Transfer entsprechender Stämme zwischen Mensch und Hund/Katze beschrieben ist. Hierbei sind insbesondere methicillin-resistente *S.-aureus* (MRSA)- und *S.-pseudintermedius* (MRSP)-Stämme auf Grund ihres zoonotischen Potenzials von Bedeutung.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für koagulasepositive Staphylokokken von Hund und Katze aus Infektionen von Haut und Ohr liegen bislang für Deutschland nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger vor. Die einzigen repräsentativen Daten entstammten bislang der BfT-GermVet-Studie (2004–2006).¹

GERM-Vet Studie 2006/2007

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden insgesamt 27 canine und 4 feline *S.-aureus*- sowie 105 canine *S.-pseudintermedius*-Stämme aus Infektionen der Haut oder des Ohrs hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 21 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 14 der getesteten Wirkstoffe klinische Grenzwerte gemäß CLSI Dokument M31-S1 verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Höchste Resistenzraten waren bei Stämmen der Spezies *S. aureus* und *S. pseudintermedius* gegenüber Penicillin G (52 bzw. 61%), Tetracyclin (31 bzw. 29%), Ampicillin (29%), Erythromycin (31 bzw. 19%), Clindamycin (31 bzw. 19%) und Chloramphenicol (24 bzw. 16%) zu beobachten (Abb. 6.1.1.1).

Tab. 6.1.1.1 Hund/Katze – MHK_{50/90}-Werte von *S. aureus* und *S. pseudintermedius*, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	<i>S. aureus</i>		<i>S. pseudintermedius</i>	
	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ceftiofur	0,12	1	0,12	0,5
Cefoperazon	0,25	2	0,25	2
Spectinomycin	64	64	64	64
Spiramycin	4	≥256	4	≥256
Tilmicosin	2	≥128	1	≥128
Tulathromycin	8	≥128	8	≥128
Tylosin	1	≥128	1	≥128

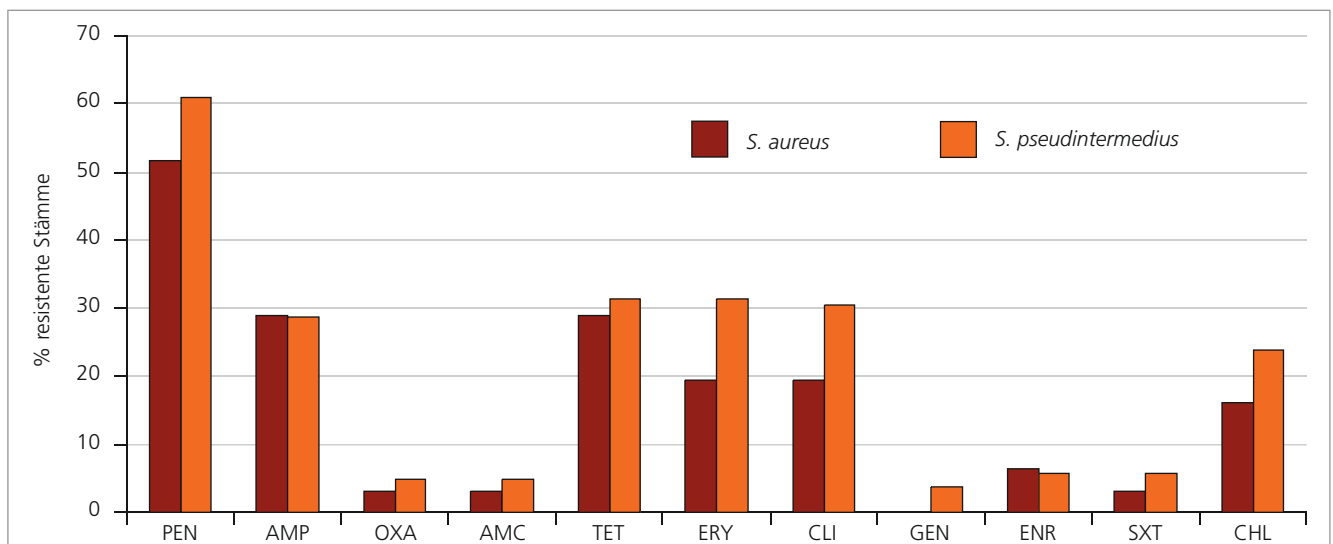


Abb. 6.1.1.1 Resistenzverhalten von *S. aureus* und *S. pseudintermedius* aus Infektionen von Haut und Ohr bei Hunden und Katzen gegenüber ausgewählten Wirkstoffen

Sehr niedrige Resistenzraten von 0–7% ergaben sich für Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin, Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol), Oxacillin, Gentamicin, Cefazolin und Cephalothin. Alle Stämme beider Spezies erwiesen sich als empfindlich gegenüber Vancomycin. Die *S.-pseudintermedius*-Stämme zeigten gegenüber den meisten Wirkstoffen höhere Resistenzraten als die *S.-aureus*-Stämme. Der Anteil von MRSA (n=1; 3%) und MRSP (n=5; 5%) war in beiden Testkollektiven niedrig.

Fazit

S. aureus und *S. pseudintermedius* von Hund/Katze aus Infektionen von Haut und Ohr erwiesen sich insbesondere gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen, Enrofloxacin, Gentamicin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Cotrimoxazol) hochempfindlich. Oxacillinresistenz wurde selten beobachtet.

▷ S. Schwarz, K. Kadlec
Reviewer: A. Römer

- 1 Schwarz S, Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive and coagulase-variable staphylococci from various indications of swine, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 2007;120:372-9.

6.1.1.2 β -hämolisierende *Streptococcus* spp.

Bei Hund und Katze spielen – neben den in Kapitel 6.1.1.1 erwähnten koagulasepositiven *Staphylococcus* spp. – β -hämolisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus canis* und *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, eine wichtige Rolle im Rahmen von Infektionen des Respirationstraktes, der Haut, der Ohren und des Maulbereichs. Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes erfolgen meist als sekundäre Komplikationen eines primär viralen Infektionsgeschehens. Infektionen von Haut, Ohr und Maul finden sich dagegen häufig nach Verletzungen infolge von Fremdkörpern, Bissen und parasitären Prozessen, wodurch einem Eindringen der Erreger Vorschub geleistet wird.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für β -hämolisierende *Streptococcus* spp. liegen keine neuen Daten vor.

6.1.1.3 *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 akute 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 sind beschrieben.

Trends der Resistenzentwicklung

Für den Erreger *P. multocida*, der von Erkrankungen des Respirationstraktes oder von Infektionen der Haut, der Ohren oder des Mauls bei Hunden oder Katzen isoliert wurde, liegen bislang nur sehr wenige Resistenzdaten vor. Für Isolate aus Deutschland kann nur auf die Ergebnisse der BfT GermVet-Studie aus den Jahren 2004–2006 und der GERM-Vet Studie aus den Jahren 2006/2007 zurückgegriffen werden.

BfT-GermVet

Es wurden insgesamt 92 *P. multocida*-Isolate auf ihre In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen getestet, wobei die Mehrzahl der Isolate (72 Isolate) aus dem Respirationstrakt von Hunden oder Katzen stammte. Weitere 20 Isolate wurden aus Infektionen von Haut, Ohr oder Maul isoliert. Alle Isolate waren sensibel gegenüber den Wirkstoffen Cephalothin, Cefazolin, Enrofloxacin sowie Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Dagegen wurden sechs Isolate gegenüber Gentamicin und je ein Isolat gegenüber Tetracyclin bzw. Chloramphenicol als intermediär eingestuft. Lediglich für Sulfamethoxazol wurden in Abhängigkeit von der Herkunft der Isolate höhere Resistenzraten von 45% (Haut, Ohr, Maul) bzw. 43% (Respirationstrakt) ermittelt (Abb. 6.1.1.3.1).

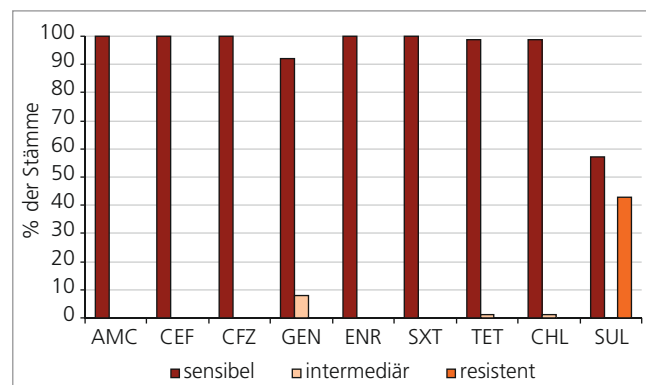


Abb. 6.1.1.3.1: Empfindlichkeitsergebnisse der geprüften *P. multocida*-Isolate 2004–2006

GERM-Vet Studie 2006/2007

In die Studie wurden 36 *P. multocida*-Isolate von Katzen sowie einem Hund einbezogen, die aus Infektionen des Respirationstraktes (n=34) oder der Maulhöhle (n=2) stammten. Die Empfindlichkeit der Isolate wurde gegenüber 24 Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen getestet, von denen für sieben klinische CLSI-Grenzwerte angewendet wurden (Abb. 6.1.1.3.2). Kein Isolat zeigte sich resistent gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Gentamicin, Enrofloxacin, Doxycyclin und Tetracyclin sowie Chloramphenicol, lediglich ein Isolat wurde für Gentamicin als intermediär eingestuft. Für die anderen Wirkstoffe wurden MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte ermittelt, die in Tab. 6.1.1.3.1 dargestellt sind.

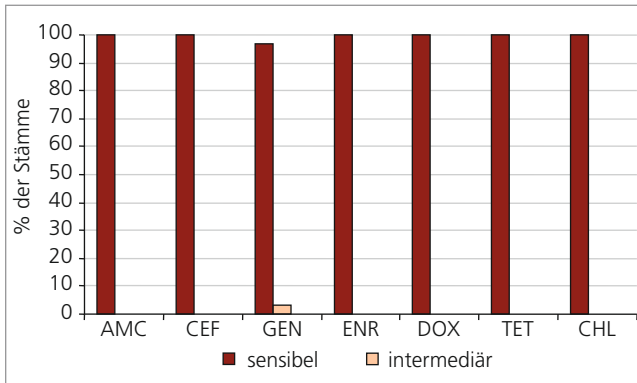


Abb. 6.1.1.3.2 Empfindlichkeitsergebnisse der geprüften *P. multocida*-Stämme 2006–2007

Fazit

P. multocida-Isolate von Hunden und Katzen aus Deutschland scheinen gegen die meisten der getesteten Wirkstoffe sehr empfindlich zu sein. Bei dem Vergleich der Studien aus den Jahren 2004–2006 und 2006/2007 zeichnet sich ein leichter Anstieg der MHK_{50/90}-Werte für einige der getesteten Wirkstoffe (Ampicillin, Penicillin G, Cefquinom, Tulathromycin, Spiramycin, Tilmicosin, Spectinomycin und Colistin) um zumeist eine Verdünnungsstufe ab.

▷ C. Kehrenberg
Reviewer: H. Kaspar

Tab. 6.1.1.3.1: Hund/Katze – Vergleich der MHK_{50/90}-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Wirkstoff	BfT-GermVet 2004–2006 (n=92)		GERM-Vet 2006/2007 (n=36)	
	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	0,12	0,12	0,25	0,25
Penicillin G	0,06	0,12	0,25	0,25
Ceftiofur	≤0,008	≤0,008	≤0,03	≤0,03
Cefquinom	0,03	0,06	0,06	0,12
Cefoperazon	≤0,03	≤0,03	≤0,06	≤0,06
Cefotaxim			≤0,015	0,03
Tulathromycin	1	2	2	4
Spiramycin	32	32	64	64
Neomycin	4	4		
Apramycin			16	32
Erythromycin	2	4		
Clindamycin	8	16		
Tilmicosin	4	8	8	16
Spectinomycin	32	32	32	64
Florfenicol	0,5	0,5	0,25	0,5
Nalidixinsäure			1	2
Tiamulin			16	32
Colistin	0,5	1	1	4
Trimethoprim			0,25	256
Trimethoprim/Sulfamethoxazol			0,06/ 1,19	0,25/ 4,75
Oxacillin + 2% NaCl	2	2		

1. Schwarz S, Alešik E, Grobber M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* from dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl Munch Tierärztl Wochenschr. 2007;120:423-30.

6.1.1.4 *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, mucopurulenten 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 symptomlose Träger und Ausscheider von *B. bronchiseptica*.

Trends in der Resistenzentwicklung

Ähnlich wie *Pasteurella multocida* sind *B.-bronchiseptica*-Stämme von Hunden oder Katzen bisher nur in geringem Umfang auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht worden. Die hierbei verwendete Methodik folgt den Vorgaben des CLSI-Dokuments M31-A2 für schnell wachsende aerobe Bakterien. Für Stämme aus Deutschland stehen bis jetzt nur Daten aus den Studien BfT-GermVet 2004–2006¹ und der GERM-Vet Studie 2006/2007 zur Verfügung.

GERM-Vet Studie 2006–2007

Im Rahmen der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden 34 Stämme (19 von Hunden und 15 von Katzen) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 22 verschiedenen Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen untersucht. *B. bronchiseptica* ist im Gegensatz zu anderen Erregern des Respirationstraktes relativ unempfindlich gegenüber β -Lactamantibiotika. Für Ampicillin lagen die MHK-Werte bei 4–64 mg/l sowie für Cephalthin und Cefotaxim bei 8– ≥ 64 mg/l.

Eine günstige Empfindlichkeitslage (0% resistente Stämme) ergab sich hingegen für Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin, Tetracyclin, Gentamicin und Chloramphenicol. Ein Rückgang der Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) von 81% in 2004–2006 versus 65% in 2006–2007 war bei den caninen/felinen Stämmen feststellbar. Der Vergleich der MHK-Werte ausgewählter Wirkstoffe aus den Studien 2004–2006 und 2006/2007 zeigte jedoch ein weitgehend gleichbleibendes Empfindlichkeitsniveau mit leicht steigender Tendenz für einzelne Wirkstoffe, z.B. Cefquinom, Gentamicin und Tulathromycin (Tab. 6.1.1.4.1).

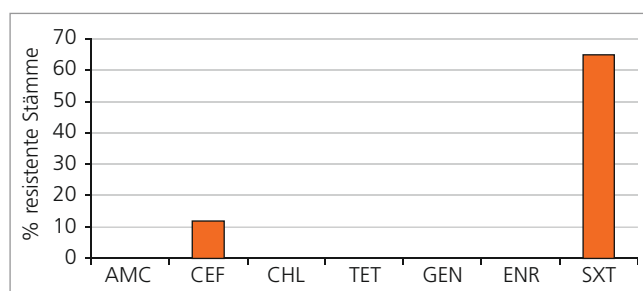


Abb. 6.1.1.4.1: Resistenzverhalten von *B. bronchiseptica* aus Infektionen des Respirationstrakts bei Hunden und Katzen gegenüber ausgewählten Wirkstoffen.

Tab. 6.1.1.4.1: Hund/Katze – MHK_{50/90}-Werte von *B.-bronchiseptica*-Stämmen aus 2004–2006 (n=42) und 2006/2007 (n=34), für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	2004–2006		2006/2007	
	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ampicillin	8	16	16	32
Penicillin G	≥ 64	≥ 64	≥ 64	≥ 64
Cephalthin	16	16	16	32
Cefoperazon	4	8	4	8
Cefquinom	16	16	32	32
Ceftiofur	≥ 32	≥ 32	≥ 128	≥ 128
Chloramphenicol	4	8	4	8
Enrofloxacin	0,25	0,5	0,5	0,5
Florfenicol	4	4	4	4
Gentamicin	2	2	4	4
Spectinomycin	≥ 1024	≥ 1024	≥ 512	≥ 512
Spiramycin	128	128	128	≥ 256
Tetracyclin	0,5	2	0,5	1
Tilmicosin	32	64	32	64
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	4/76	8/152	2/38	8/152
Tulathromycin	4	4	8	16

Fazit

Die vorliegenden Daten geben einen Einblick in die Empfindlichkeitslage von *B.-bronchiseptica*-Stämmen aus Deutschland, die aus Atemwegsinfektionen von Hund und Katze stammen. Sie zeigen eine hohe Unempfindlichkeit gegenüber vielen β -Lactamantibiotika, aber auch Wirkstoffen anderer Klassen. Vor der Anwendung von Antibiotika zur Bekämpfung dieser Erreger ist eine Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber den in Frage kommenden antimikrobiellen Wirkstoffen unverzichtbar.

▷ K. Kadlec, S. Schwarz
Reviewer: H. Kaspar

1 Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, Lübke-Becker A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* from dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 2007;120:423-30.

6.1.1.5 *Escherichia coli*

Escherichia coli kann häufig in Proben aus dem Respirationstrakt von Hund und Katze nachgewiesen werden. Erreger von Infektionen dieses Organsystems können über Tröpfcheninfektion, also auch ohne direkten Körperkontakt, an andere Tiere und auch den Menschen übertragen werden, was für die Wichtigkeit eines Resistenzmonitorings dieser Pathogene spricht.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *E. coli* aus dem Respirationstrakt von Hund und Katze liegen keine neueren Daten vor.

6.1.1.6 *Proteus spp.*

Proteus spp. sind als Kommensalen der Haut bekannt, sie können aber auch bei Dermatitis eine Rolle spielen. Vor allem bei der Otitis externa des Hundes werden sie neben *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken und Hefen regelmäßig isoliert. Diese Infektionen werden in der Regel lokal mit Präparaten behandelt, welche neben antimikrobiellen Wirkstoffen wie Chloramphenicol, Gentamicin, Polymyxin oder Fluorchinolone häufig auch Corticosteroide und Antimykotika enthalten.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *Proteus spp.* aus Hautinfektionen von Hund und Katze liegen keine neueren Daten vor.

6.1.1.7 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ist ein Gram-negativer Erreger, der zur normalen Flora des Gastrointestinaltraktes von Tieren und dem Menschen gehört. Bei Hunden und Katzen ruft das Bakterium – in der Regel als Sekundärerreger – eitrige Infektionen diverser Organsysteme 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 Spezies gegenüber diversen 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 Therapeutika stehen für die Tiermedizin nicht bzw. nur im Ausnahmefall zur Verfügung.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *P. aeruginosa* aus Hautinfektionen von Hund und Katze liegen keine neueren Daten vor.

6.1.2 Infektionen des Urogenitaltraktes

6.1.2.1 *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 in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden insgesamt 63 nicht verwandte *E.-coli*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden (n=43) und Katzen (n=20) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Für 8 der getesteten Wirkstoffe waren klinische CLSI-Grenzwerte für Hund und Katze verfügbar.

Für die getesteten *E.-coli*-Isolate wurde mit 27%, 22% und 21% höchste Prozentsätze resistenter Isolate gegenüber Ampicillin, Cephalothin und Tetracyclin festgestellt. Zwischen 10% und 20% wiesen MHK-Werte im resistenten Bereich für potenzierte Sulfonamide (16%) und Doxycyclin (13%) auf. Für Chloramphenicol und Gentamicin konnten jeweils 5% resistente Isolate festgestellt werden. Für Amoxicillin/Clavulansäure traten 3% resistente Isolate auf (Abb. 6.1.2.1.1).

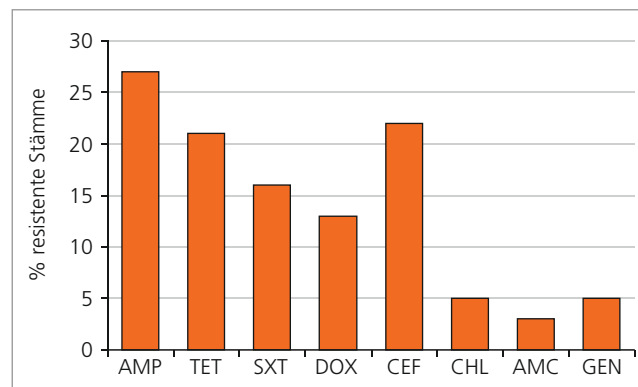


Abb. 6.1.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Urogenitaltrakt von Hunden und Katzen (n=63), Deutschland 2006/2007

Für Enrofloxacin stand ein klinischer CLSI-Grenzwert nur für den Hund zur Verfügung (sensibel: $\leq 0,5$ mg/l, intermediär: 1–2 mg/l, resistent: ≥ 4 mg/l). Für Hundeisolate wurde eine Resistenzrate von 21% ermittelt. Ein Isolat einer Katze (5%) wies mit einem MHK-Wert von $> 0,5$ mg/l von der normalverteilten Population ab.

Fazit

Für *E. coli* aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden und Katzen liegen repräsentative vergleichbare Daten nur aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) für sieben der getesteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vor, in diesem Zeitraum wurden 100 Isolate untersucht. Dabei lagen im Zeitraum 2004–2006 die Resistenzraten für Ampicillin (24%),

Tetracyclin (17%) Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (11%), Chloramphenicol (7%), Gentamicin (1%) und Amoxicillin/Clavulansäure (1%) auf vergleichbarem Niveau. Ein erheblich niedrigerer Anteil resistenter Isolate wurde jedoch in der Studie 2004–2006 gegenüber Cephalothin (11%) gefunden.

▷ A. Lübke-Becker, L.H. Wieler
Reviewer: H. Kaspar

6.1.2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ist ein Gram-negativer Erreger, der zur normalen Flora des Gastrointestinaltraktes von Tieren und dem Menschen gehört. Bei Hunden und Katzen kann die Spezies neben Infektionen der Haut und Wundinfektionen auch Infektionen des Urogenital- und des Respirationstraktes hervorrufen. In der Regel erfolgt eine Infektion bei Vorhandensein einer zugrundeliegenden Primärerkrankung. Besonders in Kliniken mit Intensivversorgung kommt *P. aeruginosa* auch als Erreger nosokomialer Infektionen vor, wozu seine Widerstandsfähigkeit gegenüber vielen antimikrobiellen Wirkstoffen und Desinfektionsmitteln beiträgt. Zur Therapie stehen in der Veterinärmedizin nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung, da insbesondere neuere in der Humanmedizin eingesetzte *Pseudomonas*-wirksame Stoffe nicht oder nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden können.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *P. aeruginosa* aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hund und Katze liegen keine neueren Daten vor.

6.1.2.3 β -hämolisierende *Streptococcus* spp.

Bei Hund und Katze sind β -hämolisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus canis* und *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, häufig an Infektionen des Urogenitaltraktes ursächlich beteiligt. Diese Infektionen verlaufen meist als aufsteigende Infektionen ausgehend von den äußeren Bereichen der harnableitenden Wege bzw. des Geschlechtstraktes. Außer an Entzündungen der Harnblase und der harnableitenden Wege sind β -hämolisierende Streptokokken mitunter auch an Unfruchtbarkeiten und Abortgeschehen bei Hund und Katze beteiligt.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für β -hämolisierende *Streptococcus* spp. aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hund und Katze liegen keine neueren Daten vor.

6.1.2.4 *Staphylococcus* spp.

Koagulasepositive Staphylokokken, vor allem *Staphylococcus pseudintermedius*, gehören neben den Enterobakterien zu den häufigsten Erregern von Infektionen des Urogenitaltraktes bei Hunden und Katzen. Staphylokokken sind Besiedler der Schleimhäute dieser Tierarten, wobei bei Hunden vor allem *S. pseudintermedius* und *S. aureus*, bei der Katze häufiger *S. aureus* sowie koagulase negative Staphylokokken an Infektionen beteiligt sind. Die Empfindlichkeit koagulase positiver Staphylokokken anderer Organsysteme wurde im BfT-GermVet¹ untersucht und auch in GERMAP 2008 dargestellt. Die in diesem Zusammenhang ebenfalls eingesandten Isolate aus Infektionen des Urogenitaltraktes wurden in einer Anschlussstudie vergleichend untersucht. Durchführung und Auswertung erfolgten nach Dokument M31-A2/-S1 des CLSI. Es wurden Minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen bestimmt.

Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden insgesamt in der BfT-GermVet-Anschlussstudie 69 Isolate aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden und Katzen untersucht. Die 41 Isolate aus Harnwegsinfektionen umfassten sieben *S. aureus* (davon sechs feline Isolate) und 34 *S. pseudintermedius* (ein felines Isolat). Alle Isolate aus Genitalinfektionen waren caniner Herkunft (zwei *S. aureus*, 26 *S. pseudintermedius*). Fasst man beide Gruppen als „Staphylokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes“ zusammen, traten am häufigsten Resistenzen gegenüber Sulfonamiden (33%), Tetracyclin (29%), Penicillin G (26%), Erythromycin (25%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (20%) auf. Resistenzraten unter 15% wurden gegenüber Chloramphenicol und Enrofloxacin beobachtet (Abb. 6.1.2.4.1). Oxacillinresistenz wurde bei drei *S.-aureus*-Stämmen zusätzlich zu weiteren Resistenzen detektiert. Diese Stämme wurden durch Anzucht auf differenzierenden Medien und den Nachweis des *mecA*-Gens als MRSA-Stämme identifiziert.

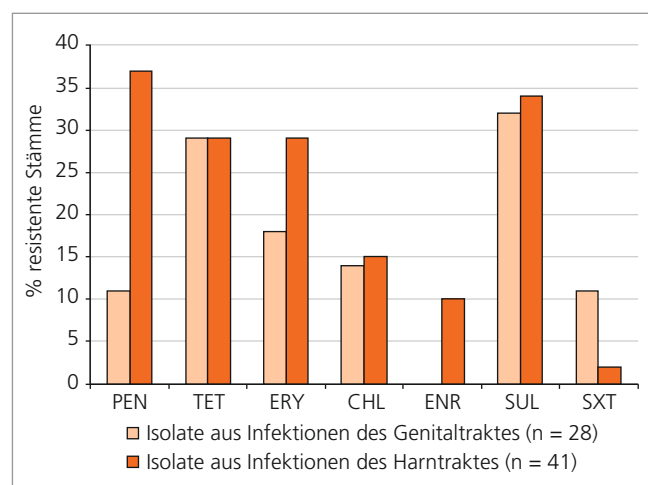


Abb. 6.1.2.4.1: Resistenzverhalten von koagulasepositiven Staphylokokken aus dem Urogenitaltrakt von Hunden und Katzen gegenüber ausgewählten Wirkstoffen.

Beim Vergleich der untersuchten Isolate aus den beiden Organsystemen fiel auf, dass einige Resistenzen nicht gleichmäßig vorkamen. Dies betraf insbesondere die Resistenzen gegenüber Penicillinen, Makroliden und Fluorchinolonen, die häufiger bei Isolaten aus Harnwegsinfektionen beobachtet wurden, während Resistenz gegenüber potenzierten Sulfonamiden häufiger bei Isolaten aus Genitaltraktinfektionen vorkam (Abb. 6.1.2.4.1).

Neben den MRSA-Stämmen traten Resistenzen gegenüber zwei oder mehr Klassen von Wirkstoffen bei 44 *S. pseudintermedius* (73%) auf. Die Mehrzahl der Stämme (n=25) war gegenüber zwei Klassen resistent, einzelne Stämme wiesen jedoch auch Resistenzen gegenüber sechs bzw. sieben Wirkstoffklassen auf.

Mittels PCR konnte Tetracyclinresistenz bei 16 der 21 resistenten Stämme auf die Resistenzgene *tet(K)* oder *tet(M)* zurückgeführt werden. Bei 17 Makrolid/Lincosamid-resistenten Stämmen konnte in 11 Fällen das Gen *erm(B)* nachgewiesen werden.

Fazit

Die Resistenzlage ist insgesamt mit maximal etwa 35% für Isolate beider Organsysteme als noch relativ günstig einzuschätzen. Isolate aus Infektionen des Harntraktes sind für einige Wirkstoffe (Penicilline, Makrolide, Fluorchinolone) resistenter als Isolate aus Infektionen des Genitaltraktes. Multiresistente Stämme kommen in geringem Umfang sowohl für *S. pseudintermedius* als auch für *S. aureus* vor. Insbesondere das Vorkommen dieser Stämme sollte in Zukunft weiter beobachtet werden.

▷ C. Werckenthin
Reviewer: K. Kadlec

- Schwarz S, Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive and coagulase-variable staphylococci from various indications of swine, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 2007;120:372-9.

6.1.3 Enteritis

6.1.3.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli ist ein Bestandteil der physiologischen Mikroflora des Intestinaltraktes von Säugetieren. Definierte Pathovaren wie enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC) oder Shiga-Toxin-bildende *E. coli* (STEC) können jedoch ernsthafte Infektionskrankheiten dieses Organsystems hervorrufen.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2006/2007 wurden insgesamt 95 nicht verwandte *E.-coli*-Stämme aus Infektionen des Gastrointestinaltraktes von Hunden (n=54) und Katzen (n=41) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Für acht der getesteten Wirkstoffe waren klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar. Die höchsten Anteile resistenter Isolate traten gegenüber Ampicillin (gesamt 64%, Hund 100%, Katze 17%), Tetracyclin (14%), der Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (13%), Doxycyclin (11%) und Cephalothin (8%) auf (Abb. 6.1.3.1.1). Zusätzlich wurden 53% der Isolate für Cephalothin als intermediär eingestuft. Gegenüber Chloramphenicol zeigten 4% der Isolate MHK-Werte im resistenten Bereich. Eine Resistenzrate von 3% konnte für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure festgestellt werden. Gentamicin-resistente Stämme wurden nicht gefunden. Allerdings fand sich ein Gentamicin-intermediäres Isolat (1%). Für Enrofloxacin konnten 3 Isolate (3%) beobachtet werden, welche mit einem MHK-Wert von >0,5 mg/l deutlich von der normal verteilten Population abwichen.

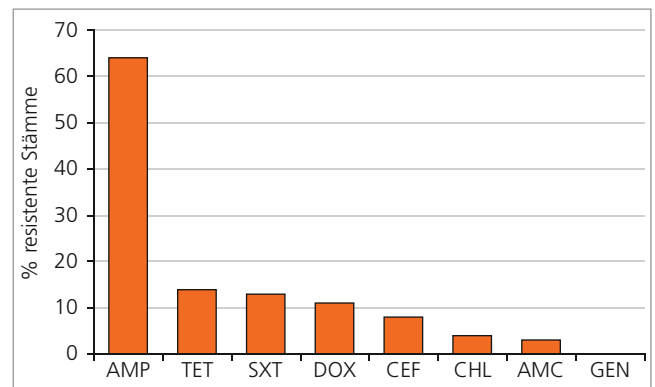


Abb. 6.1.3.1.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Gastrointestinaltrakt von Hunden und Katzen (n=95).

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 hundespezifische CLSI-Grenzwerte 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 humanmedizinischer CLSI-Grenzwerte (sensibel: ≤ 8 mg/l, intermediär: 16 mg/l, resistent: ≥ 32 mg/l) erfolgte.

Fazit

Für *E. coli* von Hund und Katze aus Infektionen des Gastrointestinaltraktes liegen repräsentative vergleichbare Daten nur aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) für sechs der getesteten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen vor. Dabei lagen 2004–2006 die Resistenzraten für Tetracyclin (18%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (9%), Cepha-

lothin (9%), Chloramphenicol (5%), und Gentamicin (1%) auf vergleichbarem Niveau. Der erheblich niedrigere Anteil gegenüber Ampicillin-resistenten Isolaten (14%) 2004–2006 beruht darauf, dass zu diesem Zeitpunkt noch keine veterinär-spezifischen Grenzwerte zur Verfügung standen und die Beurteilung der MHK-Werte für Isolate von Hunden und Katzen auf der Grundlage der humanmedizinischen CLSI-Grenzwerte

erfolgen musste. Vergleicht man die MHK_{50} -Werte beider Zeiträume, so sieht man, dass diese um eine Verdünnungsstufe von 2 mg/l auf 4 mg/l angestiegen sind.

▷ A. Lübke-Becker und L.H. Wieler
Reviewer: A. Römer

6.2 Pferd

6.2.1 Infektionen des Respirationstraktes

6.2.1.1 *Streptococcus equi*

Es existieren zwei Subspezies von *Streptococcus equi*, die mit unterschiedlichen Krankheitsbildern assoziiert sind: *S. equi* subsp. *equi* verursacht beim Pferd vor allem das Krankheitsbild der Druse, einer hochkontagiösen Infektion des oberen Atmungstraktes, die mit Abszessbildungen im Bereich der Lymphknoten des Kopfbereichs einhergeht. Die Erreger können nach hämatogener und lymphogener Verbreitung zu Abszessen in Organen des Brust- und Bauchraumes führen. *S. equi* subsp. *equi* gilt als Ursache für Septikämien bei Fohlen und in seltenen Fällen auch als Aborterreger bei Stuten. Der Erreger wird nasal ausgeschieden und über Tröpfcheninfektion auf andere Tiere übertragen, wobei die Schleimhäute des Nasen-Rachenraums als Eintrittspforte fungieren. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* spielt vor allem bei Fohlen und Jungpferden im Rahmen von respiratorischen Erkrankungen (Streptokokken-Pharyngitis) und eitrigen Bronchopneumonien eine Rolle. Weiterhin ist dieser Erreger an Nabel- und Wundinfektionen beteiligt und gilt als Erreger der Fohlenspätlähme (klassische Fohlenlähme). Präpartal kann der Erreger intrauterin und omphalogen übertragen werden, postpartal gelten der Nabelstumpf, die nasale oder orale Aufnahme des Erregers und die Aufnahme des Erregers über die Schleimhäute der Augen als Hauptübertragungswege.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *Streptococcus equi* liegen keine neueren Daten vor.

6.2.2 Infektionen des Genitaltraktes

6.2.2.1 *Escherichia coli* / *Klebsiella* spp.

Escherichia coli ist der am häufigsten isolierte bakterielle Erreger aus dem Genitaltrakt von Pferden und auch *Klebsiella* spp. werden regelmäßig aus Cervixtupfern von Stuten isoliert. Selbst klinisch inapparente Infektionen des Genitaltraktes können beim Pferd zu verminderten Aufnahme- und Aborten führen, wodurch diese Infektionen auch eine wirtschaftliche Rolle spielen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für *E. coli* aus Infektionen des Genitaltraktes liegen keine neueren Daten vor.

6.2.2.2 β -hämolisierende *Streptococcus* spp.

Bei Pferden sind β -hämolisierende Streptokokken häufig an Infektionen des Genitaltraktes ursächlich beteiligt. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem in Kapitel 6.2.1.1 bereits erwähnten *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* zu. Dieser Erreger wird bei adulten Tieren über den Deckakt übertragen und verursacht entzündliche Veränderungen der Genitalschleimhäute bis hin zu eitrigen Endometritiden. Bei trächtigen Tieren können Infektionen mit *S. equi* subsp. *zooepidemicus* zu Aborten zwischen dem 6. und 9. Trächtigenmonat oder zu Totgeburten führen. Bei der Stute kann dieser Erreger auch Mastitiden und beim Hengst Epididymitiden hervorrufen. Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken können sich bei weiblichen wie auch männlichen Tieren in Form von Infertilität äußern.

Trends in der Resistenzentwicklung

Für β -hämolisierende *Streptococcus* spp. aus Infektionen des Genitaltraktes liegen keine neueren Daten vor.

7 Demographische Daten und Datenquellen

7.1 Resistenz-Surveillance und Studien in der Humanmedizin

Das Datenmaterial stammt zum Großteil aus prospektiven, multizentrischen Untersuchungen, die in dem Zeitraum von 1995 bis 2008 in Deutschland durchgeführt wurden. Weiterhin wurden die Resistenzdaten der nationalen Referenzzentren (NRZ) analysiert. Nachfolgend werden die betreffenden NRZ und wichtigsten Resistenz-Surveillance-Programme in Deutschland vorgestellt.

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 Bakterienspezies (z.B. *Escherichia coli* und anderen Enterobacteriaceae-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe, *Staphylococcus* spp. und *Enterococcus* spp.) im mitteleuropäischen Raum. An den regelmäßig durchgeführten Untersuchungen sind jeweils ca. 20–30 ausgewählte Laboratorien in Deutschland, der Schweiz und Österreich beteiligt. Die Erhebungen werden seit 1995 alle drei Jahre vorgenommen.

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 beteiligten Zentren befinden sich überwiegend an Krankenhäusern der Maximalversorgung. Im November eines Untersuchungsjahres werden in jedem Labor ca. 240 frische, klinische Isolate der o.g. Bakterienspezies aus relevantem Untersuchungsmaterial konsekutiv gesammelt und unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert sowie auf ihre Empfindlichkeit gegenüber bis zu 24 Antibiotika geprüft. Dabei wird von jedem Patienten nur ein Isolat pro Spezies in die Studie aufgenommen.

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 Bakterienspezies, 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.

Für diesen Bericht fanden zur Einstufung der klinischen Bakterienisolate als sensibel, intermediär oder resistent die klinischen Bewertungsgrenzen (clinical MIC breakpoints) des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Berücksichtigung. Dem gegenüber waren die Daten für den Bericht GERMAP 2008 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 2004 dargestellten Resistenzraten von den Angaben in dem Bericht GERMAP 2008 abweichen können.

Die untersuchten Bakterienstämme stammen zu ca. 60% von Patienten auf Allgemeinstationen, 25% von Patienten auf Intensivstationen und 15% von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Ergebnisse der Erhebung von 2007 weisen aus, dass die Erreger überwiegend aus Wundmaterial (26%), Atemwegsmaterial (20%), Harnwegsmaterial (18%) und Blut (12%) angezüchtet wurden. Die Mehrzahl der Patienten waren männlich (56%). Das Durchschnittsalter der Patienten (Mittelwert \pm SD) stieg von $55,2 \pm 24,5$ Jahre in 2004 auf $58,7 \pm 24,7$ Jahre in 2007.

Die Finanzierung des Projektes erfolgt überwiegend durch finanzielle Zuwendungen aus der pharmazeutischen Industrie.

► www.p-e-g.org/resistenz

Studien der AG Blutkulturstudie der PEG

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 *Chemotherapy 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 resistenz-epidemiologischen 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 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*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Im Jahr 2008 war Deutschland mit 14 mikrobiologischen Laboratorien, die 110 Krankenhäuser versorgen, an 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 ARS wurde 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 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 17 Labore zum Netzwerk. ARS macht keine Vorgaben zur klinischen Relevanz der Isolate und welche Verfahren zur Erregeridentifizierung bzw. zur Empfindlichkeitsprüfung (DIN-Norm, Richtlinien des amerikanischen Clinical Laboratory Standards Institute [CLSI]) einzusetzen sind. Es werden sowohl qualitative (SIR-Bewertungen) als auch quantitative Resistenzergebnisse (MHK-Werte) akzeptiert. Die Standardauswertungen (SIR-Bewertungen) erfolgen getrennt nach der DIN- und CLSI-Norm. 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.

Für das Berichtsjahr 2008 liegen Daten zu ca. 80.000 klinischen Proben aus 146 Krankenhäusern sowie ca. 160.000 Proben aus 3445 niedergelassenen Arztpraxen vor. Resistenzergebnisse für die häufigsten bakteriellen Erreger in der ambulanten und stationären Versorgung sind über eine interaktive Datenbankabfrage öffentlich verfügbar.

► <https://ars.rki.de/>

SARI

SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) ist Teil eines initial vom BMBF geförderten (2000–2006) Forschungsnetzwerkes zur Verbreitung von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern.

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 67 Intensivstationen in Deutschland (48 Stationen nehmen an SARI und 19 Stationen an SAR-light teil). Die Empfindlichkeitstestungen werden entweder entsprechend der DIN-Methode (D-Zentren) oder nach der Methode des CLSI (C-Zentren) durchgeführt.

► www.nrz-hygiene.de/surveillance/sari/

ResiNet (*Helicobacter pylori*)

Bei ResiNet handelt es sich um eine bundesweite, multizentrische Surveillancestudie 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 14 mikrobiologische Zentren an ResiNet beteiligt. Mit diesen Zentren kooperieren im Rahmen der Studie jeweils 3–7 Gastroenterologen. Während insgesamt 6 definierten „Studienwochen“ rekrutieren diese gastroenterologischen Sentinelpraxen im 2-Monatsrhythmus Studienpatienten. 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 tige cycline evaluation surveillance trial) ist eine von der deutschen Tochter der Firma Wyeth (jetzt Pfizer) initiiertes Resistenz-Surveillance-Programm. Im Rahmen der beiden deutschlandweiten Studien in den Jahren 2005 und 2007 wurden jeweils mehr als 2.000 Bakterienisolate von ausgewählten aeroben Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienarten, die vor sowie ein Jahr nach der Markteinführung von Tigecyclin gesammelt wurden, auf ihre Empfindlichkeit gegen diesen Wirkstoff im Vergleich zu anderen Antibiotika untersucht. In die Untersuchung wurden 15 Laboratorien für medizinische Mikrobiologie, 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.

PROTEKT

PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) ist eine globale, von der Firma Sanofi-Aventis (früher Aventis) initiierte Längsschnittstudie zur Untersuchung der Resistenzsituation bei bakteriellen Erregern von Patienten mit ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. An den Untersuchungen sind regelmäßig auch Laboratorien für medizinische Mikrobiologie in Deutschland beteiligt. Die letzte Studie unter Beteiligung von neun deutschen Zentren fand im Winter 2004/2005 statt. Die Empfindlichkeitsprüfungen werden in einem Zentrallabor in England durchgeführt. Die Bestimmung und Bewertung der MHK-Werte erfolgt nach den Kriterien des CLSI.

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 gramnegative Krankenhauserreger
► <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
► www.fz-borstel.de/cms/forschungszentrum/nationales-referenzzentrum-fuer-mykobakterien.html
- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger
► www.rki.de/cln_006/nn_338524/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellosen/salmo__node.html__nnn=true
- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
► www.rki.de/cln_151/nn_199424/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellen/salmo__node.html?__nnn=true
- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
► www.streptococcus.de
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen
► 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 Surveillanceprojekten
8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchsgefahren 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, Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

► M. Kresken, E. Straube, E. Meyer, M. Kist
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 kamen 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 2006 ist es in Deutschland damit möglich, für die Veterinärmedizin umfassend für alle wichtigen Tierarten und die zugehörigen therapierelevanten Gram-positiven sowie Gram-negativen bakteriellen Infektionserreger für zumindest 25 Indikationen umfassende, fundierte und aktuelle Resistenzdaten zu veröffentlichen.

Untersuchungsdesign

Die Entscheidung, welche Bakterienspezies bei welcher klinischen Erkrankung erfasst werden, basiert vor allem auf der Bedeutung des Erregers für das jeweilige Krankheitsgeschehen. Die Probenahmen erfolgen nach einem detaillierten Stichprobenplan durch externe Institutionen (Veterinäruntersuchungsämter, Tiergesundheitsdienste der Bundesländer, 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 Bundesländer. Zu den Bakterienstämmen werden u.a. epidemiologische Parameter wie Herdengröße, Nutzungsrichtung, Haltungsform, Tieralter 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 $n=300$ Bakterienstämme, so liegt der tatsächliche Wert in 95 von 100 Fällen zwischen 7% und 13%. Mit diesem Stichprobenumfang ist es möglich, jährliche Veränderungen mit

ausreichender Sicherheit zu identifizieren. 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. Die Zielgröße bzgl. der Anzahl der zu untersuchenden Bakterienstämme je Bakterienspezies/-gattung/Indikation je Tierart und Jahr ist mit ca. $n=300$ Bakterienstämmen festgelegt worden. Mit dieser Stichprobe von $n=300$ Bakterienstämmen/Bakterienspezies kann ein „kleiner“ Effekt mit ausreichender Teststärke identifiziert werden. Sofern weitere Einflussfaktoren bezüglich der Zielaussage zu berücksichtigen sind, ist der Stichprobenumfang entsprechend zu erhöhen.

Methode der Sensibilitätsprüfung

Die Empfindlichkeitsbestimmung der zu untersuchenden Bakterienstämme gegenüber den verschiedenen Antibiotika erfolgt mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode nach den Angaben des Dokuments M31-A3 des Approved Standard des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI, 2008). Zur Herstellung des Inokulums wird kationen-ausgeglichene Müller-Hinton Bouillon verwendet und zur Empfindlichkeitstestung von *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* wird 2% lysiertes Pferdeblut 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. Zur Testung der Spezies *Arcanobacterium pyogenes* wurde die Methode modifiziert (Werckenthin et al., 2007).

Insgesamt werden im GERM-Vet-Programm 22 Einzelwirkstoffe und 2 Wirkstoffkombinationen 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, so dass 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 bestimmte Wirkstoffe (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

(CLSI, 2008) und M100-S18 (CLSI, 2007) angegeben sind. Das CLSI-Dokument M31-A3 war zum Zeitpunkt der Auswertung das einzige international anerkannte Dokument, das veterinärspezifische, klinische Grenzwerte beinhaltet, wobei hier festgehalten werden muss, dass die Mehrzahl dieser Grenzwerte, insbesondere für die älteren Antibiotika,

aus dem humanmedizinischen Bereich übernommen worden ist. 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 bzw. M100-S18 keine festgelegten Grenzwerte gibt, wird auf eine

Tab. 7.2.1: Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, Testbereiche und Grenzwerte der in den Monitoringstudien des BVL geprüften antibakteriellen Wirkstoffe

Antibiotikaklasse	Antibiotikum	Abkürzung	Testbereich (mg/l)	Grenzwert resistent ab (mg/l)
Penicilline	Benzylpenicillin	PEN	0,015–32	≥ 0,25 ^{a,j} ≥ 16 ^h
Aminobenzylpenicilline	Ampicillin	AMP	0,03–64	≥ 32 ^b ≥ 0,5 ^{a,j} ≥ 8 ^g ≥ 16 ^h
β-Lactam/β-Lactamase Inhibitoren	Amoxicillin/Clavulansäure (Verhältnis 2:1)	AMC	0,03/0,015–64/32	≥ 8/4 ^a ≥ 32/16 ^c
Isoxazolylpenicilline	Oxacillin + 2% NaCl	OXA	0,015–8	≥ 4 ^a ≥ 0,5 ^j
Cephalosporine	Cephalothin	CEF	0,06–128	≥ 32
	Cefazolin	CFZ	0,015–32	≥ 32
	Cefoperazon	CFP	0,06–32	
	Cefotaxim	CTX	0,015–32	
	Ceftiofur	XNL	0,03–64	≥ 8
	Cefquinom	CQN	0,015–32	
Tetracycline	Tetracyclin	TET	0,12–256	≥ 8 ^{c,k,l,n} ≥ 16 ^g ≥ 2 ^{m,n,o}
	Doxycyclin	DOX	0,06–128	
Makrolide	Erythromycin	ERY	0,015–32	≥ 8 ^{a,h,j} ≥ 1 ^g
	Spiramycin	SPI	0,06–128	
	Tilmicosin	TIL	0,06–128	≥ 32 ^{k,m,n}
	Tulathromycin	TUL	0,03–64	≥ 64 ^{k,l,n}
	Tylosin	TYL	0,06–128	
Lincosamide	Pirlimycin	PIR	0,03–64	≥ 4 ^f
	Clindamycin	CLI	0,03–64	≥ 4 ^{a,j}
Aminoglycoside	Gentamicin	GEN	0,12–256	≥ 16
	Neomycin	NEO	0,03–64	
	Apramycin	APR	0,03–64	
	Spectinomycin	SPT	0,12–256	≥ 128
Phenicol	Florfenicol	FFN	0,12–256	≥ 8 ^{k,l,m,n,o,p}
	Chloramphenicol	CHL	0,5–256	≥ 16 ^g ≥ 32 ^c
Pleuromutiline	Tiamulin	TIA	0,03–64	≥ 32 ^m
(Fluor)chinolone	Enrofloxacin	ENR	0,008–16	≥ 4 ^{a,b,c,j} ≥ 2 ^{e,k,l}
	Nalidixinsäure	NAL	0,06–128	
Glykopeptide	Vancomycin	VAN	0,015–32	≥ 32 ^h ≥ 16 ^{a,j}
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	TMT	0,06–128	
Streptogramine	Quinupristin/Dalfopristin	Q/D	0,015–32	
Polypeptide	Colistin	COL	0,03–16	
Diaminopyrimidin/Sulfonamid-Kombinationen	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1:19)	SXT	0,015/0,29–32/608	≥ 4/76 ^{a,b,j}

^a Gilt für *Staphylococcus aureus*, ^b Gilt für Enterobacteriaceae, ^c Gilt für „andere Bakterien“, ^d CLSI M100-17, ^e Gilt für *E. coli* und *P. multocida*,

^f Gilt für *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, ^g Gilt für *Streptococcus* spp., ^h Gilt für *Enterococcus* spp.,

ⁱ Gilt für *Staphylococcus intermedius*, ^j Gilt für andere Staphylokokken, ^k Gilt für *Mannheimia haemolytica*, ^l Gilt für *Histophilus somni*, ^m Gilt für APP

ⁿ Gilt für *P. multocida*, ^o Gilt für *B. bronchiseptica*, ^p Gilt für *S. suis*

Einstufung als „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ verzichtet (Tab. 7.2.1). Stattdessen werden zur Bewertung der Empfindlichkeit der Bakterien die 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 (Schwarz et al., 2003).

Für einige Wirkstoffe existieren nur Grenzwerte für den Hund. Soweit nicht anders im Text vermerkt, wurden diese auch für die Beurteilung feliner Isolate verwendet.

▷ J. Wallmann, H. Kaspar
Reviewer: J. Mankertz

1. 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, U.S.A., 2007.

2. 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, U.S.A., 2008.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard; Informational supplement (May 2004). NCCLS document M31-S1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, U.S.A., 2004.
4. Schwarz S, Böttner A, Hafez HM, Kehrenberg C, 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.
5. Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, Lübke-Becker A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Arcanobacterium pyogenes* from cattle and swine as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2007;120,412–22.

Danksagung

Wir möchten uns ganz besonders bei den Landesveterinäruntersuchungsämtern, den Tiergesundheitsdiensten der Bundesländer, den privaten Laboren und den Universitätslaboren bedanken, die auf freiwilliger Basis, durch die ausgesprochen konstruktive Kooperation die Ergebnisse unserer Arbeit erst ermöglichten.

Veterinärlabor Anklam	Anklam
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
Tiergesundheitsdienst der Landwirtschaftskammer NRM	Bonn
LUA Sachsen, Veterinärmedizinische Diagnostik, Standort Chemnitz	Chemnitz
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe	Detmold
LVL GmbH	Emstek
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)	Erlangen
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
Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt, Mecklenburg-Vorpommern, Außenstelle Neubrandenburg*	Neubrandenburg
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.	Pöng
Landeslabor Brandenburg, Laborbereich Potsdam, Veterinärmedizin*	Potsdam
Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei M-V(LALLF)	Rostock
Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich 4 Veterinäruntersuchungen und -epidemiologie	Stendal
Geflügelgesundheitsdienst Baden-Württemberg	Stuttgart/Fellbach

* Einrichtungen wurden zwischenzeitlich aufgelöst/reorganisiert

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. Pflage tage 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 Präparate DDDs definiert (www.whooc.no/atcddd).

Diese Klassifikation wurde für Analysen des deutschen ambulanten Arzneimittelmarktes erweitert, u. a. für bestimmte Substanzen, die ansonsten unberücksichtigt bleiben müssten, aber auch bezüglich der Tagesdosen von Präparaten 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 Ordnungszahlen verwendet im Sinne von Verordnungen pro 100 oder 1.000 Versicherte und Jahr. Für den Krankenhausbereich haben wir in der Regel DDD pro 100 Pflage tage (DDD/100) verwendet und an mehreren Stellen auch RDD pro 100 Pflage tage (RDD/100) aufgelistet. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der Nenner „Pflage tage“ (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 ABDATA (oder andere Dienstleister) aufbereitet zur Verfügung gestellt. ABDATA 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 tieferegehende 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 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 soll nun auch dort angesiedelt werden. ESAC sammelt nationale Daten zum Antibiotikaverbrauch und analysiert diese im europäischen Kontext. Eine der wichtigsten Publikationen ist die Zusammenstellung und Analyse der ambulanten Verbrauchsdaten 1997–2002. Seit 2006 erscheint regelmäßig ein Jahresbericht (<http://app.esac.ua.ac.be/>).

Seitens Deutschland sind Winfried V. Kern und Katja de With, Freiburg, sowie Helmut Schröder, Bonn, als Beauftragte Mitglied in der Projektgruppe. Winfried Kern ist gleichzeitig Mitglied des wissenschaftlichen Beirats. ESAC verwendet für ambulante Verbrauchsanalysen Daten des WIdO (GKV-Arzneimittelindex). 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 in ESAC gelistet (siehe unten).

Quellen Humanmedizin – stationär

Zur Antibiotikaanwendungsdichte in deutschen Krankenhäusern liegen nur sehr wenige nicht-kommerzielle neuere Daten vor. Zur Verordnungsdichte pro Pflage tage 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.

Neuere Daten für Deutschland wurden durch das MABUSE-Netzwerk („Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation“) erhoben und für Intensivstationen im Projekt SARI („Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care“) erfasst.

MABUSE-Netzwerk

Das Netzwerk ist eine Initiative der Infektiologie Freiburg und geht auf frühere Studien an baden-württembergischen Universitätskliniken, später an nicht-universitären 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-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 Pflage tagen (entsprechend 2.748.162 Fällen) abgebildet. Das entspricht einer „Stichprobe“ in der Größenordnung von ca. 10% aller Pflage tage 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) und soll zukünftig Krankenhäuser aus dem SARI-Projekt (siehe unten) mit aufnehmen. Geplant ist, eine kontinuierliche nationale Krankenhaus-Antibiotika-Surveillance in etwa 150 bis 250 Krankenhäusern im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) zu etablieren.

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

Tab. 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		
		< 400	400–800	> 800		Normalstation		Intensivstation
						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

^aZahlen für Universitätskliniken separat; alle 13 Universitätskliniken waren in der Bettengrößenklasse >800

^bInkl. 47 Abteilungen/Stationen für Hämatonkologie und 179 Abteilungen/Stationen für Allgemeine Innere Medizin

^cInkl. 180 Abteilungen/Stationen für Allgemeinchirurgie

^dInkl. 160 operative/interdisziplinäre Intensivstationen und 58 nicht-operative (konservative) Intensivstationen

Tab. 7.3.2: Details der Krankenhäuser, die von 2007 bis 2009 am ADKA-if-Projekt beteiligt waren (MABUSE-Netzwerk in Kooperation mit ADKA)

Bettengrößenklasse	Abteilungen bzw. Stationen (n)				
	gesamt	Art/Disziplin			
		Normalstation		Intensivstation	
		nicht-operativ	operativ	nicht-operativ	operativ
< 400	126	47	56	5	18
400–800	284	102	127	26	19
> 800	156	55	62	17	22
gesamt	566	204	245	48	69

ADKA-if-Projekt ist deutlich verschieden von der Krankenhauskohorte aus 2004 (s.Tab.7.3.2). Für den vorliegenden Bericht wurden Krankenhäuser evaluiert, die für 2008 und 2009 komplette Quartalsdaten zu Verbrauch und Pflegetage liefern konnten.

SARI

SARI (www.antibiotika-sari.de) ist ein ursprünglich BMBF-gefördertes 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 Mengenverbrauchsdaten Veterinärmedizin

Zur Schätzung der Verbrauchsmengen der Veterinärantibiotika stand das „Veterinärpanel“ der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg zur Verfügung. Die GfK (www.gfk.com) ist eines der größten Marktforschungsunternehmen

der Welt und beobachtet eine sehr breite Palette verschiedener Märkte. Das dort verfügbare Veterinärpanel basiert auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte, vergleichbar mit anderen Panelerhebungen, die im Konsumgüter- und Lebensmittelsektor durchgeführt werden. Die Stichprobe versucht, möglichst repräsentativ die bezogenen Tierarzneimittelmengen zu erfassen und rechnet diese dann auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hoch. Die eigentliche Fragestellung des Panels sind Schätzungen der Umsätze. Das Panel erfasst nicht Verkäufe über die öffentlichen Apotheken. Die Fragestellung der Untersuchung war eine daraus abgeleitete Mengenkalkulation, die naturgemäß eine höhere Fehlerabweichung als die Umsatzschätzung hat. In dieser Verbrauchsmengenschätzung ist von einem Fehler von 10–20% auszugehen. Untersuchungszeitraum war das Jahr 2005. Vergleichsdaten aus dem Jahr 2003 wurden herangezogen. Aus den verkauften Einheiten wurde über die angegebenen Konzentrationen auf die Wirkstoffmenge rückgerechnet. Die Einzelwirkstoffe wurden zu Wirkstoffklassen zusammengeführt, damit kein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt möglich ist. Nicht berücksichtigt sind Antibiotikamengen, die beispielsweise über den Import an Garnelen oder Aquakulturfischen nach Deutschland gelangen. Diese Mengen sind jedoch sehr klein gemessen an den hier in der Veterinärmedizin verordneten Mengen.

▷ K. de With, M. Schneiderei
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, 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, 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, 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, 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, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006;34:269–73.
9. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, 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, Caprassé M, 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, et al. Antimicrobial expenditures and usage at four university hospitals. Baden-Württemberg Interuniversity Study Group. *Infection* 2001;29:127–37.
12. Rüdén 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, et al. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002;30:262–6.
14. Kern WV, de With K, Gonnermann C, et al. Update on glycopeptide use in German university hospitals. *Infection* 2004;32:157–62.
15. Kern WV, de With K, Steib-Bauert 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, 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, 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, et al. Antibiotikaaanwendung an chirurgischen Universitätskliniken (Projekt INTERUNI-II). *Krankenhauspharmazie* 2004;25:478–83.
20. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol* 2005;5:1.
21. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, 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 -Antiinfektiva-Verbrauchsdaten im Krankenhaus: Antibiotika-Surveillance als Aufgabe für den Krankenhausapotheker. *Krankenhauspharmazie* 2007;28:362–5.
24. Meyer E, Jonas D, Schwab F, et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive Care units (SARI). *Infection* 2003;31:208–15.
25. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, 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.
26. Meyer E, Schwab F, Jonas D, 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.
27. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:619–24.
28. Meyer E, Schwab F. Das SARI-Projekt. *Krankenhaushygiene Up2date* 2008;3:61–72.

7.4. Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland unter dem besonderen Aspekt nosokomialer Infektionen

In Deutschland wurden im Jahr 2008 rund 17,5 Millionen Menschen an 142,5 Millionen Pflagetagen in 2.083 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 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung der statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Variante „Untergrenze der mittleren Bevölkerung“)¹ wird im Jahr 2010 gut ein Viertel (26%) von ca. 82 Millionen in Deutschland lebenden Menschen 60 Jahre oder älter sein. Bis zum Jahr 2030 wird dieser Anteil der Bevölkerung auf 37% steigen. 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. 17 Millionen um 2 Millionen Fälle auf 19 Millionen erhöhen. Dies wäre ein Anstieg um ca. 12%.

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.

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 Abs. 1 IfSG) und ein Nationales Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance nosokomialer Infektionen geschaffen (s. Links 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.

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 aber auch multiresistente Stämme von *Pseudomonas* und *Acinetobacter* spp., sowie die zunehmende Bedeutung von Infektionen mit toxinbildenden *Clostridium difficile*.

Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen dem vom Einsatz eines Antibiotikums ausgehenden Selektionsdrucks und der Häufigkeit entsprechend resistenter Erreger ist die systematische Erfassung und Bewertung von Isolaten mit bestimmten Resistenzen und Multiresistenzen gemäß § 23 Abs. 1 IfSG auch eine bewährte Methode, um entsprechende Risikobereiche und Cluster bzw. Ausbrüche mit diesen Erregern zu erkennen.

Im Hinblick auf eine Einschätzung des Umfangs 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) werden künftig belastbare Zahlen zu diesem auf eine schwere Manifestationsform einer Infektion mit schwer behandelbaren Erregern hinweisenden Parameter zur Verfügung stehen. Gleichzeitig kann die Erfassung invasiver MRSA-Infektionen auch als Indikator für die Effektivität von Präventionsmaßnahmen dienen.

Allgemeine Hinweise

Eine Berechnung wie in Tabelle 7.4.1 vorgeschlagen, kann nur für device-assoziierte Infektionen vorgenommen werden. Die Daten aus ITS-KISS können als repräsentativ angenommen werden. Die Daten von peripheren Stationen (DEVICE-KISS), insbesondere zu beatmungsassoziierten Pneumonien 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. Für die beatmungsassoziierten Pneumonien ist die Berechnung wie in Tabelle 7.4.1 dargestellt daher nicht geeignet.

Tabelle 7.4.1: Algorithmus zur Hochrechnung/Abschätzung nosokomialer Infektionen (NI) unter Rückgriff auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und des statistischen Bundesamtes (Stand: 2008)

	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 2008 A: 142.534.888
1.1	Patiententage in Intensivstationen pro Jahr (A₁)		In Datenquelle direkt verfügbar für das Jahr 2008 A ₁ : 7.042.898
1.2	Patiententage in peripheren Stationen pro Jahr (A₂)	Zeilen 1 und 1.1 dieser Tabelle	A-A ₁ für das Jahr 2008 A ₂ : 135.491.990 (142.534.888-7.042.898)
2	Inzidenz device-assoziiertes nosokomialer Infektionen (B) (Device-assoziierte NI-Rate pro Patiententag)	Referenzdaten von ITS-KISS und DEVICE-KISS über alle Stationen	Anzahl device-assoziiertes Infektionen/Anzahl Patiententage für Harnwegsinfektionen basierend auf Referenzdaten der Jahre 2004–2008 für primäre Sepsis basierend auf Referenzdaten des Jahres 2008
2.1	Inzidenz nosokomialer Infektionen in Intensivstationen (B₁)		für Harnwegsinfektionen B ₁ : 0,001656 (8.609 / 5.197.711) für primäre Sepsis B ₁ : 0,000802 (1.010 / 1.259.335)
2.2	Inzidenz nosokomialer Infektionen in peripheren Stationen (B₂)		für Harnwegsinfektionen B ₂ : 0,000841 (1.769 / 2.103.998) für primäre Sepsis B ₂ : 0,000162 (19/117.602)
3	Anzahl Device-assoziiertes Infektionen pro Jahr in Deutschland (gesamtes Krankenhaus)	Zeilen 1.1, 1.2, 2.1 und 2.2 dieser Tabelle	$(A_1 \times B_1) + (A_2 \times B_2)$ für Harnwegsinfektionen 125.612 (7.042.898 x 0,001656 + 135.491.990 x 0,000841) für primäre Sepsis 27.598 (7.042.898 x 0,000802 + 135.491.990 x 0,000162)

Insgesamt gilt zu bedenken, dass die Referenzdaten des KISS, sofern nicht anders angegeben, in der Regel einen 5-Jahreszeitraum beinhalten (d.h. hier 2004–2008).

In der Tabelle für die Hochrechnungen zur Sepsis wurden nur die Referenzdaten des KISS aus dem Jahr 2008 als Grundlage verwendet, da zuvor noch mit einer anderen Definition gearbeitet wurde.

Wundinfektionen

Auch die Wundinfektionen können für das Jahr 2008 hochgerechnet werden: Die Wundinfektionsrate für das Jahr 2008, bestimmt aus den OP-KISS Referenzdaten der Jahre 2005–2009, betrug 1,6462 Wundinfektionen/100 Operationen. Diese Wundinfektionsrate bezieht sich auf 13.677.709 operative Prozeduren in Deutschland im Jahr 2008. Daraus resultieren schätzungsweise (hochgerechnet) ca. 225.000 (225.162) postoperative Wundinfektionen im Jahr 2008 in Deutschland.

MRSA-Häufigkeit

Hochrechnungen für die MRSA-Häufigkeit sind wie folgt möglich: Krankenhauspatienten (Fallzahl) in Deutschland 2008: 17.519.579
Patiententage in Deutschland 2008: 142.534.888

Bei einer durchschnittlichen MRSA-Krankenhausprävalenz von 0,752% (MRSA-Fälle/100 Patienten) im Jahr 2008 (Quelle MRSA-KISS; 24.695 MRSA-Fälle bei 3.283.136 Patienten) ergeben sich ca. 132.000 (131.747) Patienten (Fälle) mit MRSA im Krankenhaus (Wiederaufnahmen zählen jeweils erneut).

Die MRSA-Inzidenzdichte nosokomialer Fälle betrug im Jahr 2008 0,24 MRSA/1.000 Patiententage (Quelle MRSA-KISS; 5.727 nosokomiale MRSA-Fälle während 23.884.134 Patiententagen). Daraus resultieren hochgerechnet ca. 34.000 (34.208) erstmals im Verlauf des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes im Sinne von MRSA-KISS als „nosokomial erworben“ eingestufte MRSA-Fälle im Jahr 2008. 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 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.

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 2008 basierend auf den oben angegebenen Hochrechnungen bei 17,5 Millionen vollstationären Krankenhausaufenthalten:

- ca. 28.000 primäre (nosokomiale) Septikämien
- ca. 126.000 Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen
- ca. 225.000 postoperative Wundinfektionen.

Die MRSA-Last in deutschen Krankenhäusern betrug im Jahr 2008 auf der Basis der o.g. Hochrechnungen ca. 132.000 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
- ▶ www.destatis.de
- ▶ www.nrz-hygiene.de
> Surveillance
- ▶ <https://ars.rki.de>

▷ M. Mielke, U. Bölt, C. Geffers

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, Ausgabe 2008.
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 2008 Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser differenziert nach Jahren und Ländern								
Jahr/Land	Krankenhäuser			Patientenbewegung ¹⁾				
	insgesamt	aufgestellte Betten insgesamt		Fallzahl		Berechnungs-/Belegungstage in 1 000	durchschnittliche	
		Anzahl	je 100 000 Einwohner ²⁾	Anzahl	je 100 000 Einwohner ²⁾		Verweildauer in Tagen	Bettenauslastung 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	13,2	83,9
1993	2 354	628 658	774	15 191 174	18 713	190 741	12,5	83,1
1994	2 337	618 176	759	15 497 702	19 034	186 049	11,9	82,5
1995	2 325	609 123	746	15 931 168	19 509	182 627	11,4	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	10,4	81,1
1998	2 263	571 629	697	16 847 477	20 538	171 802	10,1	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
davon (2008):								
Baden-Württemberg	297	59 224	551	1 976 987	18 388	16 150	8,2	74,5
Bayern	379	75 499	603	2 674 573	21 361	21 311	8,0	77,1
Berlin	74	19 407	567	716 081	20 910	5 825	8,1	82,0
Brandenburg	50	15 242	603	527 795	20 867	4 481	8,5	80,3
Bremen	14	5 336	806	196 533	29 686	1 519	7,7	77,8
Hamburg	46	11 426	645	418 109	23 602	3 428	8,2	82,0
Hessen	181	35 218	580	1 218 878	20 081	9 910	8,1	76,9
Mecklenburg-Vorpommern	36	10 525	629	395 204	23 632	3 037	7,7	78,8
Niedersachsen	196	41 905	526	1 541 465	19 362	12 427	8,1	81,0
Nordrhein-Westfalen	418	122 803	683	4 094 409	22 788	34 037	8,3	75,7
Rheinland-Pfalz	98	25 588	634	863 329	21 378	6 829	7,9	72,9
Saarland	25	6 671	645	255 747	24 742	2 077	8,1	85,1
Sachsen	80	26 316	626	947 851	22 539	7 641	8,1	79,3
Sachsen-Anhalt	50	16 622	693	584 177	24 367	4 670	8,0	76,8
Schleswig-Holstein	96	15 624	551	557 630	19 663	4 632	8,3	81,0
Thüringen	43	15 954	700	550 816	24 180	4 559	8,3	78,1
Veränderung zum Vorjahr (in %):								
Deutschland	-0,2	-0,7	-0,5	2,0	2,2	-0,3	-2,2	0,2
Baden-Württemberg	0,0	-1,3	-1,3	0,9	0,9	-1,0	-1,9	0,0
Bayern	1,1	-0,5	-0,6	2,8	2,7	0,2	-2,5	0,4
Berlin	4,2	-1,1	-1,6	1,5	1,0	-0,8	-2,3	0,1
Brandenburg	6,4	-0,7	-0,2	1,0	1,5	1,1	0,2	1,5
Bremen	0,0	-1,8	-1,6	0,5	0,7	-1,5	-1,9	0,1
Hamburg	0,0	-5,0	-5,5	3,8	3,2	-1,1	-4,7	3,8
Hessen	0,6	0,2	0,2	2,4	2,4	1,1	-1,2	0,7
Mecklenburg-Vorpommern	9,1	2,2	3,1	1,0	1,9	1,0	0,0	-1,4
Niedersachsen	-0,5	-0,5	-0,3	2,4	2,6	-0,4	-2,7	-0,1
Nordrhein-Westfalen	-3,2	-0,9	-0,6	2,1	2,4	-0,6	-2,7	0,0
Rheinland-Pfalz	-1,0	0,1	0,3	2,2	2,5	0,3	-1,8	0,0
Saarland	0,0	-2,2	-1,6	-0,3	0,3	-0,5	-0,2	1,5
Sachsen	0,0	-0,6	0,1	2,3	3,0	-0,7	-3,0	-0,4
Sachsen-Anhalt	0,0	-0,7	0,5	0,8	2,1	-1,8	-2,6	-1,4
Schleswig-Holstein	-1,0	0,1	0,1	1,5	1,5	0,6	-0,9	0,2
Thüringen	-2,3	-0,2	0,8	2,3	3,3	0,6	-1,7	0,5

¹⁾ Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage einschließlich Stundenfälle²⁾ Berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2010

Tab. 7.4.3: Aufgestellte Betten, Nutzungsgrad, Berechnungs-/Belegungstage nach Fachabteilungen (einschließlich Intensivbetten)

Fachabteilungs- bezeichnung	Fachab- teilungen insge- samt ¹⁾	Aufgestellte Betten		Nutzungsgrad der Betten ²⁾		Berechnungs-/ Belegungstage ²⁾	
		insgesamt	darunter Intensiv- betten	insgesamt	darunter Intensiv- betten	insgesamt	darunter Intensiv- behandlung
		Anzahl		in Prozent		Anzahl	
Fachabteilungen insgesamt³⁾	8 469	503 360	23 890	77,4	80,5	142 534 888	7 042 898
davon:							
Allgemeine Fachabteilungen zusammen							
davon:							
Augenheilkunde	332	5 212	3	62,3	89,3	1 188 774	981
Chirurgie	1 272	109 121	6 787	74,1	78,7	29 607 417	1 954 184
dar.: Gefäßchirurgie	225	7 687	458	75,1	75,6	2 113 802	126 799
Thoraxchirurgie	55	2 467	375	75,0	82,3	677 088	112 951
Unfallchirurgie	402	22 581	988	83,9	70,7	6 936 619	255 497
Viszeralchirurgie	143	7 670	639	74,8	81,4	2 098 694	190 380
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	957	36 961	338	61,5	58,6	8 316 113	72 551
dar.: Frauenheilkunde	552	12 846	139	55,6	54,9	2 615 705	27 919
Geburtshilfe	468	8 884	32	68,1	98,1	2 215 346	11 484
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	745	11 608	145	63,3	73,1	2 688 420	38 781
Haut- und Geschlechtskrankheiten	119	4 725	1	77,9	146,7	1 346 724	537
Herzchirurgie	67	3 977	1 030	86,9	89,7	1 264 610	338 044
dar.: Thoraxchirurgie	6	227	84	86,4	81,3	71 785	24 993
Innere Medizin	1 336	155 594	8 720	79,5	83,5	45 286 962	2 666 330
dar.: Angiologie	30	828	19	74,4	87,0	225 384	6 053
Endokrinologie	29	1 088	13	74,0	83,4	294 681	3 970
Gastroenterologie	214	12 952	424	81,8	78,2	3 879 608	121 310
Hämatologie und internistische Onkologie	155	7 327	250	82,4	78,3	2 209 666	71 683
Kardiologie	269	19 275	2 050	87,9	85,9	6 204 528	644 328
Nephrologie	112	3 547	360	83,3	80,6	1 081 956	58 987
Pneumologie	96	6 624	7	77,6	84,0	1 880 788	110 708
Rheumatologie	65	2 523	7	70,5	38,8	651 211	994
Geriatrie	209	11 233	86	89,2	78,2	3 668 309	24 627
Kinderchirurgie	79	1 924	122	61,9	72,0	435 931	32 156
Kinderheilkunde	369	19 563	2 528	66,4	76,2	4 752 523	704 989
dar.: Kinderkardiologie	28	542	137	65,9	72,6	130 657	36 396
Neonatalogie	147	2 273	859	77,3	75,0	643 400	235 675
Mund-Kiefer-Gesichts- chirurgie	193	2 179	44	66,9	67,6	533 514	10 890
Neurochirurgie	165	6 664	834	82,4	83,1	2 009 218	253 801
Neurologie	396	21 010	1 313	84,3	86,5	6 479 590	415 716
Nuklearmedizin	113	931	2	60,0	8,3	204 487	61
Orthopädie	407	23 857	478	74,1	68,9	6 472 497	120 598
dar.: Rheumatologie	19	762	14	69,1	87,7	192 592	4 496
Plastische Chirurgie	127	1 997	61	64,3	84,9	469 844	18 959
Strahlentherapie	158	3 125	1	70,5	233,6	806 057	855
Urologie	511	15 083	411	72,9	74,7	4 021 766	112 374
Sonstige Fachbereiche/ Allgemeinbetten	211	4 139	941	73,6	78,2	1 114 787	269 193
Psychiatrische Fachabteilungen zusammen							
davon:							
Kinder-/Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	133	5 168	-	92,2	-	1 744 655	9
Psychiatrie und Psychotherapie	412	53 061	45	93,0	44,1	18 067 195	7 261
dar.: Sucht	79	3 956	-	86,8	-	1 257 167	86
Psychotherapeutische Medizin	158	6 228	-	90,2	-	2 055 495	1

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.

³⁾ Einrichtungsbezogene Fallzahl

Quelle: Krankenhausgrunddaten; © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2010

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

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, 2010

Tab. 7.4.5: Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser, differenziert nach Größenklassen und Art des Trägers 2008			
Bettengrößenklasse/Art des Trägers	Krankenhäuser insgesamt	Aufgestellte Betten	Aufgestellte Betten je 100 000 Einwohner
	Anzahl		
Krankenhäuser insgesamt	2 083	503 360	613
KH bis 49 Betten	417	7 472	9
KH mit 50 bis 99 Betten	273	20 115	24
KH mit 100 bis 149 Betten	297	36 475	44
KH mit 150 bis 199 Betten	194	33 395	41
KH mit 200 bis 299 Betten	325	79 285	97
KH mit 300 bis 399 Betten	201	68 974	84
KH mit 400 bis 499 Betten	134	59 956	73
KH mit 500 bis 599 Betten	89	48 611	59
KH mit 600 bis 799 Betten	67	45 265	55
KH mit 800 und mehr Betten	86	103 812	126
Öffentliche Krankenhäuser	665	246 423	300
in privatrechtlicher Form	384	134 610	164
in öffentlich-rechtlicher Form	281	111 813	136
rechtlich unselbstständig	137	47 669	58
rechtlich selbstständig	144	64 144	78
Freigemeinnützige Krankenhäuser	781	177 085	216
Private Krankenhäuser	637	79 852	97

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2010

Tab. 7.4.6: Allgemeine Krankenhäuser nach Größenklassen 2008		
Allgemeine Krankenhäuser	Insgesamt 1 781	Betten 464 288
unter 100 Betten	528	22 552
100 bis <200 Betten	427	61 256
200 bis <500 Betten	588	185 676
500 bis <800 Betten	153	92 014
800 und mehr Betten	85	102 790

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

Tab. 7.4.7: Alters- und Geschlechtsverteilung der vollstationär behandelten Patienten in Deutschland (2001–2008)
Kennzahlen der Patienten im Überblick

Gegenstand der Nachweisung	Berichtsjahr							
	2008 ^a	2007 ^a	2006 ^a	2005 ^a	2004 ^a	2003	2002	2001
	Anzahl							
Behandlungsfälle insgesamt^b	17 937 101	17 568 576	17 142 476	17 033 775	17 233 624	17 313 222	17 363 164	17 259 596
- Männer	8 392 426	8 188 483	7 995 913	7 923 621	7 968 271	7 907 222	7 899 881	7 813 749
- Frauen	9 544 617	9 379 967	9 146 276	9 110 081	9 265 287	9 405 898	9 462 283	9 445 553
Behandlungsfälle ohne Personen mit ausländischem/unbekanntem Wohnort, unbekanntem Geschlecht und Alter	17 869 372	17 497 527	17 078 512	16 970 819	17 159 213	17 244 171	17 295 691	17 183 495
- Männer	8 354 296	8 149 525	7 960 327	7 889 241	7 929 456	7 871 052	7 864 729	7 774 416
- Frauen	9 515 076	9 348 002	9 118 185	9 081 578	9 229 757	9 373 119	9 430 962	9 409 079
Behandlungsfälle je 100 000 Einwohner^e	21 760	21 270	20 735	20 580	20 799	20 897	20 969	20 869
- Männer	20 762	20 228	19 744	19 553	19 652	19 507	19 510	19 332
- Frauen	22 719	22 270	21 685	21 564	21 897	22 226	22 363	22 336
Behandlungsfälle je 100 000 Einwohner (standardisiert)^{c, e}	20 291	20 003	19 651	19 629	19 962	20 030	20 213	20 230
- Männer	18 263	17 990	17 753	17 744	17 992	17 859	18 051	18 066
- Frauen	21 883	21 589	21 144	21 122	21 549	21 821	22 015	22 057
Durchschnittsalter der Patienten (in Jahren)^d	53,2	52,8	52,5	52,1	51,9	52,7	52,3	51,8
- Männer	52,4	52,0	51,6	51,2	51,0	51,9	51,3	50,8
- Frauen	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	16 052	15 810	15 427	15 284	14 678	11 386	11 381	11 559
- 15 bis unter 45 Jahre	12 891	12 634	12 361	12 348	12 783	13 512	13 835	13 969
- 45 bis unter 65 Jahre	19 544	19 339	19 319	19 498	20 319	21 372	21 735	21 802
- 65 bis unter 85 Jahre	43 336	42 622	41 772	41 971	42 775	43 665	43 467	43 049
- 85 Jahre und älter	65 415	63 964	61 604	61 171	59 913	61 838	62 305	61 067
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	8,1	8,3	8,4	8,6	8,6	9,0	9,3	9,4
Stundenfälle innerhalb eines Tages	504 116	493 400	493 861	506 891	606 418	687 725	730 578	740 280
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	6 279 504	5 944 592	5 631 308	5 401 207	5 406 254	5 262 823	5 072 670	4 896 539
Sterbefälle	400 943	395 169	389 339	392 715	384 805	404 526	399 519	391 408
Erfassungsgrad (in %)	99,6	99,4	98,9	100,9	100,0	100,1	99,6	99,6

^aEinschließlich gesunder Neugeborener.^bBehandlungsfälle einschließlich der Patienten mit unbekanntem Geschlecht.^cStandardisiert mit der Standardbevölkerung „Deutschland 1987“.^dDurchschnittsalter 2000 bis 2002 auf Basis einer 10-prozentigen Stichprobe.^eOhne Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im Ausland, unbekanntem Geschlecht und unbekanntem Alter.

Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2010

Tab. 7.4.8: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Art des Eingriffs (2008; Viersteller)				
Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
		Operationen insgesamt²⁾	13 677 709	100
1	5-812	Arthroskopische Operation am Gelenknorpel und an den Menisken	285 601	2,1
2	5-469	Andere Operationen am Darm	278 827	2,0
3	5-758	Rekonstruktion weiblicher Geschlechtsorgane nach Ruptur, post partum [Dammriss]	241 622	1,8
4	5-893	Chirurgische Wundtoilette [Wunddebridement] und Entfernung von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	233 626	1,7
5	5-032	Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis	228 448	1,7
6	5-820	Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk	209 487	1,5
7	5-513	Endoskopische Operationen an den Gallengängen	208 912	1,5
8	5-511	Cholezystektomie	190 023	1,4
9	5-530	Verschluss einer Hernia inguinalis	179 971	1,3
10	5-787	Entfernung von Osteosynthesematerial	168 343	1,2
11	5-749	Andere Sectio caesarea	167 555	1,2
12	5-794	Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens mit Osteosynthese	157 872	1,2
13	5-811	Arthroskopische Operation an der Synovialis	156 928	1,1
14	5-810	Arthroskopische Gelenkrevision	156 772	1,1
15	5-822	Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk	154 722	1,1
16	5-790	Geschlossene Reposition einer Fraktur oder Epiphysenlösung mit Osteosynthese	153 815	1,1
17	5-831	Exzision von erkranktem Bandscheibengewebe	148 332	1,1
18	5-385	Unterbindung, Exzision und Stripping von Varizen	147 574	1,1
19	5-215	Operationen an der unteren Nasenmuschel [Concha nasalis]	139 618	1,0
20	5-800	Offen chirurgische Revision eines Gelenkes	133 253	1,0
21	5-144	Extrakapsuläre Extraktion der Linse [ECCE]	131 114	1,0
22	5-452	Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes	131 035	1,0
23	5-683	Uterusexstirpation [Hysterektomie]	130 884	1,0
24	5-892	Andere Inzision an Haut und Unterhaut	130 830	1,0
25	5-470	Appendektomie	129 848	1,0
26	5-839	Andere Operationen an der Wirbelsäule	119 340	0,9
27	5-738	Episotomie und Naht	118 882	0,9
28	5-573	Transurethrale Inzision, Exzision, Destruktion und Resekretion von (erkranktem) Gewebe der Harnblase	115 724	0,9
29	5-788	Operationen an Metatarsale und Phanlangen des Fußes	114 596	0,8
30	5-399	Andere Operationen an Blutgefäßen	114 154	0,8

¹⁾ Ohne Duplikate.

²⁾ 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, 2010

Tab. 7.4.9: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Körperregionen (2008, Dreisteller)

Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
	5	Operationen^{1, 2)}	13 033 065	100,0
1	5-81	Arthroskopische Gelenkoperationen	754 450	5,8
2	5-78	Operationen an anderen Knochen	666 086	5,1
3	5-89	Operationen an Haut und Unterhaut	617 387	4,7
4	5-83	Operationen an der Wirbelsäule	540 648	4,1
5	5-79	Reposition von Fraktur und Luxation	531 534	4,1
6	5-82	Endoprothetischer Gelenk- und Knochenersatz	483 095	3,7
7	5-51	Operationen an Gallenblase und Gallenwegen	417 715	3,2
8	5-38	Inzision, Exzision und Verschluss von Blutgefäßen	374 419	2,9
9	5-46	Andere Operationen an Dün- und Dickdarm	356 564	2,7
10	5-03	Operationen an Rückenmark, Rückenmarkhäuten und Spinalkanal	338 031	2,3
11	5-21	Operationen an der Nase	298 294	2,3
12	5-80	Offen chirurgische Gelenkoperationen	295 146	2,3
13	5-53	Verschluss abdominaler Hernien	295 120	2,3
14	5-45	Inzision, Exzision, Resektion und Anastomose an Dün- und Dickdarm	282 186	2,2
15	5-75	Andere geburtshilfliche Operationen	277 231	2,1
16	5-90	Operative Wiederherstellung und Rekonstruktion von Haut und Unterhaut	267 805	2,1
17	5-74	Sectio caesarea und Entwicklung des Kindes	259 170	2,0
18	5-39	Andere Operationen an Blutgefäßen	257 600	2,0
19	5-57	Operationen an der Harnblase	257 385	2,0
20	5-85	Operationen an Muskeln, Sehnen, Faszien und Schleimbeuteln	213 966	1,6
21	5-73	Andere Operationen zur Geburtseinleitung und unter der Geburt	189 950	1,5
22	5-68	Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus	188 503	1,4
23	5-06	Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüse	187 345	1,4
24	5-28	Operationen im Bereich des Naso- und Oropharynx	183 776	1,4
25	5-37	Rhythmuschirurgie und andere Operationen an Herz und Perikard	168 593	1,3
26	5-65	Operationen am Ovar	168 171	1,3
27	5-15	Operationen an Retina, Choroidea und Corpus vitreum	165 626	1,3
28	5-54	Andere Operationen in der Bauchregion	160 795	1,2
29	5-49	Operationen am Anus	157 024	1,2
30	5-14	Operationen an der Linse	152 491	1,2

¹⁾ Ohne Duplikate.

²⁾ 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, 2010

Autoren und Reviewer

Prof. Dr. Attila Altiner

Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsklinikum Rostock
 Doberaner Straße 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
 DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
 Tel.: 030-187 543 454
 Fax: 030-187 543 533
 Email: altmann@rki.de

Prof. Dr. Reinhard Berner

Sektion Pädiatrische Infektiologie,
 Immunologie und Vakzinologie
 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Freiburg
 Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg
 Tel.: 0761-270 448 00
 Fax: 0761-270 459 80
 Email: reinhard.berner@uniklinik-freiburg.de

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt
 VIII A Gesundheit
 Postfach 17 03 77, 53029 Bonn
 Tel.: 0228-996 448 107
 Fax: 0228-991 064 481 07
 Email: ute.boelt@destatis.de

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut
 Abteilung für Infektionsepidemiologie
 DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
 Tel.: 030-187 543 445
 Fax: 030-187 543 533
 Email: brodhunb@rki.de

Prof. Dr. Frank Martin Brunkhorst

Paul-Martini Forschergruppe Klinische Sepsisforschung
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
 Friedrich-Schiller-Universität – Universitätsklinikum Jena
 Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 Tel.: 03641-93 23381
 Fax: 03641-93 4795
 Email: Frank.Brunckhorst@med.uni-jena.de

Prof. Dr. Iris F. Chaberny

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
 Medizinische Hochschule Hannover
 Karl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
 Tel.: 0511-532 3675
 Fax: 0511-532 8174
 Email: chaberny-iris@mh-hannover.de

Dr. Christiane Cuny

Robert Koch-Institut
 Bereich Wernigerode
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
 Tel.: 03943-679 346
 Fax: 03943-679 207
 Email: cunych@rki.de

Dr. Dr. Katja de With

Sektion Klinische Infektiologie
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
 Tel.: 0761-270 182 50
 Fax: 0761-270 182 60
 Email: katja.dewith@uniklinik-freiburg.de

Dr. Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut
 Fachgebiet 32
 Seestraße 10, 13323 Berlin
 Tel.: 030-18754 3485
 Fax: 030-18754 3533
 Email: eckmannst@rki.de

Dr. Johannes Elias

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Universitätsklinikum Würzburg
 Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
 Tel.: 0931-31 469 36
 Fax: 0931-31 464 45
 Email: jelias@hygiene.uni-wuerzburg.de

Dr. Anne-Marie Fahr

Labor Dr. Limbach & Kollegen
 Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg
 Tel.: 06221-343 212 5
 Fax: 06221-343 226 3
 Email: A.Fahr@labor-limbach.de

Dr. Matthias Fellhauer

Institut für Klin. Pharmazie – Apotheke
 Kliniken Villingen
 Vöhrenbacher Straße 23, 78050 Villingen-Schwenningen
 Tel.: 07721-93 3901
 Fax: 07721-93 3909
 Email: apo@sbk-vs.de

Prof. Dr. Matthias Frosch

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Universitätsklinikum Würzburg
 Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
 Tel.: 0931-31 461 60
 Fax: 0931-31 464 45
 Email: mfrosch@hygiene.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
 Charité - Campus Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
 Tel.: 030-8445 3680
 Fax: 030-8445 4486
 Email: petra.gastmeier@charite.de

Dr. Christine Geffers

Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Heubnerweg 6 (Haus II), 14059 Berlin
Tel.: 030-450 570 035
Fax: 030-450-570 904
Email: christine.geffers@charite.de

Prof. Dr. Wolfgang Göpel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: 0451-500 2567
Fax: 0451 500 6986
Email: goepel@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Prof. Dr. Uwe Groß

Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen
Tel.: 0551-395 801
Fax: 0551-395 861
Email: ugross@gwdg.de

PD Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Tel: 030-187 543 431
Fax: 030-187 543 533
Email: HaasW@rki.de

PD Dr. Christoph Härtel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: 0451-500 2685
Email: haertel@paedia.ukl.mu-luebeck.de

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
DGZ-Ring 1, 13086 Berlin
Tel.: 030-18 754 3910
Fax: 030-18 754 3341
Email: HauerB@rki.de

Prof. Dr. Jürgen Heesemann

Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene
und Medizinische Mikrobiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstraße 9a, 80336 München
Tel.: 089-5160 5200
Fax: 089-5160 5202
Email: heesemann@mvp.uni-muenchen.de

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-187 543 408
Fax: 030-187 543 533
Email: Hellenbrandw@rki.de

Prof. Dr. Philipp Henneke

Zentrum für Chronische Immundefizienz
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 117, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 452 60
Fax: 0761-270 776 00
Email: philipp.henneke@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Gert Höffken

Bereichsleiter Pneumologie, Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 341 7
Fax: 0351-458 576 5
Email: gert.hoeffken@uniklinikum-dresden.de

PD Dr. Michael Hogardt

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit
Dienststelle Oberschleißheim
Veterinärstraße 2, 85764 Oberschleißheim
Tel.: 089-315 60 172
Fax: 089-315 60 183
Email: michael.hogardt@lgl.bayern.de

Prof. Dr. Johannes Hübner

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270-181 90
Fax: 0761-270-182 00
Email: johannes.huebner@uniklinik-freiburg.de

Dr. Matthias Imöhl

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel. 0241-808 994 6
Fax: 0241-808 248 3
Email: mimoehl@ukaachen.de

Prof. Dr. Daniel Jonas

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 115 B, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 82 73 0
Fax: 0761-270 82 03 0
Email: daniel.jonas@uniklinik-freiburg.de

Dr. Kristina Kadlec

Institut für Nutztiergenetik
Friedrich-Loeffler-Institut
Höltzstraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
Tel.: 05034-871 254
Fax: 05034-871 143
Email: kristina.kadlec@fli.bund.de

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 503: Biologische Untersuchungen, Antibiotikaresistenz,
NRL für GVO
Postfach 110260, 10832 Berlin
Tel.: 030-1841 221 14
Fax: 030-1841 229 55
Email: heike.kaspar@bvl.bund.de

PD Dr. Corinna Kehrenberg

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit
Richard-Götze-Haus, Raum 339
Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover
Tel.: 0511-856 7554
Fax: 0511-856 7694
Email: corinna.kehrenberg@tiho-hannover.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 181 9
Fax: 0761-270 182 0
Email: kern@if-freiburg.de

Prof. Dr. Manfred Kist

Nationales Referenzzentrum für *Helicobacter pylori*
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg
Tel.: 0761-203 659 0
Fax: 0761-203-656 2
Email: manfred.kist@uniklinik-freiburg.de

Dr. Ingo Klare

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679-247
Fax: 03943-679-207
Email: klarei@rki.de

Dr. Niels Kleinkauf

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-187 543 755
Fax: 030-187 543 533
Email: kleinkaufn@rki.de

Prof. Dr. Rüdiger Korbel

Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Zierfische
Ludwig-Maximilians-Universität München
Kaulbach Straße 37, 80539 München
Tel.: 089-2180 760 70
Fax: 089-2180 760 82
Email: vorstandsassistentz@vogelklinik.vetmed.uni-muenchen.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. Franz Kronthaler

Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Zierfische
Ludwig-Maximilians-Universität München
Kaulbachstraße 37, 80539 München
Email: Franz.Kronthaler@vogelklinik.vetmed.uni-muenchen.de

Dr. Antina Lübke-Becker

Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Philippstraße 13, 10115 Berlin
Tel.: 030-209 360 04
Fax: 030-209 360 67
Email: luebke.antina@vetmed.fu-berlin.de

Dr. Christian Lück

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Technische Universität Dresden
Institut für Virologie
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 6580
Fax: 0351-458 6310
Email: christian.lueck@tu-dresden.de

PD Dr. Joachim Mankertz

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 503: Biologische Untersuchungen, Antibiotikaresistenz,
NRL für GVO
Postfach 110260, 10832 Berlin
Tel.: 030-8412 2050
Fax: 030-8412 2955
Email: joachim.mankertz@bvl.bund.de

Dr. Ulrich Marcus

Robert Koch-Institut
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-187 543 467
Fax: 030-187 543 522
Email: marcusu@rki.de

PD Dr. Elisabeth Meyer

Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-844 548 83
Fax: 030-844 536 82
Email: elisabeth.meyer@charite.de

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut
Fachgebiet für Angewandte Infektions- und
Krankenhaushygiene
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 01888-754 223 3
Fax: 01888 754 341 9
Email: mielkem@rki.de

PD Dr. Andreas Müller

Zentrum für fetale Medizin und angeborene Fehlbildungen
Universitätsklinikum Bonn
Adenauerallee 119, 53113 Bonn
Tel.: 0228-287 33408
Fax: 0228-287 16291
Email: a.mueller@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. Kurt G. Naber

Karl-Bickleder-Straße 44 c, 94315 Straubing
Tel.: 09421-333 69
Email: kurt@nabers.de

PD Dr. Stephan Niemann

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR
Abteilung Humangenetik
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin
Tel.: 030-77001 211
Fax: 030-77001 332
Email: sniemann@imd-berlin.de

Katrin Nink

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
Tel.: 030-346 462 111
Fax: 030-346 462 144
Email: katrin.nink@wido.bv.aok.de

Dr. Klaus Oberdorfer

Labor Limbach & Kollegen
Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg
Tel.: 06221-3432 262
Fax: 06221/3432 263
Email: k.oberdorfer@labor-limbach.de

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 337
Email: pfeifery@rki.de

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Klinik für Innere Medizin II
Abt. Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie
Friedrich-Schiller-Universität – Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07470 Jena
Tel.: 03641-932 422 4
Email: Mathias.Pletz@med.uni-jena.de

Dr. Julia Prusseit

Zentrum für Kinderheilkunde
Pädiatrische Infektiologie
Universitätsklinikum Bonn
Adenauerallee 119, 53113 Bonn
Tel.: 0228-287 33 254
Fax: 0228-287 33 301
Email: Julia.Prusseit@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Senior Director Scientific Affairs
Pfizer Inc.
500 Arcola Road, Collegeville, PA 1942, USA
Tel.: +1 484 865 953 5
Email: RalfRene.Reinert@pfizer.com

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 503: Biologische Untersuchungen, Antibiotikaresistenz,
NRL für GVO
Postfach 110260, 10832 Berlin
Tel.: 030-8412 2114
Fax: 030-8412 2955
Email: antje.roemer@bvl.bund.de

Dr. Sabine Rüscher-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. Martin Schneidereit

Bundesverband für Tiergesundheit e.V.
Schwertberger Straße 14, 53177 Bonn
Tel.: 0228-318 296
Fax: 0228-318 298
Email: m.schneidereit@bft-online.de

PD Dr. Norbert Schnitzler

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Fachgebiet Antiinfektiva
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Tel.: 0228-307 3290
Fax: 0228-307 3392
Email: n.schnitzler@bfarm.de

Dr. Frank Schwab

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité – Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 3680
Fax: 030-8445 4486
Email: frank.schwab@charite.de

Prof. Dr. Stefan Schwarz

Institut für Nutztiergenetik
Friedrich-Loeffler-Institut
Höltzstraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
Tel.: 05034-871 241
Fax: 05034-871-143
Email: stefan.schwarz@fli.bund.de

Dr. Ludwig Sedlacek

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 4431
Email: sedlacek.ludwig@mh-hannover.de

Prof. Dr. Harald Seifert

Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Universitätsklinikum Köln
Goldenfelsstraße 19-21, 50935 Köln
Tel.: 0221-478 320 09
Fax: 0221-478 320 35
Email: Harald.Seifert@uni-koeln.de

PD Dr. Arne Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar
Tel.: 06841-162 83 99
Fax: 06841-162 84 24
Email: arne.simon@uks.eu

Prof. Dr. Barbara Spellerberg

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
Tel.: 0731-500 65 333
Fax: 0731-500 65 302
Email: Barbara.Spellerberg@uniklinik-ulm.de

Dr. Ulrike Steinacker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 503: Biologische Untersuchungen, Antibiotikaresistenz,
NRL für GVO
Postfach 110260, 10832 Berlin
Tel.: 030-841 221 14
Fax: 030-841 229 55
Email: ulrike.steinacker@bvl.bund.de

Prof. Dr. Eberhard Straube

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Friedrich-Schiller-Universität / Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Tel.: 03641-9393 500
Fax: 03641-9393 502
Email: eberhard.straube@med.uni-jena.de

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 6769
Email: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 238
Fax: 03943-679 207
Email: TietzeE@rki.de

Prof. Dr. Matthias Trautmann

Institut für Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart
Tel.: 0711-278 328 01
Fax: 0711-278 328 04
Email: m.trautmann@klinikum-stuttgart.de

Dr. Timo Ulrichs

Referat Übertragbare Erkrankungen, AIDS, Seuchenhygiene
Bundesministerium für Gesundheit
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
Tel.: 030-206 403 253
Fax: 030-206 404 862
Email: timo.ulrichs@bmg.bund.de

Dr. Mark van der Linden

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel: 0241-808 994 6
Fax: 0241-808 248 3
Email: mlinden@ukaachen.de

Prof. Dr. Ulrich Vogel

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
Tel: 0931-31 468 02
Fax: 0931-31 464 45
Email: uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Heike von Baum

Sektion Klinikhygiene
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel.: 0731-500 65350
Fax: 0731-500 65349
Email: heike.von-baum@uniklinik-ulm.de

Prof. Dr. Florian M. E. Wagenlehner

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie
und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Rudolf-Buchheim-Straße 7, 35385 Gießen
Tel.: 0641-985 44503
Fax: 0641-985 44519
Email: Florian.Wagenlehner@chiru.med.uni-giessen.de

Dr. Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Dienstszitz Berlin
Postfach 110260, 10832 Berlin
Tel.: 030-184 441 040 0
Fax: 030-184 448 999 9
Email: juergen.wallmann@bvl.bund.de

Prof. Dr. Wolfgang Weidner

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und
Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Rudolf-Buchheim-Straße 8, 35392 Gießen
Tel.: 0641-985 44501
Email: Wolfgang.Weidner@chiru.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Tobias Welte

Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532-3531
Fax: 0511-532-3353
Email: Welte.Tobias@mh-hannover.de

Dr. Christiane Werckenthin

Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit (LAVES) - Veterinärinstitut Oldenburg -
Philosophenweg 38, 26121 Oldenburg
Tel.: 0441-9713-820
Fax: 0441-9713-814
Email: Christiane.Werckenthin@laves.niedersachsen.de

PD Dr. Guido Werner

FG 13 Nosokomiale Infektionen
Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 210
Fax: 03943-679 207
Email: wernerg@rki.de

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Krankenhaushygiene
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
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. Lothar H. Wieler

Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Philippstraße 13, 10115 Berlin
Tel.: 030-209 363 00
Fax: 030-209 360 67
Email: wieler.lothar@vetmed.fu-berlin.de

Prof. Dr. Wolfgang Witte

Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679-246
Fax: 03943-679-207
Email: wittew@rki.de

Dr. Nicole Wüppenhorst

Nationales Referenzzentrum für Helicobacter pylori
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg
Tel.: 0761-203 653 9
Fax: 0761-203-656 2
Email: nicole.wueppenhorst@uniklinik-freiburg.de

Dr. Antina Ziegelmann

Bundesministerium für Gesundheit, Referat 321,
Übertragbare Krankheiten, AIDS, Seuchenhygiene
11055 Berlin
Tel.: 030-184 413 257
Fax: 030-184 414 862
Email: antina.ziegelmann@bmg.bund.de

Dr. Stefan Ziesing

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 4344
Email: ziesing.stefan@mh-hannover.de

Institutionen

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Dienstszitz Berlin
 Postfach 11 02 60, 10832 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.: 0228-993 073 0 (Zentrale)
 Fax: 0228-993 075 207
 Email: poststelle@bfarm.de
 Web: www.bfarm.de

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV)

Dienstszitz Bonn
 Rochusstraße 1, 53123 Bonn
 Tel.: 0228-995 29 0
 Fax: 0228-995 29 3447
 Email: poststelle@bmelv.bund.de
 Web: www.bmelv.de

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Dienstszitz Bonn
 Rochusstraße 1, 53123 Bonn
 Tel.: 0228-994 410
 Fax: 0228-994 411 921
 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: 0511-532 435 5
 Email: dghm@mh-hannover.de
 Web: www.dghm.org

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. / Geschäftsstelle (DGI)

c/o Klinik für Infektiologie und Pneumologie
 Charité – Campus Virchow-Klinikum
 Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
 Tel.: 030-450 55 3638
 Fax: 030-450 55 3911
 Email: administration@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: hans-iko.huppertz@klinikum-bremen-mitte.de
 Web: www.dgpi.de

Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG) Friedrichstraße 17, 35392 Gießen

Tel.: 0641-244 66
 Fax: 0641-253 75
 Email: info@dvj.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 19
 Fax: 0761-270 18 20
 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.: 030-187 540
 Fax: 030-187 542 328
 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

