

GERMAP 2015

Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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



GERMAP 2015

Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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

Herausgeber

**Bundesamt für Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit**

Dienstsitz Berlin

Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin

www.bvl.bund.de

Verantwortlich: Dr. Heike Kaspar, Dr. Jürgen Wallmann



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg

Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

www.p-e-g.org

Verantwortlich: Prof. Dr. Michael Kresken



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.

www.p-e-g.org

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Winfried V. Kern, Freiburg (Vorsitz)

Dr. Dr. h. c. mult. Gerhard Greif, Hannover

Prof. Dr. Georg Peters, Münster

Prof. Dr. Uwe Rösler, Berlin

Verlag

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

Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

www.antiinfectives-intelligence.de

Grafische Gestaltung

federbusch-design, Bonn

www.federbusch-design.de

Copyright

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

Auflage / ISBN

??? 2016 / ISBN 978-3-9818383-0-5

Zitiervorschlag

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und
die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und
Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence,
Rheinbach, 2016.

Mit freundlicher Unterstützung des
Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF)





Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)



Bundesministerium
für Ernährung
und Landwirtschaft

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL)



Bundesinstitut für Risikobewertung

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)



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



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)



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



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. Thomas Alter

Institut für Lebensmittelhygiene
Freie Universität Berlin

Doris Altmann

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Isabelle Bekerédjian-Ding

Abteilung Mikrobiologie
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Dr. Alice Bender

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Dr. Stephan Bernd

Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen

Prof. Dr. Reinhard Berner

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Dresden

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt, Bonn

Dr. Viviane Bremer

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Susanne Buder

Konsiliarlaboratorium für Gonokokken
Vivantes-Klinik für Dermatologie und Venerologie, Berlin

PD Dr. Heike Claus

Referenzzentrum für Meningokokken und
Haemophilus influenzae
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg

Dr. Christiane Cuny

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

Dr. Dr. Katja de With

Klinische Infektiologie
Universitätsklinikum Dresden

Sandra Dudareva-Vizule

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Lüppo Ellerbroek

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Prof. Dr. Christa Ewers

Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
Universität Gießen

Dr. Matthias Fellhauer

Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen

Dr. Angelika Fruth

Robert Koch-Institut, Wernigerode

PD Dr. Christine Geffers

Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Charité - Universitätsmedizin Berlin

PD Dr. Erik-Oliver Glocker

Institut für Laboratoriumsmedizin
Städtisches Klinikum Brandenburg

Prof. Dr. Andreas Groll

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie und Zentrum für Knochenmarktransplantation
Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut, Berlin

PD Dr. Rüdiger Hauck

University of California
School of Veterinary Medicine, Davis

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Julia Hermes

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Torsten Hoppe-Tichy

Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Johannes Hübner

Haunersche Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Klinikum der Universität München

PD Dr. Matthias Imöhl

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Dr. Klaus Jansen

Robert Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Daniel Jonas

Infektionsprävention und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Martin Kaase

Zentralabteilung Krankenhaushygiene und Infektiologie
Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. Annemarie Käsbohrer

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Dr. Anne-Kathrin Karaalp

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Abteilung Infektiologie
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Manfred Kist

Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg

Dr. Ingo Klare

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

Dr. Sabine Klee

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Dr. Evelyn Kramme

Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie
Campus Lübeck

Prof. Dr. Michael Kresken^{1,2}

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Köln

Prof. Dr. Oliver Kurzai

Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie
Hans-Knöll-Institut, Jena

Dr. Thiên-Trí Lâm

Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
und *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg

Fabian Lander

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Dresden

Dr. Franziska Layer

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

Dr. Ulf Lenski

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

PD Dr. Christoph Lübbert

Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum Leipzig

Dr. Antina Lübke-Becker

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Freie Universität Berlin

Dr. Christian Lück

Konsiliarlabor für Legionellen
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum der TU Dresden

Dr. Matthias Merker

Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie
Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

PD. Dr. Elisabeth Meyer

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dr. Geovana B. Michael

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

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Alexander Mischnik

Abteilung Infektiologie
Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Stephan Niemann

Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Forschungszentrum Borstel

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Jena

Inke Reimer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin

Dr. Sabine Rüscher-Gerdes

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

Julia Schaufler

Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin

PD Dr. Frieder SchaumburgInstitut für Med. Mikrobiologie
Universitätsklinikum Münster**PD Dr. Norbert Schnitzler**

Gesundheitsamt des Kreises Düren

Dr. Ludwig SedlacekInstitut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover**Prof. Dr. Harald Seifert**Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Universitätsklinikum Köln**Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha**Medical Microbiology
University Medical Center Groningen**Prof. Dr. Barbara Spellerberg**Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm**Michaela Steib-Bauert**Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Universitätsklinikum Freiburg**Dr. Ulrike Steinacker**Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin**Dr. Kerstin Stingl**Nationales Referenzlabor für *Campylobacter*
Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin**Inka Stolle**Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
Universität Gießen**Prof. Dr. Eberhard Straube**

Jena

Dr. Birgit StrommengerNationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode**Prof. Dr. Sebastian Suerbaum**Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover**Dr. Carsten Telschow**

Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Matthias TrautmannInstitut für Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart**Prof. Dr. Andrew J. Ullmann**Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg**Prof. Dr. Dr. Timo Ulrichs^{1,2}**¹ Akkon Hochschule für Humanwissenschaften, Berlin² Koch-Metschnikow-Forum, Berlin**Dr. Mark van der Linden**Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Universitätsklinikum RWTH Aachen**Prof. Dr. Ulrich Vogel**Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
und *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg**Petra Vogt**

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Prof. Dr. Heike von BaumInstitut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm**Dr. Jürgen Wallmann**Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit,
Berlin**Dr. Jan Walter**

Robert Koch-Institut, Berlin

Dr. Grit WaltherNationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie -
Hans-Knöll-Institut, Jena**Dr. Armin Weiser**

Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Prof. Dr. Tobias WelteKlinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover**Prof. Dr. Constanze Wendt**

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR, Heidelberg

PD Dr. Christiane WerkenthinNiedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit, Oldenburg**Prof. Dr. Guido Werner**Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Robert Koch-Institut, Wernigerode

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Universitätsklinikum Frankfurt

Dr. Stefan Ziesing

Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Die Herausgeber bedanken sich bei **Julia Fritz** (Antiinfectives Intelligence GmbH) für die umfangreiche Unterstützung bei den redaktionellen Tätigkeiten im Rahmen der Erstellung von GERMAP 2015!

Kapitel	Titel	Seite
	Vorwort	1
1	Zusammenfassung	3
2	Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin	9
2.1	Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich	9
2.2	Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus	16
2.3	Antimykotikaverbrauch	20
3	Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin	23
3.1	Abgabemengen von antimikrobiell wirksamen Stoffen (Antibiotika) in der Tiermedizin	23
3.2	Betrieblicher Tierbehandlungsindex (TBI) – Therapiehäufigkeitserfassung	28
4	Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin	30
4.1	Extraintestinale Infektionen	30
4.1.1	<i>Streptococcus</i> spp.	30
4.1.1.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	30
4.1.1.2	<i>Streptococcus agalactiae</i>	31
4.1.1.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
4.1.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	38
4.1.3	<i>Enterococcus</i> spp.	44
GERMAP <i>spezial</i>	MRSA- und VRE-Prävalenz in Afrika und Asien – eine selektive Literaturrecherche in Bezug auf zuletzt veröffentlichte Kolonisations- und Infektionsraten	53
4.1.4	<i>Haemophilus influenzae</i> / <i>Moraxella catarrhalis</i>	57
4.1.4.1	<i>Haemophilus influenzae</i>	57
4.1.4.2	<i>Moraxella catarrhalis</i>	59
4.1.5	<i>Escherichia coli</i> und andere Enterobacteriaceae	60
4.1.5.1	<i>Escherichia coli</i>	60
GERMAP <i>spezial</i>	ESBL-Prävalenz in Afrika und Asien – eine selektive Literaturrecherche in Bezug auf rezent publizierte Kolonisations- und Infektionsraten	67
4.1.5.2	Andere Enterobacteriaceae	72
4.1.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> und andere Non-Fermenter	78
4.1.6.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78
4.1.6.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei CF-Patienten	81
4.1.6.3	<i>Acinetobacter</i> spp.	84
4.1.6.4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	87
4.1.7	<i>Neisseria meningitidis</i>	89
4.1.8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	91
4.1.9	<i>Legionella pneumophila</i>	94
4.1.10	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	96
4.1.11	<i>Candida</i> spp.	100
4.1.12	<i>Aspergillus</i> spp.	102
4.2	Gastrointestinale Infektionen	105
4.2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	105
4.2.2	<i>Shigella</i> spp.	107
4.2.3	<i>Salmonella enterica</i> spp. <i>enterica</i>	109
4.2.4	<i>Yersinia enterocolitica</i>	111
4.2.5	<i>Campylobacter jejuni</i> / <i>Campylobacter coli</i>	113
4.2.6	<i>Escherichia coli</i>	116

Kapitel	Titel	Seite
5	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere	118
5.1	Rind	118
5.1.1	Infektionen des Respirationstraktes	118
5.1.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	118
5.1.1.2	<i>Mannheimia haemolytica</i>	119
5.1.2	Mastitis	120
5.1.2.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	120
5.1.2.2	<i>Enterococcus</i> spp.	121
5.1.2.3	<i>Escherichia coli</i>	122
5.1.2.4	<i>Klebsiella</i> spp.	123
5.1.3	Enteritis	124
5.1.3.1	<i>Escherichia coli</i>	124
GERMAP <i>spezial</i>	Reserveantibiotika – ein feststehender Begriff?	126
5.2	Schwein (Ferkel / Läufer / Mastschwein / Zuchtschwein)	132
5.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	132
5.2.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	132
5.2.1.2	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	133
5.2.1.3	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	134
5.2.2	Enteritis	135
5.2.2.1	<i>Escherichia coli</i>	135
5.2.3	Infektionen der Haut	136
5.2.3.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	136
5.3	Wirtschaftsgeflügel (Huhn / Truthuhn)	137
5.3.1	<i>Escherichia coli</i>	137
5.3.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	139
5.3.3	<i>Pseudomonas</i> spp.	140
5.4	<i>Escherichia coli</i> -Stämme des Zoonosemonitorings (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) aus Nordwest-Niedersachsen	141
GERMAP <i>spezial</i>	Resistenzsituation von <i>Campylobacter</i> in der Lebensmittelkette	143
6	Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere	146
6.1	Hund / Katze	146
6.1.1	Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr, Maul	146
6.1.1.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus</i> spp. der Intermedius-Gruppe	146
6.1.1.2	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	148
6.1.2	Enteritis	149
6.1.2.1	<i>Escherichia coli</i>	149
GERMAP <i>spezial</i>	OXA-48-Carbapenemase in <i>Klebsiella</i> -Spezies und <i>Escherichia coli</i> bei Tieren	150
7	Demographische Daten und Datenquellen	155
7.1	Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin	155
7.2	Resistenz-Surveillance-Studien in der Tiermedizin	159
7.3	Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen	162
7.4	Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland	165
	Autoren und Reviewer – Adressen	173
	Abkürzungsverzeichnis	180

Vorwort

Mit GERMAP 2015 steht jetzt bereits zum vierten Mal eine Zusammenfassung von Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland zur Verfügung. Die Bedeutung von GERMAP im Rahmen des „One Health“-Ansatzes in Deutschland wurde im letzten Jahr in besonderer Weise auch dadurch dokumentiert, dass GERMAP als ein „Best Practice“-Beispiel im Dokument „Combating Antimicrobial Resistance“ des Treffens der G7-Staaten in Deutschland gelistet worden ist.¹

Die Angaben in dem vorliegenden Bericht beziehen sich zumeist auf den Zeitraum 2011 bis 2013 und teilweise auch auf das Jahr 2014. Viele der bereits zuvor beschriebenen Trends haben sich fortgesetzt. In der Humanmedizin ist der Anteil der Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum am Gesamtverbrauch – mit den Cephalosporinen und Fluorchinolonen an der Spitze – nach wie vor sehr hoch. Dies gilt sowohl für den Antibiotikaeinsatz im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich. Cephalosporine und Fluorchinolone üben bekanntlich einen besonders hohen Druck zugunsten der Selektion multiresistenter Erreger aus. Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie hat sich der Anteil multiresistenter Stämme vom Typ 3MRGN (gemäß Definition der KRINKO von 2012)² an allen *Escherichia coli*-Isolaten seit der Veröffentlichung von GERMAP 2012 aber nicht weiter erhöht, sondern lag im Jahr 2013 mit 11% unter dem Niveau der Studie des Jahres 2010. *E. coli*-Stämme vom Typ 4MRGN, die eine Resistenz gegen Carbapeneme zeigen, wurden auch in der letzten Studie nicht entdeckt. Bei den *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten nahm der Anteil von 3MRGN-Stämmen weiter zu und betrug 13% im Jahr 2013. Der Anteil von 4MRGN-Stämmen lag jedoch unverändert bei ca. 2%. Der Anteil von 4MRGN-Stämmen unter den *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten lag im Jahr 2013 mit 5% um 2%-Punkte unter dem Niveau von 2010. Eine Trendumkehr zu stagnierenden oder gar sinkenden Carbapenem-Resistenzraten kann aus diesen Zahlen aber nicht abgeleitet werden. Vielmehr muss es weiterhin das Ziel sein, den Anteil von Cephalosporinen und Fluorchinolonen für die Therapie von Infektionskrankheiten in allen Versorgungsbereichen zu senken. Dies gilt vor allem für solche Antibiotika, die wie das oral applizierbare Cefuroximaxetil eine vergleichsweise geringe Bioverfügbarkeit besitzen. Zudem ist es in der ambulanten Versorgung bisher nicht in dem gewünschten Umfang gelungen, den Antibiotikaeinsatz bei akuten Atemwegsinfektionen zu reduzieren.

Für den Bereich der Veterinärmedizin wurden für das Jahr 2011 erstmals verlässliche Daten über die Gesamtmengenabgabe von Antibiotika zur Verfügung gestellt. Bis heute liegen Angaben aus vier Jahren vor, die zeigen, dass die Gesamtabgabemengen von Antibiotika an Tierärzte kontinuierlich bis heute um 27% zurückgegangen sind; die Abgabemengen für Fluorchinolone sind allerdings im gleichen Zeitraum um 50% gestiegen und die Abgabemengen für die neueren Cephalosporine sind konstant geblieben. Die von den pharmazeutischen Unternehmen mitgeteilten Abgabemengen lassen jedoch keinen sicheren Rückschluss auf den tatsächlichen Einsatz der verschiedenen Antibiotikagruppen bei den unterschiedlichen Tierarten zu, da Tierarzneimittel häufig für mehrere Tierarten zugelassen sind.

Die Resistenzentwicklung bei tierpathogenen Bakterien wird u.a. auch von steigenden ESBL- und MRSA-Raten gekennzeichnet. Die Beobachtung, dass Carbapenemase bildende Bakterien vereinzelt auch bei Tieren isoliert wurden^{3,4}, ist ein Beleg dafür, dass der Transfer von antibiotikaresistenten Bakterien oder Resistenzgenen zwischen Menschen und Tieren wechselseitig möglich ist. Die 2015 zum ersten Mal diagnostizierte plasmidvermittelnde Resistenz gegen Polymyxine (Colistin) bei *E. coli*-Isolaten ist ein weiteres Beispiel für die Negativentwicklung bzgl. der Wirksamkeit von Antibiotika.⁵ Sollte nicht endlich der Einsatz von Antibiotika auf das für Therapie und Metaphylaxe notwendige Maß beschränkt werden, muss auch mit weiteren gesetzlichen Eingriffen in die Therapiefreiheit des Tierarztes gerechnet werden.

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

Für die Herausgeber:

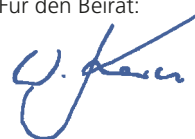


Michael Kresken



Jürgen Wallmann

Für den Beirat:



Winfried Kern

1. G7 GERMANY 2015, Combating Antimicrobial Resistance, Examples of Best-Practices of the G7 Countries. http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/G7-Ges.Minister_2015/Best-Practices-Broschuere_G7.pdf.
2. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.
3. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 2012;67:1793-5.
4. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 2013;68:478-80.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, 2015. Lancet Infect Dis 2016;16:161-8.

Preface

GERMAP 2015 is the fourth issue of a report that provides a summary of data on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany. Last year, the significance of GERMAP within the "One Health" approach in Germany was also documented in a special way by GERMAP having been listed as a "best practice" example in the document entitled "Combating Antimicrobial Resistance" of the meeting of the G7 countries in Germany.¹

The information provided in the present report primarily covers the period 2011–2013, including some data from 2014. Many of the previously described trends have continued unbroken. In human medicine, broad-spectrum antimicrobials, most notably cephalosporins and fluoroquinolones, still have a very large share in total consumption. This applies to antimicrobials used in both outpatient and inpatient care. As is known, cephalosporins and fluoroquinolones strongly promote the selection of multi-drug-resistant organisms. According to the findings of the PEG resistance study, however, the percentage of 3MRGN multi-drug-resistant strains (as defined by the KRINKO [Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention], 2012)² in all *Escherichia coli* isolates has not increased further since the publication of GERMAP 2012, but stayed below the level found in the 2010 study, amounting to 11% in 2013. 4MRGN *E. coli* strains, which show resistance to carbapenems, were not detected in the last study either. The percentage of 3MRGN strains in *Klebsiella pneumoniae* isolates has increased further, amounting to 13% in 2013. However, the percentage of 4MRGN strains remained at approx. 2%. Accounting for 5% in 2013, the percentage of 4MRGN strains among *Pseudomonas aeruginosa* isolates was 2% below the 2010 level. However, a trend reversal towards stagnant or even decreasing carbapenem resistance rates cannot be assumed on the basis of these figures. Rather, the goal must remain to reduce the share of cephalosporins and fluoroquinolones in the treatment of infectious diseases in all care sectors. This particularly applies to antimicrobials with a comparatively low bioavailability, such as the orally administered cefuroxime axetil. Moreover, it has so far not been possible to reduce the use of antimicrobials in the treatment of acute respiratory tract infections in outpatient care to the desired extent.

In veterinary medicine, reliable data on total antimicrobial sales was made available for the first time in 2011. To date, data from four years has been available, showing that the total amount of antimicrobials sold to veterinarians has so far continuously dropped by 27%; however, the total sales volume of fluoroquinolones increased by 50% and the sales volume of newer cephalosporins remained constant over the same period. However, the sales data reported by the pharmaceutical companies allows no conclusion as to the actual use of the various antimicrobial classes in various animal species, since veterinary drugs are often approved for use in several animal species. The development of antimicrobial resistance in veterinary pathogens is first and foremost characterised by increasing rates of ESBL and MRSA.

The detection of carbapenemase-producing bacteria in animals^{3,4}, proves that antimicrobial-resistant bacteria or resistance genes can be transferred between humans and animals and vice versa. The plasmid-mediated resistance to polymyxins (colistin) among *E. coli* isolates, detected for the first time in 2015, is another example of the negative trend in the efficacy of antimicrobials.⁵ Should the use of antimicrobials not finally be limited to the extent required for treatment and metaphylaxis, further legal interventions into the therapeutic freedom of veterinarians must be expected.

Again, many colleagues from human and veterinary medicine were involved in the creation of this report. We want to thank all involved for their great work, especially those colleagues who followed our invitation to take a closer look at specific aspects in the field of antimicrobial consumption and resistance. You will find these contributions in this issue under the heading "GERMAP *spezial*".

On behalf of the editors:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann

On behalf of the advisory board:



Winfried Kern

1. G7 GERMANY 2015, Combating Antimicrobial Resistance, Examples of Best-Practices of the G7 Countries. http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/G7-Ges.Minister_2015/Best-Practices-Broschuere_G7.pdf.
2. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.
3. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Frieze A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 2012;67:1793-5.
4. Fischer J, Rodríguez I, Schmoger S, Frieze A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 2013;68:478-80.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, 2015. Lancet Infect Dis 2016;16:161-8.

1 Zusammenfassung

Humanmedizin

Die Gesamtmenge der im humanmedizinischen Bereich in Deutschland eingesetzten Antibiotika dürfte ca. 700–800 Tonnen pro Jahr betragen.

Das Verordnungsvolumen im ambulanten Bereich macht, hochgerechnet auf die Bevölkerung, ca. 85% des gesamten Antibiotikaverbrauchs (500–600 Tonnen) in der Humanmedizin aus. Im Jahr 2014 wurden nach den Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) hier nahezu 45 Mio. Antibiotikaverordnungen mit 448 Mio. definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) und einem Umsatz von 920 Mio. € im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung getätigt. Diese Zahlenwerte sind allerdings nicht mit den Angaben in früheren GERMAP-Berichten vergleichbar, da aktuell auch der Verbrauch von lokal angewendeten Antibiotika berücksichtigt wurde. Die Verordnungsdichte im Jahr 2014 betrug 17,4 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag und zeigt seit 2005 ein im Wesentlichen unverändertes Niveau. Jedoch hat sich das Verordnungsvolumen bei den β -Lactamen mit erweitertem Spektrum (Oralcephalosporine, Aminopenicillin/ β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen und Flucloxacillin) in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt, was auf die sehr starke Zunahme von Cefuroxim(axetil) zurückzuführen ist. Ferner sind nach wie vor große regionale Unterschiede, mit einem deutlich höheren Verbrauch von β -Lactamantibiotika in den westlichen als in den östlichen Bundesländern, zu beobachten. Nach Tagesdosen ist Amoxicillin weiterhin das meistverordnete Antibiotikum. An zweiter Stelle folgt aber bereits das „Reserveantibiotikum“ Cefuroxim(axetil), obwohl die Substanz in keiner deutschen Behandlungsleitlinie Mittel der Wahl ist. Der Verordnungsschwerpunkt der Fluorchinolone liegt weiterhin bei den älteren Patienten.

Die wichtigste z.Zt. verfügbare Datenquelle für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus stellt das ADKA-if-DGI-Surveillance-Projekt dar. Insgesamt scheint die Verbrauchsdichte im stationären Sektor in den letzten Jahren angestiegen zu sein. Dabei zeigten im Zeitraum 2013/14 nichtuniversitäre Akutkrankenhäuser, unabhängig von der Größe, im Median einen Verbrauch von 59 DDD/100 Pflage tage und Universitätskliniken von 84 DDD/100 Pflage tage. Die im Krankenhaus am häufigsten verordneten Antibiotika im Jahr 2014 waren β -Lactame und Fluorchinolone. Die Verbrauchsdichte auf Intensivstationen war mindestens doppelt so hoch wie auf Normalstationen.

Das Datenmaterial zur Bestimmung der Resistenzsituation stammt größtenteils aus den Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) sowie aus den laborgestützten Surveillance-Systemen ARS, SARI und EARS-Net. Darüber hinaus wurden die Resistenzdaten der Nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger analysiert.

Seit der Veröffentlichung des ersten GERMAP-Berichtes mit Angaben zur Resistenzsituation bis zu den Jahren 2006/7 hat sich die Resistenzsituation bei mehreren Erregern z.T. erheblich geändert. Die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz bei den Pneumokokken von Patienten mit invasiven Erkrankungen sank

von 16,2% (Erwachsene) bzw. 20,8% (Kinder) im Jahr 2007 auf jeweils unter 10% in den Jahren 2013 und 2014. Der Anteil der Penicillin-resistenten Isolate von Kindern liegt seit einigen Jahren mit 3–4% deutlich über der Rate bei Erwachsenen (ca. 1%). Bei nahezu allen Penicillin-resistenten Isolaten handelte es sich um Meningitis-Fälle. Im europäischen Vergleich ist die Resistenzsituation bei den Pneumokokken gegenüber Penicillin in Deutschland aber nach wie vor sehr günstig. Von den Meningokokken aus dem Zeitraum 2002–2011 zeigten durchschnittlich 14% intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin und 0,7% waren resistent. Im Jahr 2012 gab es dann einen Anstieg auf 25% bzw. 2,2%. In 2013 erhöhte sich der Anteil Penicillin-intermediärer Stämme weiter auf 40%, sank jedoch in 2014 wieder auf 22%, während der Anteil Penicillin-resistenter Stämme in den beiden Jahren ein ähnlich hohes Niveau erreichte wie 2012. Die Schwankungen über die Zeit lassen sich mit dem variablen Auftreten von Meningokokken-Klonen oder klonalen Komplexen erklären. So sind 23% der Meningokokken, die zum sogenannten ST-11-Komplex gehören, der einen Großteil der Serogruppe-C-Erkrankungen in Deutschland verursacht, nicht mehr sensibel gegenüber Penicillin. Im Gegensatz dazu ist dies nur bei 5% der Meningokokken der Fall, die zum ST-41/44-Komplex gehören. Dieser klonale Komplex ist für einen großen Teil der Serogruppe-B-Erkrankungen in Deutschland verantwortlich.

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *Neisseria gonorrhoeae* wurde in Deutschland erstmalig durch die PEG-Resistenzstudie im Jahr 2010 systematisch erfasst. Seitdem ist eine kontinuierliche Surveillance der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* durch das Konsiliarlabor für Gonokokken und das Resistenz-Netzwerk GORENET gegeben. Die WHO fordert von einer kalkulierten suffizienten Therapie der Gonorrhoe einen Heilungserfolg von mindestens 95%. Dieses Ziel scheint z.Zt. nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin sicher erreichbar.

Die Inzidenz neu diagnostizierter Erkrankungen an Tuberkulose lag im Jahr 2013 bei 5,3 Erkrankungen je 100.000 Einwohner. Dabei erreichte der Anteil der Fälle von multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) mit 3,4% den höchsten Wert seit der Erfassung der resistenten Tuberkulose im Jahr 2001. Die Resistenzlage bei den beiden häufigsten *Salmonella*-Serovaren in Deutschland stellt sich nach wie vor sehr unterschiedlich dar. Serovar-Enteritis-Isolate sind zu etwa 95% sensibel gegen alle getesteten Antibiotika. Dagegen sind heute die weitaus meisten Serovar-Typhimurium-Stämme mehrfachresistent.

Der Anteil von MRSA an den *Staphylococcus aureus*-Isolaten lässt für Deutschland einen weiter rückläufigen Trend erkennen. Im Jahr 2014 lag, nach den Angaben des EARS-Net, der Anteil von MRSA an den *S.-aureus*-Blutkulturisolaten im Mittel bei 11,8%. Die Koresistenzen bei MRSA gegen andere Antibiotika als β -Lactame zeigen mit Ausnahme der Fluorchinolone ebenfalls rückläufige Tendenz. Dieser Rückgang ist darauf zurückzuführen, dass die in den letzten Jahren verstärkt auftretenden Varianten (Isolate der klonalen Linie ST22 [„Barnimer Epidemiestamm“] und ST225 [„Rhein-Hessen-Epidemiestamm“]) ein deutlich schmaleres Resistenzspektrum zeigen als ältere epidemische MRSA. Im Krankenhausbereich gehören bis zu 90% der MRSA-Isolate zur Grup-

pe der HA-MRSA und im ambulanten Versorgungsbereich sind es ca. 70%, die hier als HCA-MRSA bezeichnet werden. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf nach wie vor die Dynamik im Auftreten und der Verbreitung von CA-MRSA-Klonen sowie von tierasoziierten LA-MRSA, insbesondere in Regionen mit intensiver Nutztierhaltung. Das zoonotische Reservoir ist aber auch für das Einbringen neuer *mec*-Varianten (*mecC*) und neuer Resistenzgene wie *cfr* bedeutend. Insbesondere das Auftreten der *cfr*-kodierten Linezolid-Resistenz bei *Staphylococcus epidermidis* in deutschen Krankenhäusern bedarf wegen der möglichen Übertragung auf HA-MRSA besonderer Aufmerksamkeit.

Bei den *Escherichia coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich hat sich der Trend zur Zunahme der Resistenz gegen die häufig zur kalkulierten Therapie verwendeten Antibiotikagruppen (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine, Fluorchinolone) nicht weiter fortgesetzt. Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie lag der Anteil der Stämme, die eine Extended-Spektrum- β -Lactamase (ESBL) bilden, im Jahr 2010 bei 17,4% und im Jahr 2013 bei 14,9%. In beiden Jahren war die dominierende ESBL das Enzym CTX-M-15, mit einem Anteil von jeweils über 50%. Die Ausbreitung von CTX-M-15 steht in engem Zusammenhang mit der pandemischen Verbreitung von Stämmen der klonalen Linie O25b-ST131, deren Anteil im stationären und ambulanten Bereich sowie in Pflegeheimen bei > 30% aller ESBL-positiven *E. coli* liegt. CTX-M-1 wird als zweithäufigstes Enzym bei ESBL-positiven *E. coli* nachgewiesen. CTX-M-1-bildende Stämme werden häufig auch aus veterinärmedizinischem Material angezüchtet und in Nahrungsmitteln (z.B. Geflügelfleisch) gefunden. Untersuchungen aus den Niederlanden deuten darauf hin, dass CTX-M-1-bildende *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übergehen können. Das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen liegt nach wie vor in einem solchen Bereich, dass sie nur bedingt zur kalkulierten Therapie von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht kommen. Demgegenüber besitzen die Carbapeneme aufgrund der unverändert sehr günstigen Resistenzsituation (< 1%) weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Die Resistenzhäufigkeit gegen Tigecyclin und Colistin liegt ebenfalls weiterhin unter 1%. Allerdings muss die Verbreitung der Colistin-Resistenz nach dem Auftreten von Isolaten mit einem Plasmid-kodierten Resistenzmechanismus in verschiedenen Regionen (einschließlich Deutschland) sorgfältig beobachtet werden. Das Resistenzniveau im ambulanten Bereich ist im Allgemeinen deutlich niedriger

als im stationären Bereich, aber auch dort sind ESBL bildende und Fluorchinolone-resistente *E. coli* verbreitet. Gleichwohl wird das „wahre“ Ausmaß der Ausbreitung Antibiotika-resistenter *E. coli* im ambulanten Bereich durch die verfügbaren Resistenz-Surveillance-Systeme aber nur unzureichend abgebildet, da ein überproportional hoher Anteil der an das mikrobiologische Labor gesendeten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt. In der Normalbevölkerung sind bis zu 7% der Personen mit ESBL besiedelt.

Die Therapie von *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen wird ebenfalls durch das Auftreten ESBL bildender Stämme eingeschränkt, die zumeist nicht nur gegen Cephalosporine, sondern häufig auch gegen zahlreiche andere Antibiotika (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolone, Gentamicin) resistent sind. CTX-M-15 ist auch hier die dominierende ESBL. Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie hat sich die ESBL-Rate in dem Zeitraum 2010–2013 von 14,7% auf 17,4% erhöht. Demgegenüber zeigte sich eine unverändert günstige Resistenzsituation für die Carbapeneme.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* wurden weiterhin große Unterschiede im Resistenzniveau zwischen den Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich und solchen von Patienten von Allgemeinstationen beobachtet. Die Resistenzsituation bei den *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika war in den letzten Jahren entweder unverändert oder stellt sich sogar günstiger dar als vor einigen Jahren. Auffällig ist vor allem der seit mehr als 10 Jahren zu beobachtende stetige Rückgang der Gentamicin-Resistenz. Demgegenüber hat die Resistenzhäufigkeit bei *Acinetobacter baumannii* gegenüber Carbapenemen inzwischen eine Niveauhöhe von 30% erreicht.

Insgesamt ist festzustellen, dass sich der Antibiotikaverbrauch in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert hat. Diese Beobachtung sowie der weiterhin hohe Anteil von Breitspektrum-Antibiotika, insbesondere von Cephalosporinen und Fluorchinolonen, geben Anlass, die Aktivitäten im Bereich rationale Verschreibung (Antibiotic Stewardship [ABS]) fortzusetzen. Gleichwohl ist zu konstatieren, dass bei vielen bakteriellen Infektionserregern inzwischen eine Stabilisierung der Resistenzlage, gleichwohl auf einem deutlich höheren Niveau als vor dem Beginn der letzten Globalisierungswelle in den 1990er-Jahren, erreicht worden ist.

Veterinärmedizin

Die vorliegenden Resistenzdaten tierpathogener Bakterien in Deutschland basieren vor allem auf den Resultaten des nationalen Resistenzmonitorings für tierpathogene Bakterien GERM-Vet, durchgeführt vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), sowie auf einigen zusätzlichen Studienergebnissen. Das GERM-Vet-Monitoringprogramm untersucht seit dem Jahr 2001 in jährlichen Studien deutschlandweit das Empfindlichkeitsverhalten von Bakterien gegenüber Antibiotika, die sowohl von Lebensmittel liefernden Tieren stammen als auch von Heimtieren. Es gehen ausschließlich Resistenzdaten von Bakterienisolaten erkrankter Tiere in die Untersuchungen ein.

Bei der Bewertung der Empfindlichkeitsdaten aus der Veterinärmedizin zeigt sich sehr deutlich, wie wichtig die differenzierte Darstellung der Untersuchungsergebnisse getrennt nach Tierarten, Produktionsrichtung, Bakterienspezies und Organsystemen ist.

Staphylococcus aureus-Stämme vom Milchrind waren empfindlich gegenüber den meisten Wirkstoffen, insbesondere auch gegenüber allen geprüften neueren Cephalosporinen. Die MRSA-Rate stieg seit 2008 von 1% auf ca. 6%. *S. aureus*-Isolate vom Geflügel hingegen zeigten Resistenzraten bis zu knapp 70% gegenüber den Penicillinen, Tetracyclin und Erythromycin, während bei den Heimtieren (Hund und Katze) nur gegenüber

Penicillin Resistenzraten von ca. 66% ermittelt wurden. Der Anteil von MRSA bei *S. aureus* lag beim Geflügel 2013 bei ca. 6% und zeigte damit einen deutlichen Rückgang zum Studienjahr 2012 mit 18%. Beim Heimtier lag die Rate bei 25%. Der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistentem *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) bei den *S.-pseudintermedius*-Stämmen lag beim Heimtier weiterhin bei 10%.

Die bovinen *Enterococcus*-spp.-Stämme, isoliert aus Mastitiden, wiesen gegenüber den meisten Wirkstoffen eine gute Empfindlichkeit auf. Resistenzraten von deutlich über 10% wurden hingegen für Erythromycin (26%) und Gentamicin (61%) ermittelt. Gegenüber Gentamicin wurden bei *E. faecalis* zudem ca. 30% intermediär-resistente Isolate diagnostiziert. Die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin lagen für *E.-faecium*-Isolate bei 8 mg/l, bei Isolaten von *E.-faecalis* zwei Tierstufen darunter.

Bordetella-bronchiseptica-Stämme, isoliert von Schweinen bzw. von Hunden und Katzen mit einer respiratorischen Erkrankung, zeigten hohe MHK-Werte gegenüber den meisten getesteten β -Lactamantibiotika. Bei den Isolaten vom Schwein wurde für Florfenicol ein Anteil von 88% intermediär-resistenten Isolaten festgestellt. Der MHK₉₀-Wert für das erstmals in den Studienjahren 2012/2013 untersuchte Marbofloxacin mit 16 mg/l war recht hoch, während von einer guten Wirksamkeit von Enrofloxacin mit einem MHK₉₀-Wert von 0,5 mg/l auszugehen war.

Die wichtigsten bakteriellen Erreger von Atemwegsinfektionen *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* zeigten unabhängig von der tierartlichen Herkunft eine gute Empfindlichkeit auch für die neueren Wirkstoffe. Florfenicol-resistente *P.-multocida*-Isolate wurden von Rindern und Schweinen nicht diagnostiziert.

Die höchsten Resistenzraten bei den *Escherichia-coli*-Stämmen (Indikation Enteritis) von Hund und Katze wurden 2013 für Ampicillin (insgesamt 71%: Hund 100%, Katze 38%), Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (jeweils 24%) ermittelt. Diese Werte lagen unter denen der Lebensmittel liefernden Tiere, sowohl bei der Indikation „Enteritis“ als auch bei „Erkrankungen des Urogenitaltraktes“. Gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure wurden in Abhängigkeit von der Tierart bzw. Nutzungsrichtung sehr unterschiedliche Werte diagnostiziert. Die niedrigsten Resistenzraten wurden sowohl beim Milchrind (2%) als auch bei der Pute und Legehenne (ca. 5–10%) protokolliert. Die höchsten Resistenzraten bei *E. coli* gegenüber dieser Kombination wurden bei Broiler (35%), Ferkel und Mastschwein (70%) verzeichnet. Die *E.-coli*-Isolate vom Kleintier zeigten gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure selten Resistenz (10%) und die Isolate vom Läufer waren zu 100% empfindlich. ESBL bildende *E. coli* vom Kalb wurden 2006/2007 in 7% der Fälle und 2013 bereits in 28% der Fälle detektiert.

Bundesweite Daten zu den Abgabemengen von Antibiotika an Tierärzte werden seit dem Jahr 2011 erfasst. Seit diesem Zeitpunkt müssen die pharmazeutischen Unternehmer und Großhändler gemäß AMG¹ und der DIMDI-Arzneimittelverordnung²

die abgegebenen Mengen an Antibiotika pro Jahr melden. Im Folgejahr werden die regional aufgegliederten Abgabemengen veröffentlicht. Insgesamt wurden im Jahr 2011 1.706 t Antibiotika (Grundsubstanz) abgegeben. Die am häufigsten abgegebenen Wirkstoffe waren: Tetracycline (564 t), Aminopenicilline (528 t), Sulfonamide (185 t) und Makrolide (173 t).³ Die Auswertung der Daten für 2012 ergab, dass in 2012 insgesamt 1.619 t Antibiotika (Grundsubstanz) an Tierärzte abgegeben wurden⁴. In den beiden folgenden Jahren 2013 und 2014 sanken die Abgabemengen erneut, sodass für 2013 eine Gesamtabgabemenge von 1.452 t und für 2014 von 1.238 t errechnet wurde. Damit sank die Gesamtabgabemenge im Zeitraum von 4 Jahren um ca. 27%.⁵ Im gleichen Zeitraum stieg die Abgabemenge an Fluorchinolonen von 8,2 t auf 12,3 t an. Eine Korrelation zu den entsprechenden Resistenzdaten aus dem Tierbereich kann trotz regionalisierter Abgabemengendaten nicht hergestellt werden, da die Präparate häufig für mehrere Tierarten zugelassen sind.

Eine unserer Aufgaben mit höchster Priorität wird auch in Zukunft der Erhalt der Wirksamkeit der derzeit für die Veterinärmedizin verfügbaren antibakteriellen Wirkstoffe sein. Sichergestellt werden kann dies nur durch einen verantwortungsbewussten und intelligenten Einsatz der Wirkstoffe gemäß den gültigen Antibiotika-Leitlinien.⁶

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

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

► J. Wallmann

Reviewer: H. Kaspar

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 G v. der Verordnung vom 19. Oktober 2012 geändert worden ist (BGBl. I S. 2192).
2. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAnz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
3. Wallmann J, Reimer I, Römer A, Bender A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland. Dtsch Tierärztebl 2013;9:1230-4.
4. Wallmann J, Reimer I, Bender A, Römer A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland. Dtsch Tierärztebl 2014;2:184-6.
5. Wallmann J, Bender A, Reimer I, Heberer T. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2014. Dtsch Tierärztebl 2015;9:1260-5.
6. Anonymous: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln; Dtsch Tierärztebl, Beilage Okt. 2010.

1 Summary

Human Medicine

The total amount of antimicrobials used in human medicine in Germany is estimated to range between 700 and 800 tonnes per year.

When extrapolated to the population, the outpatient prescription volume accounts for approx. 85% of the total antimicrobial consumption (500–600 tonnes) in human medicine. According to the data reported by the Research Institute of the AOK (Wido), there were nearly 45 million antimicrobial prescriptions under statutory health insurance in 2014, accounting for 448 million DDD (defined daily doses) and a sales volume of € 920 million. However, these figures cannot be compared with those stated in previous GERMAP reports, because the consumption of locally applied antimicrobials has now also been taken into account. The use density in 2014 was 17.4 DDD per 1,000 insured and day, showing a basically unchanged level since 2005. However, the prescription volume of extended-spectrum β -lactams (oral cephalosporins, aminopenicillin/ β -lactamase inhibitor combinations and flucloxacillin) has more than doubled over the last 10 years, which is attributed to the strong increase in cefuroxime (axetil). Furthermore, significant regional differences are still being observed, with the consumption of β -lactam antimicrobials being significantly higher in western federal states compared to eastern ones. Based on daily doses, amoxicillin continues to be the most commonly prescribed antimicrobial, followed by the second-line antimicrobial cefuroxime (axetil), although none of the German practice guidelines lists this substance as a drug of choice. Fluoroquinolones continue to be prescribed mainly to elderly patients.

The ADKA-if-DGI surveillance project is currently the most important data source for quantifying hospital antimicrobial consumption. Overall, the inpatient antimicrobial use density seems to have increased in recent years, with non-university acute-care hospitals, irrespective of their size, showing a median consumption of 59 DDD/100 days of care and university hospitals a consumption of 84 DDD/100 days of care in 2013/2014. In 2014, β -lactams and fluoroquinolones were the most frequently prescribed antimicrobials at hospitals. The use density in intensive care units was twice as high as on general wards.

The majority of the data used to assess the resistance situation is obtained from studies conducted by the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) as well as from the laboratory-based surveillance systems ARS, SARI and EARS-Net. Furthermore, the resistance data reported by the National Reference Centres (NRZ) entrusted with the surveillance of important infectious agents was included in the analysis.

Since the publication of the first GERMAP report containing data on the resistance situation that dates back to 2006/2007, the resistance situation of a number of pathogens has changed substantially. The prevalence of macrolide resistance in pneumococci isolated from patients with invasive infections dropped from 16.2% (adults) and 20.8% (children) in 2007 to below 10% in both age groups in 2013 and 2014. For several years, the percentage of penicillin-resistant isolates from children (3–4%)

has been ranking well above the rate in adults (approx. 1%). Nearly all penicillin-resistant isolates concerned meningitis cases. Compared to the situation in other European countries, however, penicillin-resistant pneumococci are still rare in Germany. An average of 14% of meningococcal isolates obtained over the period 2002–2011 showed intermediate susceptibility to penicillin, whereas 0.7% of them were resistant. In 2012, these rates increased to 25% and 2.2%, respectively. In 2013, the percentage of strains showing intermediate susceptibility to penicillin increased further to 40%, but dropped again to 22% in 2014, whereas the percentage of penicillin-resistant strains reached a level similar to that of 2012 in both years. The variations over time can be explained by the variable occurrence of meningococcal clones or clonal complexes. For example, 23% of the meningococci belonging to the so-called ST-11 complex, which is responsible for the majority of the serogroup-C diseases in Germany, are no longer susceptible to penicillin. By contrast, this is only the case with only 5% of the meningococci belonging to the ST-41/44 complex. This clonal complex is responsible for the majority of serogroup-B diseases in Germany.

The antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* was systematically investigated in Germany for the first time as part of the PEG resistance study in 2010. Since then, the continuous surveillance of the antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* has been ensured by the Consultant Laboratory for Gonococci and the GORENET Resistance Network. The WHO demands that empiric therapy of gonorrhoea yield a therapeutic success of at least 95%. At present, third-generation cephalosporins and spectinomycin seem to be the only options to achieve this goal.

In 2013, the incidence of new tuberculosis diagnoses was 5.3 cases per 100,000 inhabitants. Amounting to 3.4%, the percentage of multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases has reached the highest level since the registration of resistant tuberculosis in 2001. The resistance situation of the two most common *Salmonella* serovars in Germany still varies greatly. About 95% of serovar Enteritidis isolates are susceptible to all tested antimicrobials. By contrast, most serovar Typhimurium strains have now become multi-drug resistant.

The percentage of MRSA in *Staphylococcus aureus* isolates continues to show a downward trend in Germany. According to the data reported by EARS-Net, the average percentage of MRSA in *S. aureus* blood culture isolates was 11.8% in 2014. With the exception of fluoroquinolones, co-resistance in MRSA to antimicrobials other than β -lactams also shows a downward trend. This decline can be explained by the recently increasing emergence of new variants (isolates of the clonal lineage ST22 [“Barnim Epidemic Strain”] and ST225 [“Rhine-Hesse Epidemic Strain”]) with a significantly narrower resistance spectrum than previous epidemic MRSA. Up to 90% of MRSA isolates in hospital care and approx. 70% in outpatient care belong to the group of HA-MRSA (in outpatient care referred to as HCA-MRSA). The dynamic emergence and spread of CA-MRSA clones as well as the upward trend in the prevalence of livestock-associated LA-MRSA, in particular in regions with extensive livestock farming, still require special attention. The zoonotic reservoir also plays a

significant role in the introduction of new *mecC* variants (*mecC*) and new resistance genes such as *cfr*. Because of the possible transfer to HA-MRSA, the emergence of *cfr*-mediated linezolid resistance in *Staphylococcus epidermidis* at German hospitals requires particular attention.

The trend towards increasing resistance in *Escherichia coli* isolates from inpatient care to numerous antimicrobial classes commonly used in empiric therapy (e.g. piperacillin/tazobactam, cephalosporins, fluoroquinolones) has not continued. According to the findings of the PEG resistance study, the percentage of strains producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) was 17.4% in 2010 and 14.9% in 2013. In both years, the predominant ESBL was the enzyme CTX-M-15, accounting for more than 50%. The spread of CTX-M-15 is closely associated with the pandemic spread of strains of the clonal lineage O25b-ST131, the percentage of which is > 30% of all ESBL-positive *E. coli* in inpatient and outpatient care as well as in nursing homes. CTX-M-1 is detected among ESBL-positive *E. coli* as the second most common enzyme. CTX-M-1-producing strains are also often isolated from veterinary specimens and detected in food (e.g. poultry). Investigations in the Netherlands suggest that CTX-M-1-producing *E. coli* can be transmitted from poultry to humans. The resistance level of fluoroquinolones is still high, which is why they are only recommended to a limited extent for the empiric therapy of infections with suspected involvement of *E. coli*. By contrast, carbapenems continue to play a major role in the treatment of life-threatening infections due to the still very favourable resistance situation (< 1%). The prevalence of resistance to tigecycline and colistin also continues to be below 1%. Following the emergence of isolates with a plasmid-mediated resistance mechanism in various regions (including Germany), however, the spread of colistin resistance needs to be carefully monitored. In general, the resistance level in outpatient care is significantly lower than in inpatient care, but ESBL-producing and fluoroquinolone-resistant *E. coli* have emerged in this sector, too. However, the "real" extent of the spread of antimicrobial-resistant *E. coli* in outpa-

tient care is not reflected adequately by the existing resistance surveillance systems, since a disproportionately large number of specimens submitted to microbiology laboratories are obtained from patients with risk factors for carriage of resistant organisms. Up to 7% of the general population carry ESBL.

The treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections is also being increasingly limited by the emergence of ESBL-producing strains, most of which show resistance not only to cephalosporins but also to numerous other antimicrobials (e.g. piperacillin/tazobactam, fluoroquinolones, gentamicin). CTX-M-15 is again the predominant ESBL. According to the findings of the PEG resistance study, the ESBL rate has increased from 14.7% to 17.4% over the period 2010-2013. By contrast, the resistance situation for carbapenems was still favourable.

Among *Pseudomonas aeruginosa*, great differences continue to be observed in resistance levels between isolates obtained from patients in intensive care units and those from patients on general wards. During recent years, the resistance situation of antipseudomonal antimicrobials has either remained unchanged or has even become more favourable than it was some years ago. The steady decline in gentamicin resistance, which has been observed for more than 10 years, is remarkable. By contrast, the prevalence of carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* has now reached 30%.

All in all, it can be stated that antimicrobial consumption has not seen any significant change during the last few years. This observation as well as the predominant use of broad-spectrum antimicrobials, in particular cephalosporins and fluoroquinolones, indicate the need to continue the activities in the field of rational antimicrobial prescribing (Antibiotic Stewardship [ABS]). Nevertheless, it should be noted that the resistance situation of many bacterial pathogens has by now stabilised, although at a significantly higher level than prior to the beginning of the last wave of globalisation in the 1990s.

Veterinary Medicine

The present resistance data relating to veterinary pathogens in Germany is predominantly based on the results of the national resistance monitoring of veterinary pathogens, GERM-Vet, conducted by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL) and the findings of some additional studies. As part of annual German-wide studies, the GERM-Vet monitoring programme has been investigating the resistance characteristics of bacteria isolated from both food-producing and companion animals since 2001. Only resistance data of isolates from diseased animals is included in these studies.

The assessment of susceptibility data from veterinary medicine has clearly demonstrated how important it is to differentiate the study results by host species, type of production, bacterial species and organ systems.

Staphylococcus aureus strains isolated from dairy cattle were susceptible to most antimicrobials, in particular to all tested newer cephalosporins. Since 2008, the MRSA rate has increased from

1% to approx. 6%. By contrast, *S. aureus* isolates from poultry showed resistance rates of up to 70% to penicillins, tetracycline and erythromycin, whereas companion animals (dogs and cats) were found to have resistance rates of approx. 66% only to penicillins. The percentage of MRSA in *S. aureus* was approx. 6% in 2013, showing a clear downward trend compared to the 2012 study year (18%). This rate was 25% in companion animals. The percentage of methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) in *S. pseudintermedius* strains was still 10%.

Bovine *Enterococcus* spp. strains isolated from mastitis samples showed good susceptibility to most antimicrobials, whereas resistance rates of well above 10% were found to erythromycin (26%) and gentamicin (61%). In addition, approx. 30% of the *E. faecalis* isolates were found to show intermediate resistance to gentamicin. The enrofloxacin MIC₉₀ values of *E. faecium* isolates were 8 mg/l and those of *E. faecalis* isolates two dilutions lower.

Bordetella bronchiseptica strains isolated from swine as well as from dogs and cats with respiratory tract infections showed high

MIC values for most tested β -lactam antimicrobials. 88% of the isolates from swine were found to show intermediate resistance to florfenicol. Amounting to 16 mg/l, the MIC₉₀ value for marbofloxacin, which was tested for the first time in the 2012/2013 study years, was quite high, whereas the MIC₉₀ value of 0.5 mg/l for enrofloxacin suggests good efficacy of this antimicrobial.

Regardless of their host species, the most important bacterial pathogens causing respiratory infections, namely *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* and *Actinobacillus pleuropneumoniae*, also showed good susceptibility to newer antimicrobials. Florfenicol-resistant bovine and porcine *P. multocida* isolates were not detected.

In 2013, the highest resistance rates among *Escherichia coli* strains (indication enteritis) isolated from dogs and cats were found to ampicillin (71% in total; dogs 100%, cats 38%), tetracycline and trimethoprim/sulphamethoxazole (cotrimoxazole) (24% each). These values were below those of food-producing animals as regards the indication of both "enteritis" and "urogenital tract infections". The resistance rates to the combination of amoxicillin/clavulanic acid varied greatly depending on the animal species and/or the type of use. The lowest resistance rates were found in dairy cattle (2%) as well as in turkeys and laying hens (approx. 5-10%). The highest resistance rates of *E. coli* to this combination were detected in broilers (35%), piglets and porkers (70%). The *E. coli* isolates from small animals rarely showed resistance to amoxicillin/clavulanic acid (10%) and the isolates from store pigs were 100% susceptible. ESBL-producing *E. coli* from calves were detected in 7% of the cases in 2006/2007 and in as many as 28% of the cases in 2013.

Nationwide data on the sales of veterinary antimicrobials has been collected since 2011. Since then, pharmaceutical companies and wholesalers have been required under the Medicinal Products Act (AMG)¹ and the DIMDI Regulation on Medicinal Products² to report the annual sales of antimicrobials. In the following year, the sales data is published itemised by region. In 2011, 1,706 t of antimicrobials (primary antimicrobial agent) were sold in total. The most commonly sold antimicrobials were tetracyclines (564 t), aminopenicillins (528 t), sulphonamides (185 t) and macrolides (173 t).³ The evaluation of the 2012 data has shown that the total sales of veterinary antimicrobials (primary antimicrobial agent) amounted to 1,619 t in 2012.⁴ In the two following years, 2013 and 2014, the sales volumes once again

dropped, with the total sales volume amounting to 1,452 t in 2013 and 1,238 t in 2014. This means that the total sales volume dropped by approx. 27% within a period of 4 years⁵. The sales volume of fluoroquinolones rose from 8.2 t to 12.3 t during the same period. In spite of the regionalised data, a correlation to the corresponding resistance situation in various animal species cannot be established, since veterinary drugs are often approved for use in several animal species.

Preserving the efficacy of antimicrobials currently available in veterinary medicine is and will continue to be one of our top-priority tasks. This can only be ensured by responsible and intelligent use of antimicrobials in line with the applicable guidelines on antimicrobial use⁶.

In vitro susceptibility testing is indispensable before selecting a suitable antimicrobial for therapy, especially before applying antimicrobials that have been observed to have limited efficacy.

Better husbandry conditions, good herd management and optimised hygiene concepts are the most important instruments to achieve a restrictive use of antimicrobials. Calling for a reduction of antimicrobial use alone is not adequate to address this complex problem of the development and spread of antimicrobial resistance.

► J. Wallmann

Reviewer. H. Kaspar

1. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 2 G v. der Verordnung vom 19. Oktober 2012 geändert worden ist (BGBl. I S. 2192).
2. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV) vom 19. November 2010, eBAz AT122 2010 B1, 22.11.2010.
3. Wallmann J, Reimer I, Römer A, Bender A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland. Dtsch Tierärztebl 2013;1230-4.
4. Wallmann J, Reimer I, Bender A, Römer A, et al. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2012. Dtsch Tierärztebl 2014;184-6.
5. Wallmann J, Bender A, Reimer I, Heberer T. Abgabemengenerfassung antimikrobiell wirksamer Stoffe in Deutschland 2014. Dtsch Tierärztebl 2015;1260-5.
6. Anonymous: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln; Dtsch Tierärztebl, Beilage Okt. 2010.

2 Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin

2.1 Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Im Jahr 2014 gehörten Antibiotika, wie bereits in den vergangenen Jahren, zu den umsatzstärksten Wirkstoffgruppen der ambulanten GKV-Arzneimittelverordnungen. Bezogen auf die Verordnungshäufigkeit nach verordneten Packungen nehmen sie seit vielen Jahren eine Spitzenposition unter den ersten fünf verordnungstärksten Wirkstoffgruppen ein. Da es sich bei Infektionskrankheiten in aller Regel um akute Erkrankungen handelt, ist mit der Therapie eine vergleichsweise kurze Behandlungsdauer verbunden, und das Verordnungsvolumen (in Tagesdosen, DDD, *defined daily doses* nach ATC der WHO bzw. in der vom WIdO bearbeiteten amtlichen deutschen Form) ist weitaus geringer als das vieler anderer Arzneimittelgruppen, wie beispielsweise das der Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika und Psychopharmaka.¹

Verordnungsvolumen

Die Entwicklung des Verordnungsvolumens in den letzten Jahren ist in Abb. 2.1.1 dargestellt. Die DDD-Mengen und die Anzahl der Verordnungen waren in den letzten Jahren auf einem weitgehend konstanten Niveau, während der GKV-Fertigarzneimittelumsatz der Antibiotika seit dem Jahr 2005 zunächst gesunken, ab 2012 jedoch deutlich angestiegen ist. Im Jahr 2014 wurden 45 Mio. Verordnungen mit 448 Mio. DDD und einem Umsatz von 920 Mio. € gezählt (Abb. 2.1.1). Diese Zahlen beziehen sich auf Antibiotikaklassen, die vor allem im ambulanten Bereich eingesetzt werden und in der Tabelle 2.1.1 dargestellt sind. Gegenüber früheren Berichten wurde die Systematik der Gruppenzuordnung in der vorliegenden Auflage verändert, beispielsweise wurde die Gruppe der lokal angewendeten Antibiotika ergänzt. Die retrospektiven Auswertungen sind daher nicht mit den in früheren Auflagen von GERMAP publizierten Auswertungen vergleichbar.

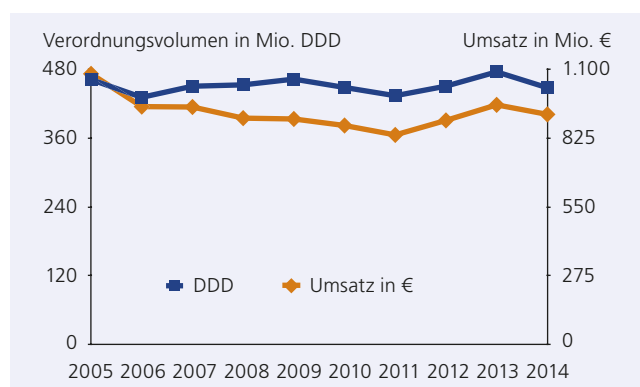


Abb. 2.1.1: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in DDD) sowie des Antibiotikaumsatzes (in €) in den letzten zehn Jahren (Quelle: WIdO, GKV Arzneimittelindex).

An erster Stelle wurden auch in 2014 Basispenicilline verordnet, gefolgt von lokal angewendeten Antibiotika, Tetracyclinen und Makroliden (Tab. 2.1.1). Mit 85 Mio. DDD war Amoxicillin (ohne die Kombinationen zur *Helicobacter*-Eradikation) im Jahr 2014 der Wirkstoff mit dem höchsten Verordnungsvolumen. Cefuroxim hat mit 55,1 Mio. DDD das Doxycyclin (48,4 Mio. DDD) von Platz zwei verdrängt.

Tab. 2.1.1: Antibiotikaverordnungen (nach Tagesdosen) 2014 im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO)

	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	Mittlere DDD-Kosten in €
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	105,8	1,14
Oralcephalosporine, Aminopenicillin/β-Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	89,0	2,7
Antibiotika zur lokalen Anwendung	70,0	1,4
Tetracycline	54,2	0,8
Neuere Makrolide/Ketolide/Azalide	42,0	2,3
Chinolone	34,5	3,1
Erythromycin und andere ältere Makrolide	22,4	2,6
Spezielle Harnwegsantibiotika	13,6	2,6
Folsäureantagonisten (inkl. Cotrimoxazol)	12,9	2,0

Auf Gruppenebene ist der Verordnungsanstieg bei den β-Lactamen mit erweitertem Spektrum (Oralcephalosporine Aminopenicillin/β-Lactamase-Inhibitor und Flucloxacillin) mit +111,3% in den letzten 10 Jahren besonders hoch, während die Verordnung von Basispenicillinen im gleichen Zeitraum nahezu konstant blieb. Im selben Zeitraum zurückgegangen sind die Verordnungsvolumina für Tetracycline und Folsäureantagonisten (inkl. Cotrimoxazol). Den stärksten Anstieg als Einzelsubstanz in den letzten 10 Jahren hatte Cefuroximaxetil (Abb. 2.1.2), obwohl die Substanz in keiner deutschen Behandlungsleitlinie Mittel der Wahl ist.¹

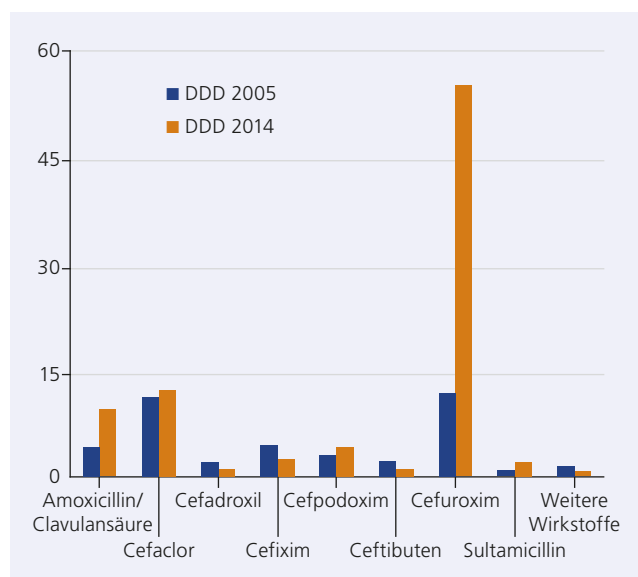


Abb. 2.1.2: Entwicklung des Verordnungsvolumens (in Mio DDD) 2005–2014 bei ausgewählten Wirkstoffen der Gruppe der β-Lactame (Quelle: WIdO, GKV Arzneimittelindex).

Der Anteil von Tetracyclinen am gesamten Antibiotikaverordnungsvolumen ist schon längere Zeit rückläufig. Im Jahr 1991 betrug er noch 28% (aller DDD) und ist dann auf 19% im Jahr 2005 bzw. 12% im Jahr 2014 gefallen.

In den letzten 3 Jahren waren die Veränderungen insgesamt weniger dramatisch. Im Verbrauch angestiegen sind aber weiter die Oralcephalosporine und die speziellen Harnwegsantibiotika (darunter Nitrofurantoin und Fosfomycin-Trometamol) (Tab. 2.1.2).

Tab. 2.1.2: Änderungen im ambulanten Verordnungsvolumen (nach Tagesdosen) bestimmter Antibiotikaklassen 2012 bis 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

	%-Änderung
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	+1,8%
Oralcephalosporine, Aminopenicillin/ β-Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	+9,3%
Tetracycline	-9,1%
Neuere Makrolide/ Ketolide/ Azalide	-5,3%
Chinolone	-6,5%
Erythromycin und andere ältere Makrolide	-9,4%
Spezielle Harnwegsantibiotika	+6,1%
Folsäureantagonisten (inkl. Cotrimoxazol)	-8,5%

Betrachtet man die Verordnungen systemischer Antibiotika, d.h. ohne Berücksichtigung der DDD, so entfielen 2014 fast 22% auf Oralcephalosporine und nur rund 18% auf Basispenicilline. Diese „Dominanz“ im Bereich der Verordnungen von Oralcephalosporinen über Penicilline ist seit vielen Jahren zu beobachten und im internationalen Vergleich sehr auffällig.

Verordnungsdichte

Die Zahlen zum Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich lassen sich als Verordnungsdichte mit DDD pro Versicherte und Jahr bzw. DDD pro 1.000 Versicherte und Tag beschreiben und damit im Längsschnitt und Querschnitt regional und international gut vergleichen. Solche Zahlen stehen für die rund 70 Mio. GKV-Versicherten (87% der in Deutschland lebenden Bevölkerung) zur Verfügung. Daten aus dem Bereich der privaten Krankenversicherer liegen für solche Auswertungen nicht vor.

Die Entwicklung der Antibiotikaverordnungsdichte im ambulanten Bereich in Deutschland in den letzten 10 Jahren ist in Abbildung 2.1.3 dargestellt. Umgerechnet auf die GKV-Versicherten waren es im Jahr 2014 demnach rund 17,4 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (Abb. 2.1.3). Bei der Bewertung von Daten aus älteren Publikationen für einen Vergleich mit neueren Daten muss darauf geachtet werden, dass hier ggf. frühere, heute nicht mehr gültige DDD-Definitionen berücksichtigt werden und nun auch topische Antibiotika eingeschlossen sind. Verwendet man auch retrospektiv die heute gültigen Dosisdefinitionen (Abb. 2.1.3), ist in den letzten zehn Jahren und bis zum Jahr 2013 ein leichter Anstieg in der Verordnungsdichte (alle Antibiotika inkl. topischer Applikationsformen) festzustellen.

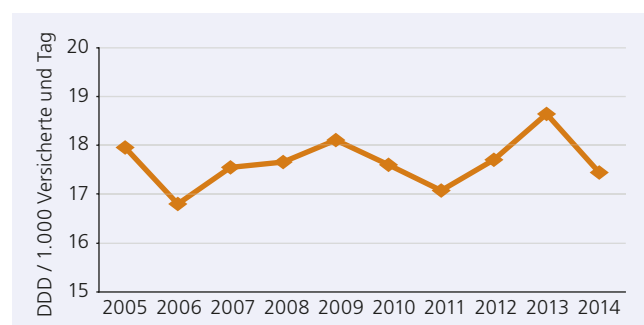


Abb. 2.1.3: Ambulante Antibiotikaverordnungsdichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Deutschland seit 2005 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, systemische und topische Antibiotika).

Rechnet man die Verordnungen im stationären Bereich auf die Bevölkerung hoch und vergleicht die Werte mit der Verordnungsdichte im ambulanten Bereich, ergibt sich für die Antibiotikaverordnungen im Krankenhausbereich ein Anteil von lediglich ca.

15% am Gesamtverordnungsvolumen. Solche Hochrechnungen liegen hierzulande allerdings ausreichend verlässlich nur aus dem Jahr 2002 für Baden-Württemberg vor.² Die Größenordnung 80–90% für den Anteil der ambulant verschriebenen Antibiotika am Gesamtverordnungsvolumen ist jedoch in vielen Ländern beobachtet worden.³

Die Gesamt-„Tonnage“ der im humanmedizinischen Bereich in Deutschland eingesetzten Antibiotika lässt sich grob auf rund 700 bis 800 Tonnen jährlich schätzen. Angaben in Tonnen sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar. Die Tagesdosen variieren nach Substanzen und auch Substanzklassen doch sehr stark und können so einen erheblichen Einfluss auf die „Tonnage“ haben, selbst wenn die Veränderungen in Tagesdosen gering sind.

Ambulante Verordnungen im europäischen Vergleich

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern liegt Deutschland mit der ambulanten Verordnungsdichte von < 16 DDD/1.000 Versicherte/Tag (ausschließlich bezogen auf systemisch angewendete Wirkstoffe, d.h. ohne topische Substanzen) nach wie vor im unteren Drittel – zusammen mit den Niederlanden, Österreich, den skandinavischen und baltischen Ländern, Slowenien und Ungarn (Abb. 2.1.4). Griechenland und Rumänien sowie Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg lagen 2011, 2012 und auch 2013 in der europäischen Spitzengruppe.⁴ Dies dürfte 2014 ähnlich sein. Die dortigen Ärzte verordneten teilweise mehr als doppelt so viele Antibiotika wie die deutschen. Die Größenordnungen haben sich in den letzten Jahren nur geringfügig geändert (Abb. 2.1.4).

Die Zahlen für die Niederlande (rund 10–11 DDD/1.000) und die Schweiz⁵ zeigen das mögliche „untere“ Ende der Verordnungsdichte in einer modernen Gesellschaft ohne erkennbare Qualitätseinbußen. Sie können wohl als Hinweis auf noch nicht ausgenutzte Optimierungsmöglichkeiten im deutschen Gesundheitssystem interpretiert werden – einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass nicht auszuschließen ist, dass der stationäre Bereich hier den besonders niedrig wirkenden Verbrauch zumindest teilweise kompensieren könnte. Ähnlich niedrige Verbrauchsdichten werden in den baltischen Staaten beobachtet.

Zahlreiche Untersuchungen (auch aus Deutschland) zeigen, dass der Griff zum Rezept beispielsweise bei Atemwegsinfektionen in vielen Fällen hinterfragt werden kann und sollte: 90% dieser Erkrankungen stellen keine Indikation für eine Antibiotikabehandlung dar. Auch mit der „Choosing wisely“-Kampagne (www.choosingwisely.org) und anderen Aufforderungen und Empfehlungen wird gerade bei dieser Indikation der Verzicht auf unnötigen Antibiotikaeinsatz gefordert. Studien haben ausreichend belegt, dass Antibiotika bei oberen Atemwegsinfektionen nur ausnahmsweise indiziert und von Nutzen sind. Ein gutes Beispiel ist eine relativ aktuelle Studie, die eindrucksvoll demonstriert, dass auch bei älteren Menschen mit Husten seit mehreren Tagen ohne Verdacht auf Pneumonie Amoxicillin nicht besser als Placebo ist.⁶

Beim Vergleich des Antibiotikaverbrauchs in den Niederlanden und Deutschland ist die besondere Organisation der medizinischen Versorgung in den Niederlanden zu berücksichtigen. Beide Länder unterscheiden sich ferner deutlich in Bezug auf Fachkräfte inkl. Fachärzte. In den Niederlanden werden Maßnahmen zur Vermeidung von Antibiotika-Resistenzen anhand von aktuellen Richtlinien

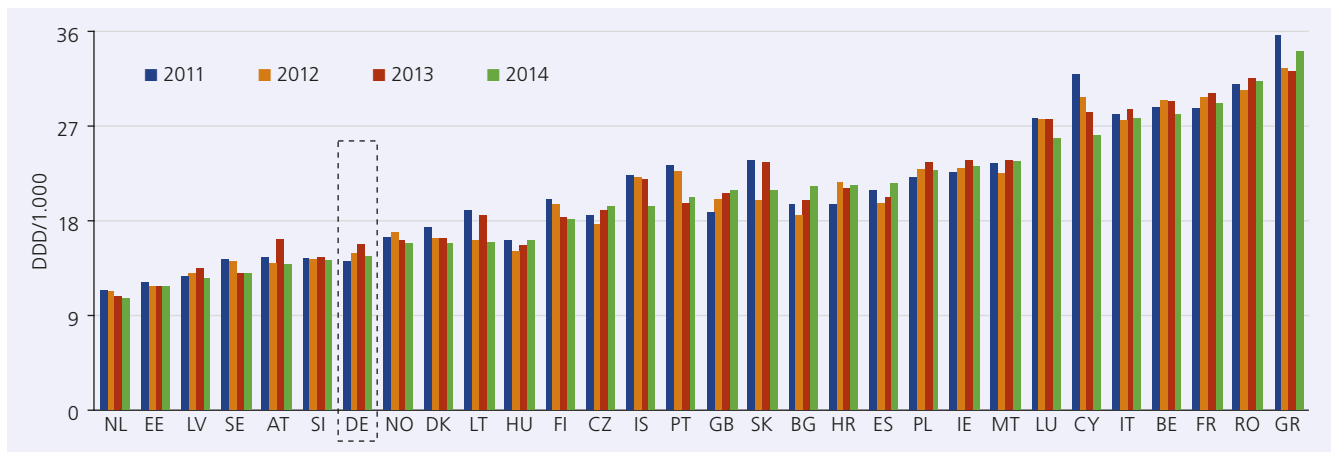


Abb. 2.1.4: Verbrauchsichte ambulant eingesetzter systemischer Antibiotika in Deutschland (DE, umrandet) im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Versicherte bzw. Einwohner und Tag (Quelle: ESAC-Net, Daten für 2011–2014).

einheitlich umgesetzt. Empfehlungen/Leitlinien zur antiinfektiven Therapie werden von einer Kommission erstellt und regelmäßig aktualisiert (Stichting Werkgroep Antibiotikabeleid; www.swab.nl).

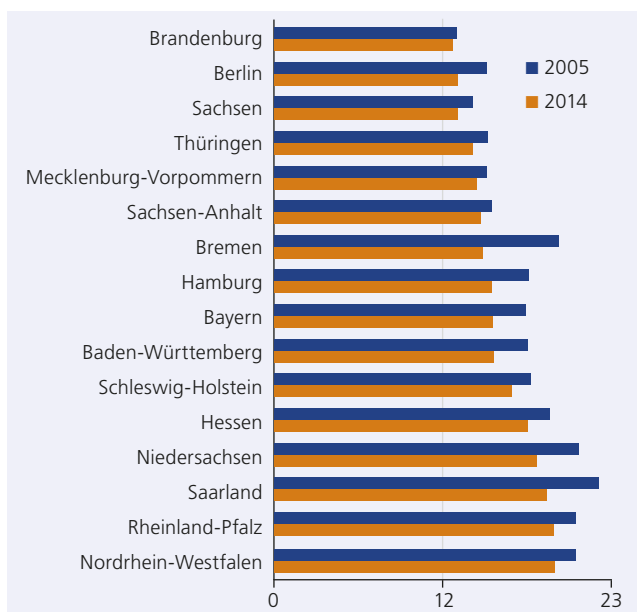


Abb. 2.1.5: Regionale Antibiotika-Verordnungsichte 2005 und 2014 (DDD/1.000 Versicherte/Tag) (Quelle: WiDO, GKV Arzneimittelindex, systemische und topische Antibiotika).

Verbrauchsichte nach Region

Innerhalb Deutschlands wurden große regionale Unterschiede beim Antibiotikaverbrauch explizit erstmals für 2001 ausgewertet und in aller Deutlichkeit beschrieben.⁷ Insbesondere in den westlichen Regionen (alte Bundesländer) verordneten Ärzte deutlich mehr Antibiotika als in den fünf neuen Bundesländern. Diese regionalen Unterschiede haben sich seither nicht wesentlich verändert.⁸⁻¹³ Im Jahr 2005 beispielsweise variierten die Verordnungsdichten in den alten Bundesländern zwischen 17,2 DDD/1.000/Tag (Bayern) und 22,2 DDD/1.000/Tag (Saarland), und lagen damit deutlich über denen der neuen Bundesländer (12,5 bis 14,8 DDD/1.000/Tag).

Die Daten für 2014 zeigen eine Schwankungsbreite von 12,2 in Brandenburg bis 19,2 DDD/1.000/Tag in Nordrhein-Westfalen (Abb. 2.1.5 und 2.1.6), das das Saarland als Spitzenreiter abgelöst hat. In allen Regionen wurden 2014 weniger Antibiotika verordnet als 2005, insbesondere in den westlichen Bundesländern.

Auffällig ist der weiterhin höhere β -Lactam-Verbrauch in den alten Bundesländern/westlichen Regionen (Basispenicilline und Oralcephalosporine) und der vergleichsweise geringe Verbrauch, speziell von Penicillinen, in den neuen Bundesländern bei ähnlichem Verbrauch von Tetracyclinen, Fluorchinolonen und neueren Makroliden (Tab. 2.1.3) – eine Tendenz, die in ähnlicher

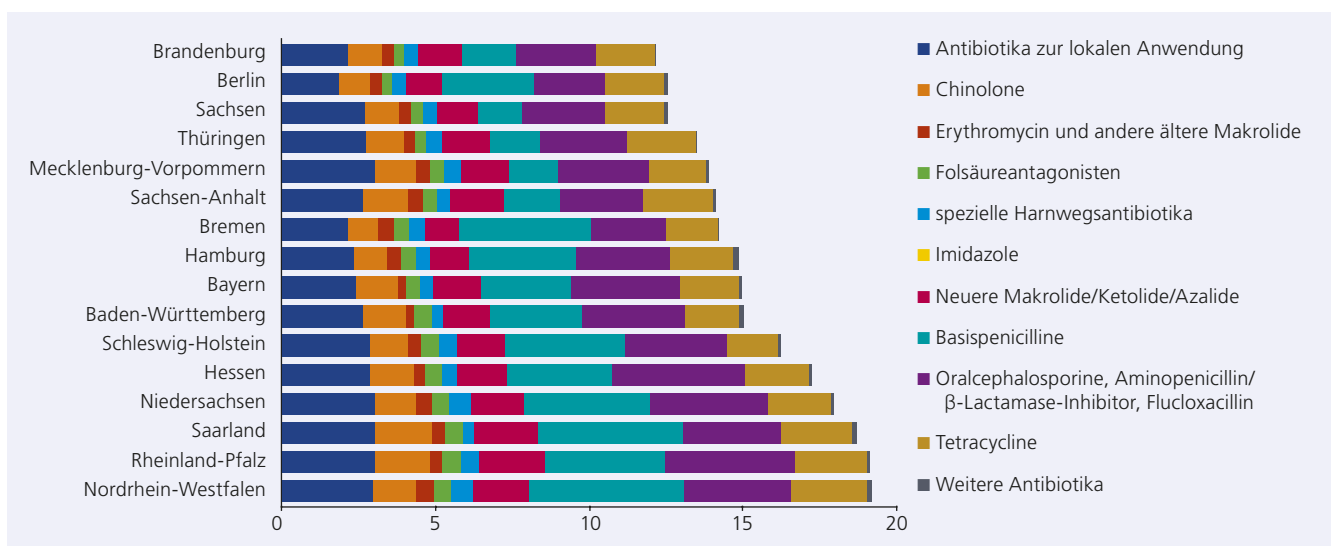


Abb. 2.1.6: Antibiotikaverordnungsichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) im Jahr 2014 nach KV-Regionen. Ohne zahnärztliche Verordnungen (Quelle: WiDO).

Weise auch schon früher beschrieben wurde. Innerhalb der Substanzgruppen ist auch eine bestimmte regionale Verordnungspräferenz erkennbar. So gibt es zwischen den KV-Regionen gut erkennbare Unterschiede in der Bevorzugung bestimmter Wirkstoffe, z.B. von Fluorchinolonen. Die drei verbrauchsstärksten Regionen in 2011 für Moxifloxacin waren beispielsweise die ostdeutschen Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen-Anhalt, für Levofloxacin waren es das Saarland, Rheinland-Pfalz und Baden-Württemberg (Abb. 2.1.6).

Tab. 2.1.3: Regionale Unterschiede in der Verordnung bestimmter Antibiotikaklassen für 2014 in DDD/1.000 Versicherte und Tag (Quelle: WIdO).

	Ost	Süd	West
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	1,9	2,9	4,3
Oralcephalosporine, Aminopenicillin/ β -Lactamase-Inhibitor, Flucloxacillin	2,6	3,5	3,7
Antibiotika zur lokalen Anwendung	2,5	2,9	2,9
Tetracycline	2,0	1,8	2,2
Neuere Makrolide/ Ketolide/ Azalide	1,4	1,5	1,8
Chinolone	1,2	1,3	1,4
Spezielle Harnwegsantibiotika	0,5	0,4	0,6
Folsäureantagonisten (inkl. Cotrimoxazol)	0,4	0,5	0,6
Erythromycin und andere ältere Makrolide	0,4	0,3	0,5

Ost: Berlin, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen; Süd: Bayern, Baden-Württemberg; West: Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland

Verbrauch nach Facharztgruppen

Der Anteil der von Hausärzten vorgenommenen Verschreibungen an allen Antibiotikaverordnungen (in DDD) in Deutschland betrug im Jahr 2014 ca. 46% (Abb. 2.1.7). Dabei waren sie für 45% des gesamten Penicillin-Verbrauchs, 49% der Makrolid-Verordnungen und 54% der Chinolon-Verordnungen verantwortlich. Hausärztlich tätige Internisten, Kinderärzte und Zahnärzte folgten an zweiter, dritter und vierter Stelle.

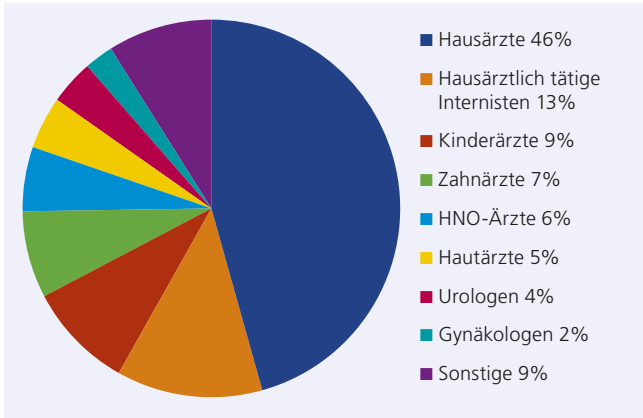


Abb. 2.1.7: Anteil einzelner Facharztgruppen am Gesamtverbrauch in Deutschland im Jahr 2014 (Quelle WIdO, GKV-Arzneimittelindex, systemische und topische Antibiotika).

Die verschiedenen Fachgruppen zeigen unterschiedliche Schwerpunkte bei der Wirkstoffauswahl. So entfielen in den hausärztlichen Praxen 45% aller verordneten Tagesdosen auf Penicilline und Oralcephalosporine. Auch HNO-Ärzte legten ihren Verordnungsschwerpunkt mit 62% der von ihnen verordneten Antibiotikagesdosen auf diese Gruppen. In der Kinderarztpraxis kamen diese ebenfalls mit 47% überwiegend zum Einsatz.

Lokal angewendete Antibiotika werden dort mit 40% besonders häufig eingesetzt, dies sind in der Hauptsache die Wirkstoffe Gentamicin und Kanamycin (als Augentropfen). Urologen zeigten hingegen erwartungsgemäß ein völlig anderes Verordnungsverhalten. Hier entfielen 25% der verordneten Antibiotika-DDD auf Chinolone und 31% auf andere Harnwegsantibiotika. Hautärzte setzen mit deutlichem Abstand vor allem Tetracycline ein (47%), dies erklärt sich über den Einsatz von Doxycyclin und anderen Tetracyclinen zur Akne-Behandlung,

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

Tab. 2.1.4: Antibiotikaverordnungsvolumen pro Arzt bestimmter Facharztgruppen für 2014 (Quelle: WIdO).

Facharztgruppe	Verordnete Antibiotika-DDD pro Facharzt
HNO-Ärzte	5.563
Kinderärzte	5.533
Urologen	5.309
Hautärzte	5.243
Hausärzte	5.003
Alle Ärzte	2.186

Verbrauchsichte nach Altersgruppen

Ambulante Antibiotikaverordnungen sind im jüngsten Kindesalter (< 5 Jahre) und im hohen Lebensalter (\geq 80 Jahre) bezogen auf Tagesdosen 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 zusätzlich über die stationäre Versorgung erfolgen dürfte.

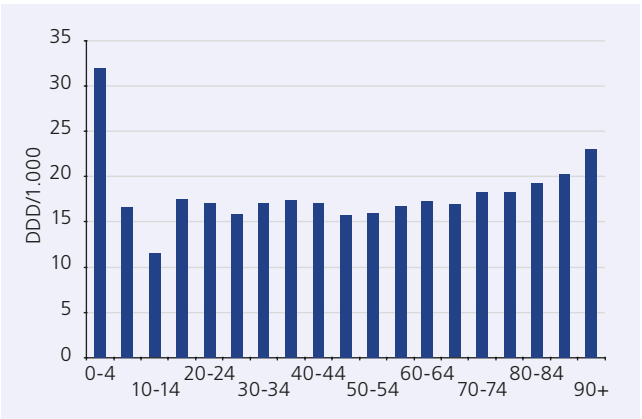


Abb. 2.1.8: Antibiotika-Verordnungsichte (in DDD pro 1.000 Versicherte und Tag) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, systemische und topische Antibiotika).

Die Verordnungshäufigkeit (in %) im Kindesalter ist beträchtlich. So wurde fast 70% der Kinder im Alter von unter 5 Jahren im Laufe des Jahres 2010 ein Antibiotikum verordnet. Dieser Wert ist etwa doppelt so hoch wie bei den anderen Altersgruppen.¹⁴ Bei der Altersgruppe bis 15 Jahre war 2010 die Verordnungsprävalenz 39% im Vergleich zu einer Rate von < 30% in der Altersgruppe 40-74 Jahre.¹⁵

Im Kindesalter wurden neben lokal angewendeten Antibiotika vornehmlich Basispenicilline und Oralcephalosporine zur Therapie eingesetzt. Bis zum 15. Lebensjahr nimmt der Verbrauch vor allem der Lokalanthibiotika zugunsten des Verbrauches an Penicillinen deutlich ab. Diese stellen für die 5- bis 44-Jährigen mit

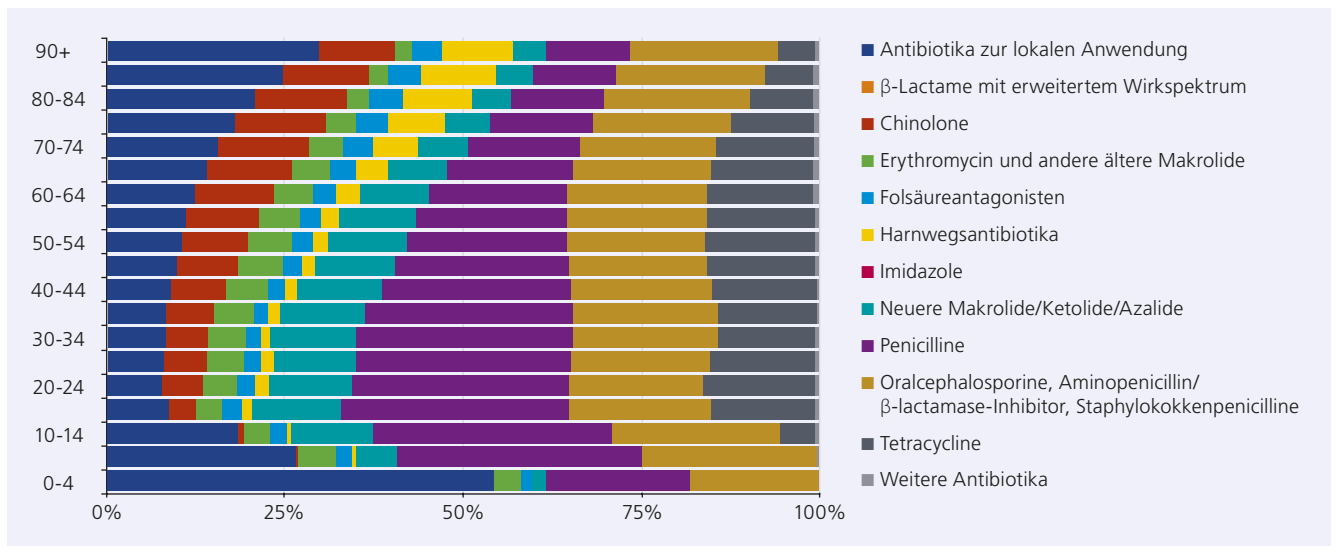


Abb. 2.1.9: Häufigkeit der verordneten Antibiotikagruppen (in DDD) in Abhängigkeit vom Alter (Altersgruppen in Jahren) im Jahr 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex, systemische und topische Antibiotika)

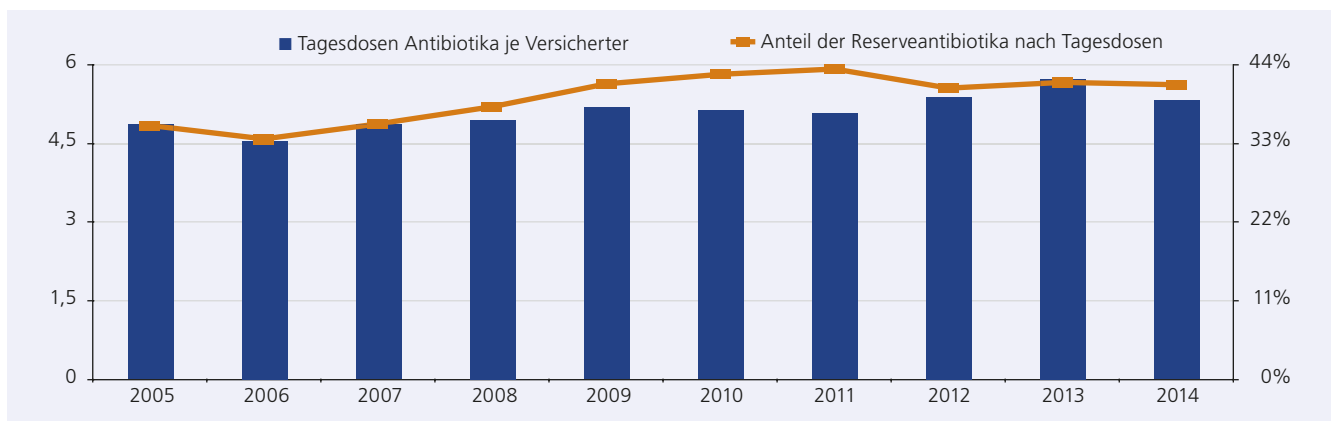


Abb. 2.1.10: Antibiotikaverbrauch in DDD je Versicherter und Jahr und der Anteil der Reserveantibiotika nach DDD seit 2005 bis 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

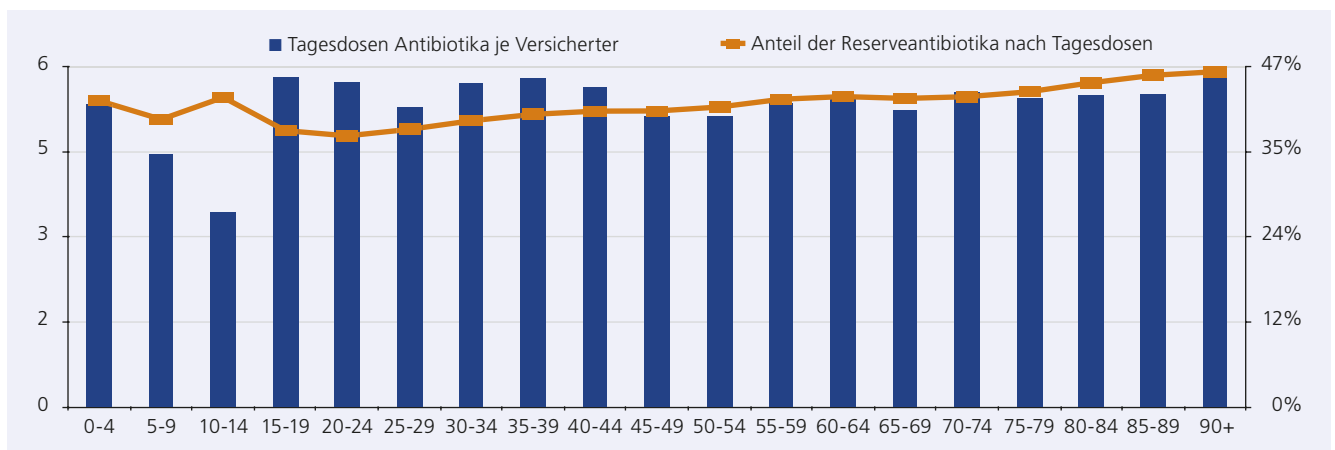


Abb. 2.1.11: Antibiotikaverbrauch in DDD je Versicherten in Abhängigkeit vom Alter und Anteil der Reserveantibiotika nach DDD im Jahr 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

über 30% die am meisten verordnete Antibiotikagruppe dar. Erst ab 60 Jahren sinkt ihr Anteil unter 20%. Die Oralcephalosporine haben in allen Altersgruppen einen mit über 20% sehr bedeutsamen Anteil. Ab 15 Jahren nehmen Tetracyclin-Verordnungen einen konstanten Anteil von ca. 15% ein, der erst ab dem 75. Lebensjahr geringer wird. Mit dem Alter gewinnen Fluorchinolone immer mehr an Bedeutung und erreichen ab dem 50. Lebensjahr einen Anteil von über 10%. Konträr dazu verlieren die Makrolide mit zunehmendem Alter an Bedeutung (Abb. 2.1.9).

Es gibt speziell für die Verordnungsraten bei Kindern die Beobachtung (Daten aus 2010), dass – anders als bei Erwachsenen – einige der neuen Bundesländer relativ hohe Raten zeigen: Thüringen, Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern.¹² Die Ursachen hierfür sind nicht ganz klar. Frühere Untersuchungen hatten dies für Sachsen-Anhalt und Mecklenburg-Vorpommern ebenfalls herausgestellt.¹³

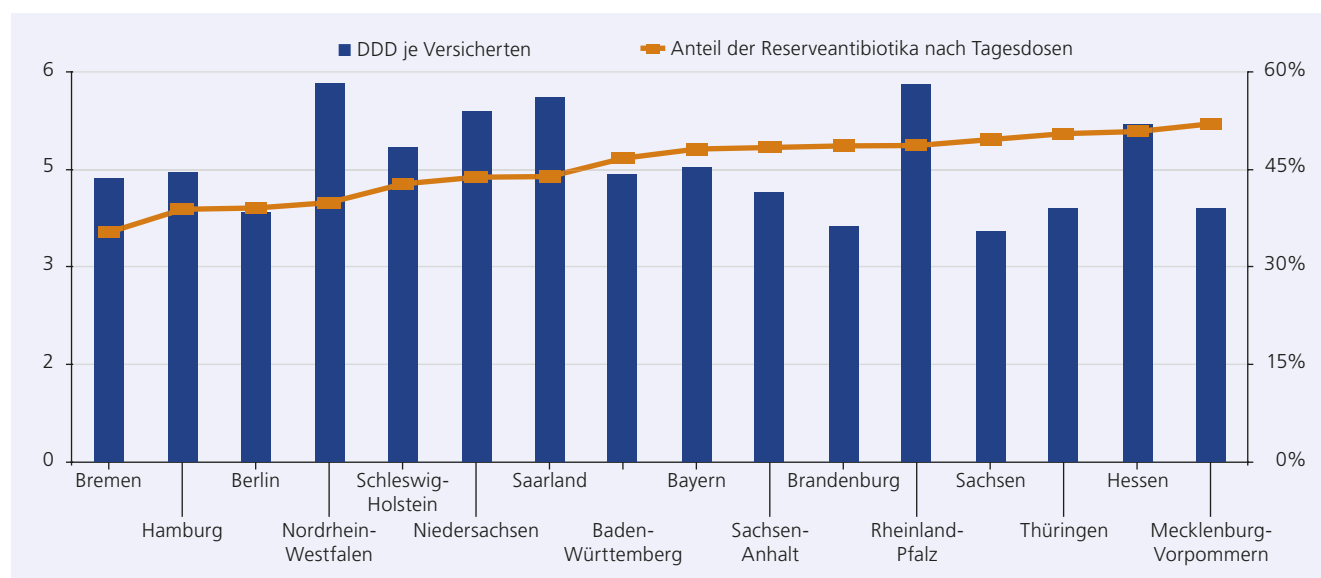


Abb. 2.1.12: Regionaler Antibiotikaverbrauch in DDD je Versicherten und der Anteil der Reserveantibiotika nach DDD im Jahr 2014. Ohne zahnärztliche Verordnungen (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Verbrauch von Reserveantibiotika

Definiert man β -Lactame mit erweitertem Spektrum (inkl. Oralcephalosporine), neuere Makrolide und Fluorchinolone als Reserveantibiotika, steigt der Anteil dieser Gruppe, bezogen auf die Tagesdosen der systemisch angewendeten Antibiotika, seit vielen Jahren bis 2011 langsam aber stetig an, seit 2012 ist der Anteil nahezu konstant und liegt im Jahr 2014 bei 41,2% (Abb. 2.1.10).

Interessant ist, dass dieser Anteil, nach Altersgruppen betrachtet, mit dem Alter zunimmt: Liegt er für die 15-19-Jährigen noch bei ca. 38%, steigt er für die über 90-Jährigen auf über 46% an (Abb. 2.1.11).

Auch nach Regionen betrachtet zeigen sich Unterschiede: So ist der Anteil der so definierten Reserveantibiotika in Bremen mit 35% am niedrigsten, in Mecklenburg-Vorpommern mit 52% deutlich höher (Abb. 2.1.12). Diese Werte sind nicht nach verschiedenen Einflussfaktoren, wie dem Alter der jeweiligen Bevölkerung, adjustiert.

In Tabelle 2.1.5 sind die zehn am häufigsten verordneten systemisch angewendeten Reserveantibiotika nach obiger Definition (ATC Gruppe J01) aufgelistet. Zusammen machen diese bereits fast 40% der Gesamtverordnungen nach Tagesdosen aller systemisch eingesetzten Antibiotika aus.

Fazit

Mit einem Verbrauch systemisch angewendeter Antibiotika von 16 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag bleibt Deutschland im ambulanten Versorgungsbereich im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern im unteren Drittel – in einer ähnlichen Größenordnung wie die Niederlande, Österreich, die skandinavischen und baltischen Länder, Slowenien und Ungarn. Hochverbrauchsregion innerhalb Deutschlands bleibt der Westen, vor allem die Regionen, die an Frankreich, Luxemburg und Belgien grenzen – allerdings hat das Saarland die Spitzenreiterposition erstmals an Nordrhein-Westfalen abgegeben. Niedrigverbrauchsregion bleibt vor allem der Osten – dies gilt aber in dieser Form nicht für die Verordnungsprävalenzen bei Kindern und Jugendli-

Tab. 2.1.5: Verordnungen, Umsatz und Tagesdosen zehn führender so genannter Reserveantibiotika nach DDD im Jahr 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex)

Wirkstoff	Verordnungen in Tsd.	Umsatz in Mio. Euro	Tagesdosen in Mio. DDD
Cefuroxim	4.695	92,0	55,1
Ciprofloxacin	3.947	60,2	20,1
Clarithromycin	1.597	24,4	15,9
Azithromycin	2.713	37,5	13,5
Cefaclor	1.651	31,7	12,4
Roxithromycin	1.380	21,3	11,8
Levofloxacin	1.212	18,6	8,1
Cefpodoxim	727	17,9	4,3
Moxifloxacin	439	20,2	3,1
Cefixim	366	8,7	2,6
Summe	18.728	332,5	146,8
Summe aller Reserveantibiotika	19.902	420,8	153,9

chen. Für die meisten Verordnungen sind Hausärzte verantwortlich. Der Antibiotikagesamtverbrauch ist tendenziell seit vielen Jahren geringfügig ansteigend, wobei der Anteil der Reserveantibiotika deutlich angestiegen ist und es 2014 einen leichten Rückgang gegeben hat. Der Anstieg gilt insbesondere für Fluorchinolone und Oralcephalosporine ohne gesicherten rationalen Hintergrund. Amoxicillin ist nach wie vor mit Abstand die am häufigsten verordnete Substanz. Der Fluorchinoloneinsatz steigt mit dem Lebensalter. Die Altersstruktur der Bevölkerung und regionale Besonderheiten, einschließlich vermutlich soziokultureller Variablen auf Arzt- und Patientenseite, liefern mögliche Gründe für Unterschiede in Verordnungsdichte und Profildichte in Deutschland.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Reserveantibiotika tatsächlich nur als Mittel der zweiten Wahl, also nach Versagen eines Standardantibiotikums bzw. wenn ein solches absehbar nicht geeignet erscheint, verordnet werden sollten,^{15,16} erscheint der Verbrauch insgesamt betrachtet als hoch. Neuere Makrolide, Cephalosporine und Fluorchinolone werden häufig eingesetzt bei vergleichsweise einfach mit Antibiotika aus anderen Wirkstoffgruppen zu behandelnden, oft auch bei gar nicht mit Antibiotika zu therapierenden Erkrankungen. Die hohen ambulanten Verordnungsanteile dieser Arzneimittel sollten Anlass geben, das

Verordnungsverhalten zu überdenken, da ein ungerechtfertigter Antibiotikaeinsatz die Resistenzbildung bei Bakterien beschleunigt und zur Ausbildung multiresistenter Keime beitragen kann.

► W.V. Kern, J. Schaufler, C. Telschow
Reviewer: R. Berner, M. Kresken

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2015.
2. Kern WV, Steib-Bauert M, de With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:900-1.
3. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
4. ECDC. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union, November 2015. ESAC-Net. <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Documents/antibiotics-consumption-EU-data-2015.pdf>.
5. Achermann R, Suter K, Kronenberg A, Gyger P, et al. Antibiotic use in adult outpatients in Switzerland in relation to regions, seasonality and point of care tests. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:855-61.
6. Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:123-9.
7. Günther J, Kern WV, Nink K, Schröder H, et al. Solange sie noch wirken... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/Universität Freiburg 2003.
8. de With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, et al. Antibiotic use in Germany and European comparison. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1987-92.
9. GERMAP 2012: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014. <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>.
10. Glaeske G, Schick Tanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin 2008.
11. Glaeske G, Hoffmann F, Koller D, Tholen K, et al. Faktencheck Gesundheit - Antibiotika-Verordnungen bei Kindern. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh 2012.
12. Augustin J, Mangiapane S, Kern WV. A regional analysis of outpatient antibiotic prescribing in Germany in 2010. *Eur J Public Health* 2015; 25:397-9.
13. Kern WV, de With K, Nink K, Steib-Bauert M, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006;34:269-73.
14. Schröder H. Hände weg von der eisernen Reserve. *Gesundheit und Gesellschaft* 2011;7-8/11:20-6.
15. Höffken G, Lorenz J, Kern WV, Welte T, et al. Guidelines for the epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:359-65.
16. WHO The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action 2012. <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>.

2.2 Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus

Seit mehreren Jahren ist die Zahl der Krankenhäuser und Betten rückläufig, während die Zahl der stationären Aufnahmen angestiegen ist, d.h., die durchschnittliche stationäre Verweildauer hat sich deutlich reduziert. Diese Veränderungen sind bei der Interpretation von Änderungen der Antibiotikaverbrauchsichte zu berücksichtigen. Sie sind vermutlich für einen beträchtlichen Teil des Anstiegs in der Antibiotikaverbrauchsichte über die letzten Jahre verantwortlich – allein dadurch, dass die Fallzahl gestiegen ist und die Verweildauer reduziert wurde.

Zu den Datenquellen für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus gehören in erster Linie die Daten aus dem sogenannten ADKA-if-DGI (bis 2015 ADKA-if-RKI) Surveillance-Projekt (www.antiinfektiva-surveillance.de), das aus dem MABUSE-Netzwerk hervorgegangen ist. Die Teilnahme an diesem Surveillance-Projekt ist seit 2011 deutlich angestiegen – im Zusammenhang mit einer beschleunigten quartalsweise erfolgenden Datenauswertung (individueller Antiinfektiva-Report) durch Unterstützung seitens RKI 2014/15 sowie einer größeren Bereitschaft zur Surveillance-Teilnahme im Rahmen der Änderung des Infektionsschutzgesetzes 2011 (Abb. 2.2.1). Oft werden die Daten von den Teilnehmerkliniken mit einer beträchtlichen Verzögerung für das letzte Kalenderjahr (4 Quartale) vorgelegt. Die jüngste vergleichende Auswertung von jeweils 4 kompletten Quartalsdaten liegt für 141 Akutkliniken 2013/14 vor. Dabei wurden pädiatrische und psychiatrische Abteilungen nicht berücksichtigt.

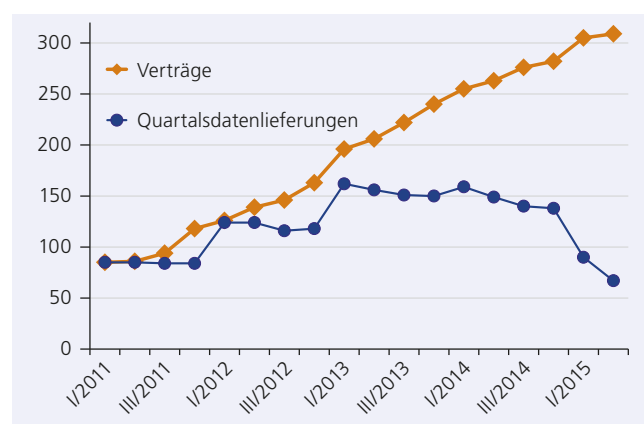


Abb. 2.2.1: Teilnehmende Kliniken (Verträge) und Datenlieferungen (komplette Quartalsdaten) im ADKA-if-DGI-Surveillance-Projekt (Quelle: Infektiologie Freiburg)

Wie bisher wird die Antibiotikaverbrauchsichte im stationären Sektor am besten in Form von empfohlenen (*recommended daily doses*, RDD) bzw. – für internationale Vergleichszwecke – in Form von definierten (*defined daily doses* nach ATC-WHO, DDD) Tagesdosen pro 100 Pflgetage (RDD/100 bzw. DDD/100) bzw. pro Krankenhausfall berechnet. DDD sind nach wie vor nicht

unproblematisch, da sie in vielen Fällen nicht den im Krankenhaus üblichen Tagesdosen – vor allem bei den häufig verwendeten β -Lactamen, hier wiederum vor allem bei Penicillinen – entsprechen.^{1,2} Eine Darstellung der aktuellen DDD-Definitionen nach WHO sowie der hier verwendeten RDD-Definitionen findet sich im Kapitel 7.3.

Die neuesten Daten aus 2013/14 werden in diesem Report erneut mit den Daten aus 2004 (Erhebung des MABUSE-Netzwerkes mittels IMS-Daten zu 184 Akutkrankenhäusern) verglichen. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die beiden Klinik-Kohorten 2004 versus 2013/14 nicht deckungsgleich sind.

Nach den aktuellen Daten lag die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung 2013/14 im Median bei 40 RDD/100 Pflgetage. Die entsprechenden Werte in DDD/100 Pflgetage waren 60 DDD/100 (Tab. 2.2.1). Wie zu erwarten und in früheren Berichten verdeutlicht, zeigen vor allem die Universitätskliniken deutlich höhere Verbrauchsichten, während ein Unterschied zwischen nicht universitären Kliniken mit unterschiedlicher Bettengröße nicht festzustellen ist (Tab. 2.2.1, Abb. 2.2.2).

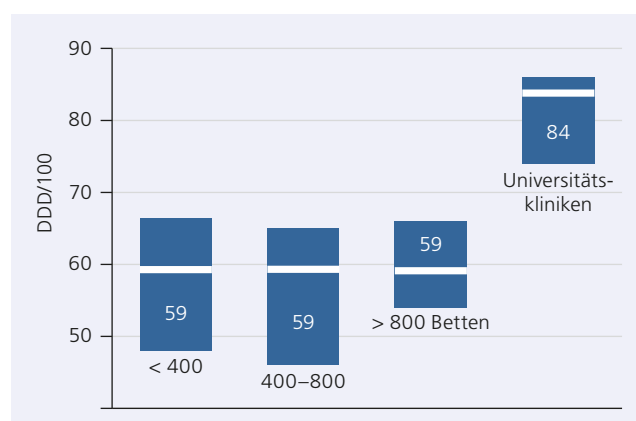


Abb. 2.2.2: Antibiotikagesamtverbrauchsichte 2013/14 in Abhängigkeit von der Krankenhausgröße (Bettenzahl) (Mediane und Interquartilbereiche) (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance)

Beim Vergleich mit den Daten aus dem Jahr 2004 ergibt sich ein Anstieg in quasi allen Fachbereichen (Tab. 2.2.2), insbesondere auf Normalstationen, weniger auf Intensivstationen. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hier nicht um eine echte Längsschnittuntersuchung handelt, sondern um zwei Querschnittsuntersuchungen, bei denen die Teilnehmerkliniken nicht identisch waren.

Der Vergleich mit entsprechenden Auswertungen anderer Länder ergibt, dass Deutschland hier vermutlich im Mittelfeld bei der Antibiotikaverbrauchsichte im stationären Sektor liegen dürfte (Tabelle 2.2.3). Auswertungen in Form von DDD/100 liegen jedoch nur sehr wenige vor.

Tab. 2.2.1: Verbrauchsichte 2013/14 systemisch wirksamer Antibiotika in deutschen Akutkrankenhäusern in Tagesdosen pro 100 Pflgetage (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance).

Klinikgröße/-art	n	RDD/100		DDD/100	
		Median	Interquartilbereich	Median	Interquartilbereich
Nicht universitäre Krankenhäuser	128				
< 400 Betten	80	39,8	33,4–45,2	58,7	48,4–66,8
400–800 Betten	33	37,9	29,6–43,7	58,8	46,1–65,1
> 800 Betten	15	40,9	35,2–43,6	58,8	53,7–66,0
Universitätskliniken	13	55,3	52,5–58,3	83,6	74,3–85,7
Gesamt	141	40,4	34,1–45,9	60,3	49,1–69,0

Tab. 2.2.2: Mittlere Antibiotikaverbrauchsdichten nach Krankenhausart, Stationsart und Fachabteilung. Angegeben sind jeweils der Median und die Interquartilbereiche in RDD/100 2004 und 2013/14 (Quellen: MABUSE-Netzwerk [Daten für 2004] und ADKA-if-DGI-Surveillance)

	2004		2013/14	
Operative Normalstation				
Universitätskliniken	35	(29–44)	48	(40–51)
Nicht universitäre Krankenhäuser	27	(20–34)	35	(30–43)
Nicht-operative Normalstation				
Universitätskliniken				
Hämatookologie	96	(66–128)	107	(94–117)
Allgemeine Innere Medizin	39	(43–46)	45	(41–47)
Andere nicht operative Fächer	25	(24–28)	45	(41–47)
Nicht universitäre Krankenhäuser				
Hämatookologie	38	(29–58)	53	(38–65)
Allgemeine Innere Medizin	31	(25–38)	37	(30–42)
Andere nicht operative Fächer	21	(13–26)	37	(30–42)
Intensivstation				
Universitätskliniken	85	(62–116)	94	(89–111)
Nicht universitäre Krankenhäuser	74	(58–95)	81	(70–92)

Tab. 2.2.3: Nationale Erhebungen zur Antibiotikaanwendungsdichte im Krankenhaus (Daten in DDD/100 aus der Zeit 2012 oder jünger)

	DDD/100
Schweden 2013 (n=80)	60
Deutschland 2013/14 (n=141)	60
Niederlande 2012 (n=72)	71
Dänemark 2014 (n=66)	104

Quellen: Swedres-SVARM2013, NethMap2014, DANMAP2014, ADKA-if-DGI-Surveillance

Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Der Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus lässt sich auch auf die Bevölkerung umrechnen und kann so mit dem Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich verglichen und zu einer Gesamtverbrauchsdichte addiert werden, bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Solche Daten wurden im ESAC-Projekt präsentiert und werden weiterhin im ESAC-Net-Projekt geschätzt (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/>). Allerdings können nur wenige, überwiegend kleine Länder Kompletterhebungen im Krankenhaussektor liefern, sodass die Angaben bisher unvollständig bleiben.

Nach einer früheren Analyse wurde ausgehend von Krankenhausverbrauchsdaten aus Baden-Württemberg aus dem Jahr 2002 (bereits im GERMAP 2008-Report dargestellt) ein Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus von ~ 2 DDD/1.000 Einwohner und Tag geschätzt – verglichen mit einer ambulanten Verbrauchs-

dichte von damals ~ 14 DDD/1.000 Versicherte und Tag. Dies entspricht einem geschätzten Anteil von etwa 14% für den Krankenhausbereich am Antibiotikagesamtverbrauch. Der Anteil variierte je nach Substanzklasse und betrug 21% für die Fluorchinolone, 7% für Cotrimoxazol, 5% für Makrolide/Clindamycin und 1% für die Tetracycline.

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

Verbrauchsdichte nach Fachabteilung/Stationsart

Wie erwartet wurden die Antibiotika in den verschiedenen Fachabteilungen mit unterschiedlicher Intensität eingesetzt (Tab. 2.2.2). Besonders hoch war die Verbrauchsdichte in universitären hämatologisch-onkologischen Abteilungen (Median 107 RDD/100) sowie auf den Intensivstationen (Median, 81 bzw. 94 RDD/100 in nicht universitären Krankenhäusern bzw. Universitätskliniken). Auf den Intensivstationen war sie rund doppelt so hoch wie auf den Normalstationen (Tab. 2.2.2 und Tab. 2.2.4). Der Anteil der Antibiotika auf Intensivstationen am Gesamtverbrauch war jedoch sowohl in Universitätskliniken als auch in nicht universitären Krankenhäusern < 20% (Tab. 2.2.4).

Antibiotikaklassen und Wirkstoffe

Die verschiedenen β -Lactam-Gruppen sowie Fluorchinolone, gefolgt von Makroliden/Clindamycin, wurden auch 2013/14 am häufigsten in Krankenhäusern eingesetzt. Aminoglykoside sowie Tetracycline wurden dagegen selten verwendet (Tab. 2.2.5).

Cephalosporine Nummer 1 im Krankenhaus

Den größten Anteil innerhalb der Gruppe der β -Lactame haben die Cephalosporine der ersten und zweiten Generation (vor allem Cefuroxim), und zwar sowohl in Universitätskliniken als auch nicht universitären Krankenhäusern (Tab. 2.2.5). Drittgenerations-Cephalosporine werden mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit verordnet (Abb. 2.2.3). Der Median liegt bei 3,4 RDD/100 (nicht universitäre Krankenhäuser) bzw. 4,3 RDD/100 (Universitätskliniken). Sehr unterschiedlich sind auch die Verbrauchsdichten für die verschiedenen Penicillin-Klassen. Im Mittel werden Aminopenicillin/ β -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen häufiger eingesetzt als Piperacillin (\pm Inhibitor) (Tab. 2.2.5).

Das Verhältnis zwischen Penicillinen und Cephalosporinen in den 141 Kliniken zusammen betrug – gemessen an RDD – 50:50 (für

Tab. 2.2.4: Verbrauchsdichte 2013/14 systemisch wirksamer Antibiotika in verschiedenen Abteilungen/Abteilungsbereichen in Tagesdosen pro 100 Pflegetage (RDD/100) und deren Anteil am Gesamtverbrauch (%RDD) (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance)

	n	RDD/100		Anteil am Gesamtverbrauch
		Median	Interquartilbereich	
Nicht universitäre Krankenhäuser				
Nicht operative Abteilungen (Normalstationen)	339	36,6	29,6–42,2	35%
Hämatologie-Onkologie	41	52,6	37,9–64,6	5%
Operative Abteilungen (Normalstationen)	545	35,4	29,8–42,8	48%
Intensivstationen	204	80,8	70,3–92,3	12%
Universitätskliniken				
Nicht operative Abteilungen (Normalstationen)	96	45,3	41,3–46,8	23%
Hämatologie-Onkologie	13	107,3	94,4–117,1	11%
Operative Abteilungen (Normalstationen)	147	47,6	39,6–51,4	48%
Intensivstationen	82	94,0	88,9–111,4	19%

Tab. 2.2.5: Verbrauchsdichte 2013/14 für bestimmte Antibiotikaklassen in Tagesdosen pro 100 Pflgetage (RDD/100)
(Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance)

	Nicht universitäre Krankenhäuser		Universitätskliniken	
	Median	Interquartilbereich	Median	Interquartilbereich
Carbapeneme	1,3	0,9–2,1	3,7	3,6–5,0
Breitspektrum-Penicilline	3,2	1,8–4,3	5,9	4,5–6,7
3./4.-Generations-Cephalosporine	3,4	2,0–5,5	4,3	3,0–5,3
1./2.-Generations-Cephalosporine	6,9	4,5–8,8	8,0	5,6–10,4
Aminopenicillin/BLI-Kombinationen*	5,6	3,2–7,8	6,5	4,5–9,0
Schmalspektrum-Penicilline#	1,4	0,9–1,8	1,9	1,6–2,1
Fluorchinolone	5,1	3,8–6,4	8,0	6,6–8,5
Glycopeptide incl. Daptomycin	0,7	0,5–0,9	2,4	1,9–2,7
Aminoglykoside	0,2	0,1–0,3	0,5	0,4–0,6
Makrolide und Clindamycin	3,8	2,6–5,2	4,6	4,2–4,9
Tetracycline	0,4	0,3–0,8	0,6	0,4–0,7
Folatantagonisten/Sulfonamide	1,1	0,8–1,6	2,3	2,1–3,1
andere	3,2	2,4–4,4	3,9	3,5–4,7
darunter Metronidazol	2,8	2,0–3,7	2,5	2,1–3,5

*BLI=β-Lactamase-Inhibitor; # Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Flucloxacillin

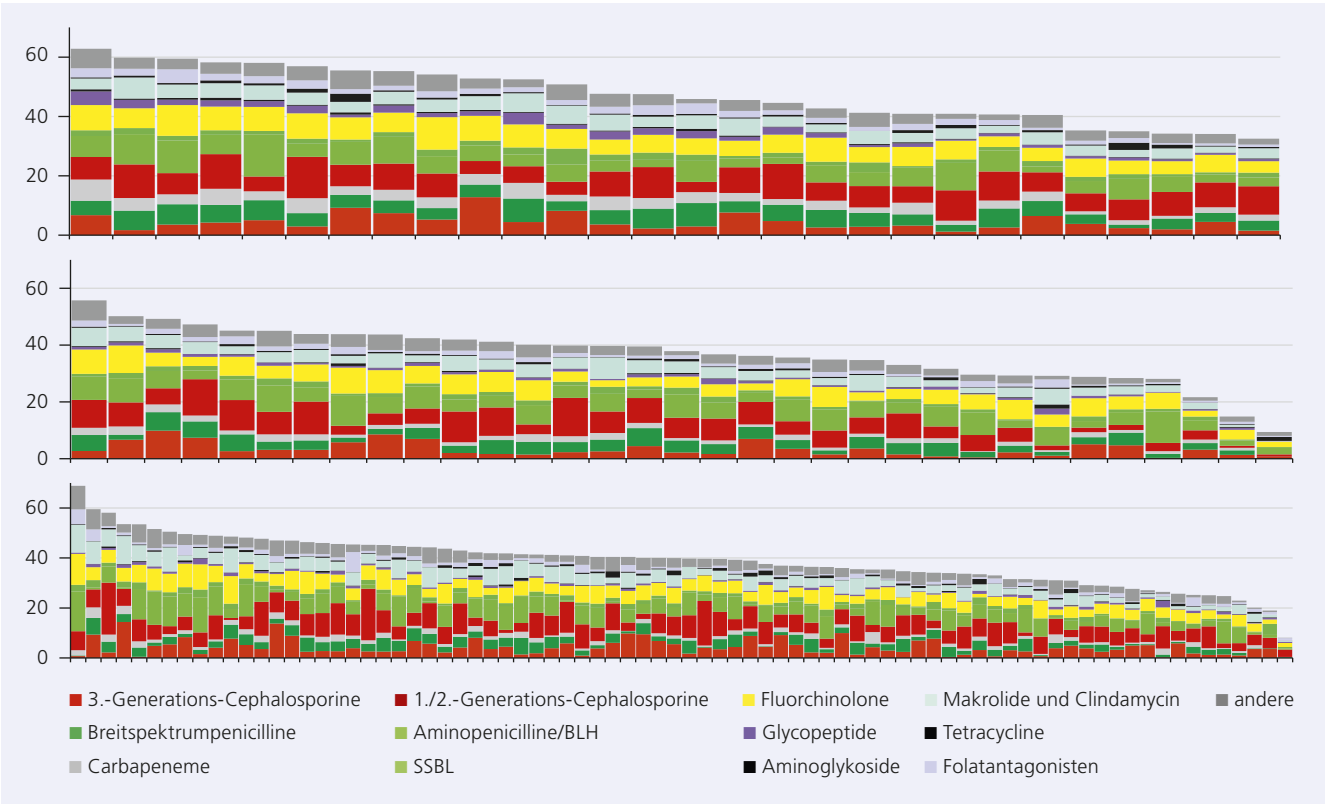


Abb. 2.2.3: Verteilung der Antibiotikagesamtverbrauchsdichte (in RDD/100) in 141 Akutkrankenhäusern 2013/14 mit Angabe des Verbrauchs verschiedener Substanzklassen in Abhängigkeit der Krankenhausgröße (Bettenzahl). Obere Reihe: > 800 Betten, mittlere Reihe: 400-800 Betten, untere Reihe: < 400 Betten
(Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance)

DDD war das Verhältnis 54:46). Im Vergleich mit dem Krankenhaussektor anderer europäischer Länder scheint dies „Cephalosporin-dominant“ zu sein (Abb. 2.2.4).

Anführer der TOP-5-Liste und am häufigsten eingesetzter Wirkstoff war 2013/14 Cefuroxim (oral und parenteral gemeinsam betrachtet). Interessanterweise war dies bereits 2004 so, obwohl sich die meisten anderen Wirkstoffe, abgesehen von Ciprofloxacin, unter den TOP 5 in dieser Zeit geändert haben (Tab. 2.2.6).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sich durch Reduktion des Einsatzes speziell von Cephalosporinen und/oder Fluorchinolonen die nosokomiale CDI-Rate senken lässt.³ Studien aus Deutschland hierzu fehlen, und es wird von großem Interesse sein, die CDI-Häufigkeit mit bestimmten Antibiotikaverbrauchsmustern

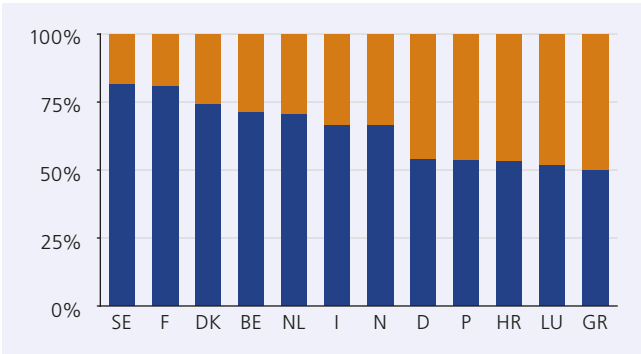


Abb. 2.2.4: Relative Anteile von Penicillinen (in blau) und Cephalosporinen (in orange) gemäß DDD im Krankenhausbereich in verschiedenen europäischen Ländern (Quellen: ECDC Surveillance of Antimicrobial Consumption in Europe 2012, ADKA-if-DGI-Surveillance [Daten für 2013/14])

Tab. 2.2.6: Die TOP 5 verordneten Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus mit ihrem jeweiligen Anteil am Gesamtverbrauch (in % RDD) 2004 und 2013/14 (Quellen: MABUSE-Netzwerk [Daten für 2004], und ADKA-if-DGI-Surveillance)

2004	%	2013/14	%
Cefuroxim	13,8%	Cefuroxim	15,3%
Cotrimoxazol	7,9%	Piperacillin-Tazobactam	9,3%
Ampicillin-Sulbactam	6,8%	Ciprofloxacin	8,2%
Amoxicillin-Clavulansäure	5,9%	Ceftriaxon	7,8%
Ceftriaxon	5,5%	Metronidazol	6,5%

auch in deutschen Kliniken zu korrelieren und gegebenenfalls Antibiotikastrategieänderungen zu planen und zu evaluieren. In Schweden hat man beispielsweise den Cephalosporin-Einsatz in Krankenhäusern zwischen 2006 und 2013 um > 50% senken können; inzwischen beträgt dort die Cephalosporinverbrauchs-dichte nur noch rund 6 DDD/100⁴ – im Vergleich zu deutlich mehr als 10 DDD/100 in unserer jetzigen Erfassung. Eine ähnlich deutliche Verbrauchsreduktion vor allem bei Zweitgenerations-Cephalosporinen wurde auch in Großbritannien erzielt.⁵

Wenig Aminoglykoside, Tetracycline und Glycopeptide

Die mittlere Verordnungsdichte von Aminoglykosiden und Tetracyclinen betrug 2013/14 < 1 RDD/100. Glycopeptide wurden in den nicht universitären Krankenhäusern ebenfalls selten eingesetzt (< 1 RDD/100) (Tab. 2.2.5). Deutlich häufiger wurden sie auf Intensivstationen und den hämatologisch-onkologischen Fachabteilungen der größeren Kliniken verordnet.

Fazit

Die Antibiotikaverbrauchsdichte im stationären Sektor scheint in den letzten 10 Jahren in Deutschland angestiegen zu sein. Nicht universitäre Akutkrankenhäuser zeigten 2013/14 einen Verbrauch von < 60 DDD/100 Pflagestage, Universitätskliniken zeigen einen Verbrauch von > 80 DDD/100 Pflagestage. Die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika waren auch 2013/14 erneut Intermediärspektrum- β -Lactame (meist Cefuroxim) und Fluorchinolone. Cephalosporine überwiegen vor allem in den operativen Bereichen. Wie erwartet ist die Antibiotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen. Der Anteil des Verbrauchs auf Intensivstationen macht allerdings < 20% des gesamten Antibiotikaverbrauchs in Krankenhäusern aus. Die Datenbasis hat sich deutlich verbessert.

► W.V. Kern, K. de With, M. Fellhauer, M. Steib-Bauert
Reviewer: B. Sinha, E. Kramme, M. Kresken

1. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:585-91.
2. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009;37:349-52.
3. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.
4. SWEDRES-SVARM 2013. Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden. <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/SWEDRESSVARM-2013/> (last accessed on 1 March 2015).
5. Cooke J, Stephens P, Ashiru-Oredope D, Charani E, et al. Longitudinal trends and cross-sectional analysis of English national hospital antibacterial use over 5 years (2008-13): working towards hospital prescribing quality measures. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:279-85.

2.3 Antimykotikaverbrauch

Ambulante Verordnungen

Unter den im ambulanten Bereich verordneten, systemisch wirkenden Antimykotika ist Terbinafin seit vielen Jahren das meist-verordnete Präparat (in den Jahren 2009, 2010 und 2011: 11,5, 13,1 bzw. 16,5 Mio. DDD). Die neuesten Zahlen aus 2014 (15,8 Mio. DDD) bestätigen dies. Systemisch wirksame Azole wurden seltener verordnet. Itraconazol wurde 2014 weniger häufig (1,7 Mio. DDD) als Fluconazol (2 Mio. DDD) eingesetzt^{1, 2}, und beide wurden sehr viel häufiger als Voriconazol und Posaconazol (je < 0,2 Mio. DDD) im ambulanten Setting verordnet (Abb. 2.3.1).¹

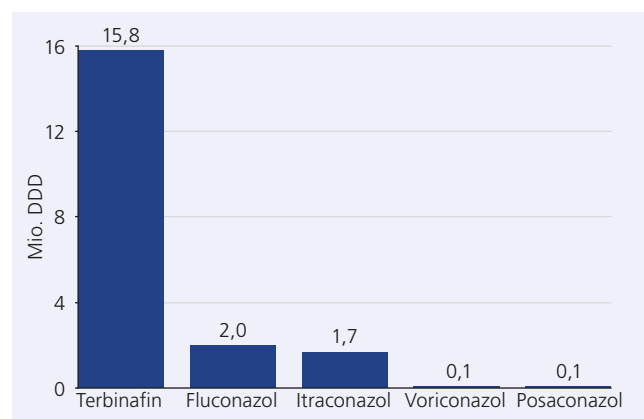


Abb. 2.3.1: Verbrauch systemischer Antimykotika im ambulanten Bereich im Jahr 2014 (Quelle: WIdO, GKV-Arzneimittelindex).

Aus einer älteren europäischen Vergleichsstudie (Daten aus dem Jahr 2007) ist bekannt, dass auch hier Terbinafin unter den systemisch wirksamen Substanzen insgesamt am häufigsten verordnet wurde, nur in wenigen Ländern wurde die Liste von Itraconazol (Luxemburg, Kroatien, Italien) oder Ketoconazol (Bulgarien) angeführt.² Umgerechnet in DDD-Tagesdosen pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag ergaben sich Verbrauchsdaten von 0,665 für Terbinafin, 0,09 für Itraconazol und Fluconazol und < 0,01 für Voriconazol und Posaconazol.

Wie in früheren Jahren wurden auch 2014 orale nicht (Nystatin, Natamycin und Amphotericin B) bzw. nicht ausreichend resorbierbare (Miconazol) sowie topische Antimykotika (Ciclopirox, Clotrimazol, Econazol) in Form von Lutschtabletten, Suspension

zur oralen Anwendung, Salbe, Hautcrème, Vaginaltabletten oder Vaginalcrème sehr viel häufiger als die systemischen Antimykotika verordnet.¹

Die im Rahmen der Behandlung und Prävention von Mundsoor und anderen Schleimhautmykosen am häufigsten verordnete Substanz scheint auch 2014 Amphotericin B gewesen zu sein (2,4 Mio. DDD).¹ Die Verbrauchszahlen zu diesen Gruppen sind allerdings nicht verlässlich verfügbar. Eine ganze Reihe der Präparate ist nicht verschreibungspflichtig und nicht erstattungsfähig. Insofern tauchen sie nicht in den Statistiken der GKV-Verordnungen auf. Relativ häufig eingesetzt – vor allem im gynäkologischen Bereich – wurde mit 1,2 Mio. DDD auch Clotrimazol.

Stationäre Verbrauchsdaten

Frühere Erhebungen aus deutschen Akutkrankenhäusern waren meist auf Universitätskliniken oder Intensivstationen beschränkt.³ In späteren Erhebungen aus dem Jahr 2004 bestätigte sich, dass auch in nicht universitären Krankenhäusern die höchsten Verbrauchswerte in den hämatologischen Abteilungen zu beobachten sind, gefolgt von Intensivstationen.⁴ Die damaligen Medianwerte betrugen für die Intensivstationen 20 DDD/100 (Universitätskliniken) bzw. 5 DDD/100 (nicht universitäre Akutkrankenhäuser). Eine Erhebung auf 13 SARI-Intensivstationen (2004-2005) mit einer mittleren Anwendungsdichte von 9 DDD/100 bei einer sehr breiten Spannweite von 2 bis 23 DDD/100 bestätigte diese Größenordnung.⁵

Im GERMAP-Bericht von 2012 wurden Daten aus dem Jahr 2011 zu insgesamt 66 Kliniken berichtet. Die mediane Verbrauchsdaten insgesamt lag hier bei 0,9 DDD/100 (Interquartilbereich 0,5–1,5); auf Intensivstationen (Median, operative Intensivstationen 6,1, nicht operative Intensivstationen 4,5) und hämatologisch-onkologischen Stationen (Median, 5,8) lag sie deutlich höher als in anderen Fachbereichen.

Für den Zeitraum 2013/14 liegen von 124 Kliniken die kompletten Daten aus vier Quartalen vor (ohne Pädiatrie und ohne Psychiatrie). Demnach ist die Antimykotikaverbrauchsdaten – wie nicht anders zu erwarten – stark abhängig von der Krankenhausgröße (Tab. 2.3.1.) und schwankte krankenhausweit zwischen 0,3 (Median, Krankenhäuser < 400 Betten), 0,7 (Krankenhäuser 400–800 Betten) und 2,7 RDD/100 (Krankenhäuser > 800 Betten).

Tab. 2.3.1: Antimykotika-Gesamtverbrauch (RDD/100, Medianwerte und Interquartilbereiche) gesamt und in verschiedenen Fachrichtungen/Abteilungsbereichen in 124 Akutkrankenhäusern* 2013/2014 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance) verschiedener Größenklassen (Bettenzahl).

Fachrichtung/Abteilungsbereich	RDD/100					
	<400 Betten		400–800 Betten		>800 Betten	
Gesamt*	0,3	(0,2–0,7)	0,7	(0,4–1)	2,7	(1,2–4,5)
Intensivstationen*						
Chirurgisch/anästhesiologisch	2,8	(0–8,6)	6,4	(2,2–11,9)	7,6	(4,6–13)
Sonstige operativ und interdisziplinär	3,7	(2–6,2)	4,6	(3,2–7,1)	8,5	(0,6–14,4)
Internistisch	1,3	(0,2–3,2)	2,6	(1,9–4,3)	8,4	(3,1–17,2)
Andere nicht operative	< 0,1	–	0,7	(0–1,7)	0,9	(0,3–3,5)
Normalstationen*						
Allgemeinchirurgie	0,1	(0–0,2)	0,2	(0,1–0,4)	0,7	(0,5–1,5)
Urologie	0,1	(0–0,5)	0,4	(0,1–0,6)	0,7	(0,3–1,1)
Orthopädie/Traumatologie	< 0,1	–	< 0,1	–	0,4	(0,1–0,6)
Sonstige operative Normalstationen	0,1	(0–0,4)	0,2	(0,1–0,3)	0,3	(0,2–0,5)
Allgemeine Innere Medizin	0,2	(0,1–0,5)	0,4	(0,1–0,6)	1,1	(0,3–2,3)
Hämatologie/Onkologie	2,1	(1,1–3)	2,6	(1,9–3)	23,6	(7,5–38,7)
Sonstige nicht operative Fächer	0,1	(0–0,2)	0,2	(0,1–0,3)	0,4	(0,1–0,9)

*ohne Pädiatrie und ohne Psychiatrie

Antimykotikaklassen im Krankenhaus

Fluconazol nach wie vor Nummer 1 im Krankenhaus

In allen Krankenhausbereichen wurden sowohl 2004 wie auch 2007–2011 mit Abstand am häufigsten Azole verwendet. Dies war 2013/14 ähnlich (Tab. 2.3.2) mit zwei Ausnahmen: Auf den internistischen Intensivstationen der größeren Krankenhäuser (> 800 Betten) wurde Caspofungin etwas häufiger eingesetzt, und in den hämatologisch-onkologischen Abteilungen der größeren Krankenhäuser wurden Voriconazol und Posaconazol häufiger eingesetzt. Fluconazol war auch in den ESAC-Punktprävalenzerhebungen 2008 und 2009 das am häufigsten verordnete systemische Antimykotikum im Krankenhaus.⁶

Tab. 2.3.2: Relative Häufigkeit der Verordnung verschiedener Antimykotika (in Prozent aller systemischen Antimykotika-RDD und -DDD) in Akutkrankenhäusern* (Normal- und Intensivstationen) in den Jahren 2009, 2011 und 2013/14 in Deutschland (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance).

Substanz	Prozent RDD (DDD)		
	2009	2011	2013/14
Fluconazol	62 (70)	50 (66)	45 (61)
Voriconazol	22 (13)	22 (15)	14 (9)
Caspofungin	7 (4)	12 (8)	16 (11)
Posaconazol	6 (3)	7 (5)	12 (8)
L-AmB	5 (3)	4 (2)	5 (4)
Anidulafungin	4 (2)	2 (2)	3 (2)
Itraconazol	3 (4)	1 (2)	1 (2)
cAmB	2 (1)	1 (1)	< 1 (< 1)
Flucytosin	< 1 (< 1)	< 1 (< 1)	< 1 (< 1)
Micafungin	–	1 (1)	3 (2)

*ohne Pädiatrie und ohne Psychiatrie

Insgesamt wurden Echinocandine zunehmend häufiger verordnet (Tab. 2.3.2), Anidulafungin und Micafungin blieben im Vergleich zu Caspofungin jedoch vergleichsweise selten verordnete Präparate. Konventionelles Amphotericin B wurde kaum noch eingesetzt. Eine sehr geringe Bedeutung im stationären Setting haben auch Flucytosin, Ketoconazol, Itraconazol und Terbinafin.

Intensivstationen als Hochverbraucherbereiche

Die Antimykotikaverbrauchsichte war auf Intensivstationen sehr viel höher als auf Allgemeinstationen (Tabelle 2.3.1). Dieser Unterschied ist in den letzten 10 Jahren in ähnlicher Größenordnung zu beobachten. In unserer neuen Erhebung 2013/14 lagen die Medianwerte je nach Krankenhausgröße und Art der Intensivstation zwischen rund 1 und 9 RDD/100. In Einzelfällen wurden Verbrauchsdichten von > 20 RDD/100 beobachtet. Wie bereits oben berichtet, war auch in den Intensivstationen, mit Ausnahme der internistischen Intensivstationen der größeren Kliniken, Fluconazol die am meisten eingesetzte Substanz. Auf nicht operativen Intensivstationen wurde auch häufiger Voriconazol noch eingesetzt (Tab. 2.3.3).

Hämatologie/Onkologie als Hochverbraucherbereiche

Auf hämatologisch-onkologischen Stationen werden mehr Antimykotika eingesetzt als auf anderen internistischen Normalstationen (Tabelle 2.3.1). Der Median betrug 2009 8 DDD/100 (entsprechend 6 RDD/100). 2011 betrug der Median 5,8 DDD/100 (entsprechend 4,2 RDD/100). Die aktuellen Daten liegen je nachdem, ob es sich um nicht universitäre oder universitäre

Tab. 2.3.3: Verordnungsdichte ausgesuchter Azole und Echinocandine (in RDD/100, jeweils gewichtetes Mittel) auf Intensivstationen im Jahr 2013/14 (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance).

Substanz	RDD/100	
	Operative Intensivstationen	Nicht-operative Intensivstationen
Fluconazol	3,5	2,5
Voriconazol	0,8	1,5
Caspofungin	2,4	2,5
Anidulafungin	0,6	0,6

Kliniken handelt, bei 4,9 RDD/100 bzw. deutlich höher bei rund 40 RDD/100 (Tab. 2.3.4).

Tab. 2.3.4: Verordnungsdichte ausgesuchter (systemischer) Antimykotika (in RDD/100, jeweils gewichtetes Mittel) auf hämatologisch-onkologischen Stationen im Jahr 2013/14 (Quelle: ADKA-if-DGI-Surveillance).

Substanz	RDD/100	
	Nicht universitäre Kliniken	Universitätskliniken
Gesamt	4,9	40,1
Fluconazol	1,5	13,2
Voriconazol	0,9	7,3
Posaconazol	1,4	9,4
Itraconazol	0,2	< 0,1
Caspofungin	0,8	3,6
Anidulafungin	< 0,1	0,1
Micafungin	< 0,1	2,3
L-AmB	0,1	4,0

Das Muster der Substanzen scheint sich auch hier etwas geändert zu haben: Voriconazol und vor allem Posaconazol sind in den letzten Jahren deutlich häufiger eingesetzt worden, und Itraconazol wie auch konventionelles Amphotericin B sind weitgehend verdrängt worden.

Fazit

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

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

► W.V. Kern

Reviewer: A. Ullmann, T. Hoppe-Tichy

1. Kern WV. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg): Arzneiverordnungs-Report 2015. Springer-Verlag, Berlin 2015, pp. 359–88.
2. Adriaenssens N, Coenen S, Muller A, Vankerckhoven V, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient systemic antimicrobial and antifungal use in Europe. J Antimicrob Chemother 2010; 65:769–74.

3. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, Dörje F, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol* 2005;5:1.
4. GERMAP2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2008.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
5. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:619-24.
6. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, et al. Antifungal therapy in European hospitals: data from the ESAC point-prevalence surveys 2008 and 2009. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:389-95.

3 Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin

3.1 Abgabemengen von antimikrobiell wirksamen Stoffen (Antibiotika) in der Tiermedizin

System der Abgabemengenerfassung

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

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

Die Bundesregierung hat im Dokument DART 2020 zum Ziel 3, „Therapie-Optionen erhalten und verbessern“, formuliert, dass die Erfassung von Antibiotika-Abgabemengen an Tierärzte fortgeführt werden soll.¹

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

Die Gesamtmenge an abgegebenem Wirkstoff wird aus den gemeldeten Daten der pharmazeutischen Unternehmer und Großhändler, verknüpft mit den vorliegenden Daten aus dem Arzneimittelinformationssystem (AMIS), ermittelt. Die vom DIMDI erfassten und kumulierten Daten werden zur weiteren Auswertung an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und an die Länder weitergegeben. Das BVL berechnet die Abgabemengen für die verschiedenen Stoffgruppen und für die Einzelwirkstoffe, wobei, soweit möglich, für die als Salz vorliegenden Wirkstoffe die abgegebene Menge an Grundsubstanz errechnet wird.

Neben der nationalen Erfassung und Auswertung der Abgabemengen an Antibiotika werden die Daten durch das BVL auch an das Europäische Erfassungssystem für Antibiotikaabgabemengen (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption [ESVAC] Project) übertragen. Im Rahmen des ESVAC-Projektes wurden Abgabemengen erstmals für das Jahr 2011 für 25 Mitgliedsstaaten veröffentlicht.² Inzwischen wurden zwei weitere Berichte über die Abgabemengen an Antibiotika in Europa für das Jahr 2012 und 2013 veröffentlicht.^{3,4}

Ergebnisse der Abgabemengenerfassung in Deutschland 2011, 2013 und 2014 (TAR)

Für das Jahr 2011 wurden insgesamt 1.706 t und für das Jahr 2014 1.238 t antimikrobiell wirksame Grundsubstanzen (ohne Arzneimittel-Vormischungen, die zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels zugelassen sind) an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben. Von den 875 in Deutschland zugelassenen und meldepflichtigen Tierarzneimitteln erfolgten für das Jahr 2014 Angaben zu 586 (67%) Präparaten. Für das Jahr 2013 stellen sich die vergleichbaren Angaben wie folgt dar: Von den 763 in Deutschland zugelassenen und meldepflichtigen Tierarzneimitteln wurden zu 583 (76,4%) Präparaten Angaben übermittelt. Die Präparate, zu denen keine Meldung abgegeben wurde, waren in Deutschland zwar zugelassen, aber im Erfassungsjahr nicht im Verkehr.

Von den 586 Tierarzneimitteln, zu denen eine Meldung in 2014 abgegeben wurde, sind 418 Präparate für Lebensmittel liefernde Tiere (LLT) und 168 Präparate ausschließlich zur Behandlung von nicht Lebensmittel liefernden Tieren (N-LLT) zugelassen.

Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

Den größten Anteil an antimikrobiellen Wirkstoffen machten in den beiden Erfassungsjahren (2013 und 2014) Penicilline mit 473 t bzw. 450 t und Tetracycline mit 454 t bzw. 342 t aus. Mit Abstand folgten Sulfonamide (2013 152 t; 2014 121 t), Makrolide (2013 126 t; 2014 109 t) und Polypeptid-Antibiotika (2013 125 t; 2014 107 t). Weiterhin wurden 39 t (2013) und 38 t (2014) Aminoglykoside, 24 t (2013) bzw. 19 t (2014) Trimethoprim, 17 t (2013) bzw. 15 t (2014) Lincosamide, 15 t (2013) bzw. 13 t (2014) Pleuromutiline, 12,1 t (2013) bzw. 12,3 t (2014) Fluorchinolone sowie jeweils ca. 5 t Phenicole abgegeben. Von den 5,8 t der gemeldeten Cephalosporine entfielen ca. 3,7 t auf die Cephalosporine der 3. und 4. Generation (2013, 2014). Nitroimidazole, Nitrofurane und Fusidinsäure wurden in Mengen unter 1 t abgegeben. Die detaillierten Angaben können der Tab. 3.1.1 entnommen werden. Zur Vergleichbarkeit sind dort die Mengenangaben von 2011 bis 2014 und zudem die Differenzen der Mengenabgaben von 2011 und 2014 dargestellt.

Zuordnung der Abgabemengen zu den verschiedenen Tierarten

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

Tab. 3.1.1: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz je Wirkstoffklasse [t] an in Deutschland ansässige Tierärzte mit einer Hausapotheke, 2011 – 2014

Wirkstoffklasse	Abgegebene Menge 2011	Abgegebene Menge 2012	Abgegebene Menge 2013	Abgegebene Menge 2014	Differenz 2011 zu 2014
Aminoglykoside	47	40	39	38	-9
Cephalosp. 1.Generation	2,0	2,0	2,0	2,1	+0,1
Cephalosp. 3. Generation	2,1	2,5	2,3	2,3	+0,2
Cephalosp. 4. Generation	1,5	1,5	1,5	1,4	-0,1
Fluorchinolone	8,2	10,4	12,1	12,3	+4,1
Folsäureantagonisten	30	26	24	19	-11
Lincosamide	17	15	17	15	-2
Makrolide	173	145	126	109	-64
Penicilline	528	501	473	450	-78
Phenicole	6,1	5,7	5,2	5,3	-0,8
Pleuromutiline	14	18	15	13	-1
Polypeptid-Antibiotika	127	124	125	107	-20
Sulfonamide	185	162	152	121	-64
Tetracycline	564	566	454	342	-222
Summe*	1.706	1.619	1.452	1.238	-468

*mögliche Abweichungen sind rundungsbedingt

Eine Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde Tiere (LLT) bzw. für nicht Lebensmittel liefernde Tiere (N-LLT) zugelassen sind, zeigt, dass von den insgesamt abgegebenen Antibiotikamengen in den Jahren 2011 bis 2014 jeweils ca. 99% antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz auf Präparate entfallen, die für LLT zugelassen sind. Dabei ist zu beachten, dass ein Tierarzneimittel als für LLT zugelassen eingestuft wird, wenn mindestens eine der zugelassenen Tierarten für dieses Präparat eine Lebensmittel liefernde Tierart ist.

In Tab. 3.1.2 ist die Anzahl der zugelassenen und bei der Abgabemengenerfassung gemeldeten Präparate je Zieltierart gelistet. Die hier mitgeteilte Listung bedeutet nicht, dass die aufgeführten Präparate ausschließlich für diese Tierart zugelassen sind bzw. nur bei dieser eingesetzt werden. Diese Liste vermittelt einen Überblick darüber, wie viele verschiedene Präparate jeweils für eine Tierart in 2013 bzw. 2014 zur Therapie zur Verfügung standen.

Tab. 3.1.2: Anzahl der bei der Abgabemengenerfassung 2013 und 2014 gemeldeten Präparate je Zieltierart in Deutschland (Mehrfachnennungen sind entsprechend der bestehenden Zulassung möglich)

Tierart	Anzahl der für 2013 gemeldeten Präparate	Anzahl der für 2014 gemeldeten Präparate
Brieftaube	11	10
Ente	2	4
Fasan	1	1
Fisch	1	1
Gans	1	1
Geflügel	2	1
Huhn	78	76
Hund	202	204
Kaninchen	8	7
Katze	95	95
Meerschweinchen	4	0
Pferd	47	48
Pute	35	37
Rind	305	310
Schaf	48	50
Schwein	286	287
Taube	13	12
Ziege	14	14

Abgabemengen regionalisiert

Durch die DIMDI-AMV ist festgelegt, dass die Meldung nach den ersten beiden Ziffern der Postleitzahl der Anschrift der Tierärzte aufzuschlüsseln ist. Dadurch ist eine Zuordnung der abgegebenen Mengen zu Postleitzonen (erste Ziffer: 0–9) und Postleitzonen (erste beide Ziffern, 01–99 [außer 05, 11, 43, 62 – da nicht vorhanden]) möglich. Eine eindeutige Zuordnung zu den Bundesländern ist damit nicht möglich, da es zu mehreren Überschneidungen der Postleitzonen kommt. Beinahe die Hälfte der Gesamtwirkstoffmenge wurde an Tierärzte in den Postleitzonen 48 (nördliches Nordrhein-Westfalen, 80 t) und 49 (westliches Niedersachsen, 505 t) geliefert. Eine Regionalisierung der Abgabemengen nach den zweistelligen Postleitzahlen ist der Abb. 3.1.2 zu entnehmen.

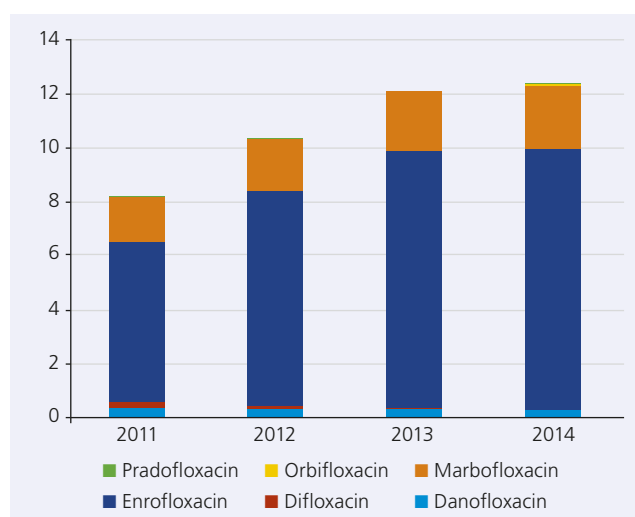


Abb. 3.1.1: Vergleich der Abgabemengen antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz bei Fluorchinolonen [t] in Deutschland, 2011 bis 2014

ESVAC-Daten

Aus der Europäischen Union (EU) standen im Rahmen des European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption-Projektes (ESVAC) erstmals für 2010 Daten aus 19 Mitgliedsstaaten (keine deutschen Daten enthalten) zur Verfügung.⁵ Inzwischen sind Daten für 2011 aus 25 Mitgliedsstaaten und Daten für 2012 und 2013 aus 26 Mitgliedsstaaten veröffentlicht worden.

Bei der Berechnung der antimikrobiell wirksamen Substanz (mg) benutzt ESVAC einen festgelegten Korrekturfaktor PCU (Population Correction Unit = Tierzahlen der LLT multipliziert mit dem geschätzten Gewicht zum Zeitpunkt der Behandlung), um eine bessere Vergleichbarkeit der ermittelten Daten aus den einzelnen Mitgliedsstaaten zu ermöglichen. Für einen europäischen Vergleich sind die zugehörigen Daten in Tab. 3.1.3 wiedergegeben. Die Abgabemengen ausgedrückt in mg verkaufte Menge pro PCU betrugen für Deutschland in 2011 211 mg/PCU, 2012 205 mg/PCU und 2013 179 mg/PCU.

Fazit

Die Abgabemengendaten zeigen, dass der größte Anteil der Abgabemengen auf sogenannte „alte“ Substanzen entfällt, während Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation (Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Humanmedizin) im Vergleich zu den Gesamtabgabemengen in der Veterinärmedizin eher eine untergeordnete Rolle spielen. Etwa 94% der antimikrobiellen Substanzen wurden zur peroralen Verabreichung abgegeben. Zur parenteralen Gabe wurden ca. 62,5 t (ca. 5%) abgegeben.

Der Rückgang der Abgabemengen in den Jahren 2011 bis 2014 um 27% kann aktuell nicht als Indiz für weniger Antibiotikatherapien gewertet werden. Die Abnahme der Gesamtmengen im Erfassungszeitraum von 2011 bis 2014 steht möglicherweise in direktem Zusammenhang mit der öffentlichen Diskussion zur Antibiotikaresistenz und der Forderung nach Reduktion des Antibiotikaeinsatzes. Zudem mussten im zweiten Halbjahr 2014 entspre-

chend der 16. AMG-Novelle zum ersten Mal von Mastbetrieben die Therapiehäufigkeiten an die zuständigen Landesbehörden übermittelt werden. Über die Maßnahme der Meldung der Therapiehäufigkeiten soll versucht werden, den Antibiotikaeinsatz in der Tierproduktion zu verringern. Die Abnahme der Abgabemengen im Zeitraum von 2011 bis 2014 um 468 t (2011 1.706 t; 2014 1.238 t) geht einher mit der Zunahme der Abgabemengen an Fluorchinolonen um ca. 4 t. Dies bedeutet ein Plus von ca. 50%. Die Zunahme betrifft vor allem den Wirkstoff Enrofloxacin. Hier ist ein Anstieg der Abgabemengen von 5,9 t in 2011 auf 9,6 t in 2014 festzustellen. Dies bedeutet ein Plus von ca. 63% für den Wirkstoff Enrofloxacin (Abb. 3.1.1). Zugleich ist auch ein Anstieg der Abgabemenge für Cephalosporine der 3. Generation um fast 10% (2,1 t in 2011, 2,3 t in 2014) zu verzeichnen. Vergleicht man in diesem Zusammenhang die verschiedenen Dosierungen für die Wirkstoffe, z. B. Tetracycline mit einer Dosierung von bis zu 80 mg/kg KG, Fluorchinolone mit ca. 2,5 bis 10 mg/kg KG und Cephalosporine der 3. Generation mit 1–2 mg/kg KG, wird das Ausmaß des hier errechneten Anstiegs der Abgabemengen für diese Wirkstoffe deutlich. Möglicherweise wurde der Rückgang der Gesamtmenge abgegebener Antibiotika auch durch den vermehrten Einsatz von Wirkstoffen, die in geringerer Dosierung pro kg KG angewendet werden, ausgeglichen.

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

Tab. 3.1.3: Vergleich der Abgabemengen antimikrobieller Substanzen für Lebensmittel-liefernde Tiere in mg pro Korrekturfaktor (mg/PCU) und des Population Correction Units (PCU; geschätztes Gewicht aller Lebensmittel liefernden Tiere zum Zeitpunkt der Behandlung) für 2011 in 25 und für 2012 und 2013 in 26 Mitgliedsstaaten (ESVAC)*

Mitgliedsstaat	2011		2012		2013	
	mg/PCU	PCU [in 1.000 t]	mg/PCU	PCU [in 1.000 t]	mg/PCU	PCU [in 1.000 t]
Österreich	55	977	55	966	57	957
Belgien	175	1.695	161	1.658	157	1.657
Bulgarien	104	399	99	388	116	401
Zypern	408	127	397	113	426	113
Tschechische Republik	83	732	80	673	82	697
Dänemark	43	2.479	44	2.424	45	2.418
Estland	66	114	56	131	62	137
Finnland	24	520	24	511	24	514
Frankreich	117	7.643	103	7.419	95	7.165
Deutschland	212	8.600	205	8.338	179	8.526
Ungarn	192	767	246	727	230	763
Island	6	114	6	116	5	115
Irland	49	1.770	58	1.725	57	1.762
Italien	370	4.497	341	4.500	302	4.372
Lettland	35	171	41	162	37	167
Litauen	42	337	40	339	37	339
Luxemburg	–	–	44	50	54	51
Niederlande	114	3.186	75	3.279	70	3.226
Norwegen	4	1.680	4	1.851	4	1.789
Polen	120	3.929	132	3.908	151	3.806
Portugal	161	1.016	157	996	187	958
Slowakei	44	247	43	235	63	248
Slowenien	43	182	37	183	22	180
Spanien	249	7.135	242	6.996	317	6.944
Schweden	14	835	14	783	13	796
Vereinigtes Königreich	51	6.724	66	6.749	62	6.799

* ©European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011 (EMA/236501/2013); European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2014. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012 (EMA/333921/2014); European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013 – 5th ESVAC report (EMA/387934/2015)

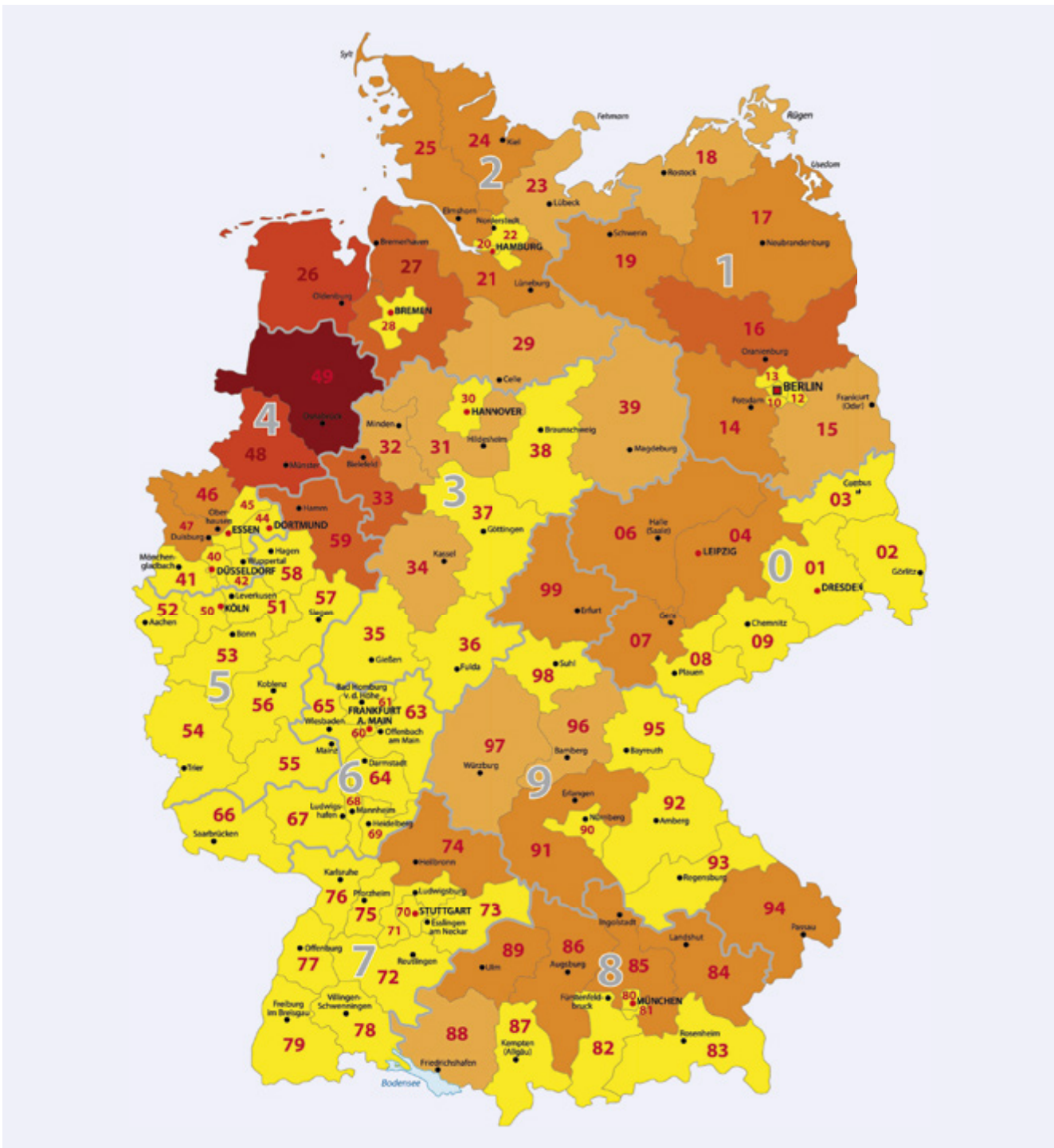


Abb. 3.1.2: Abgegebene Menge antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz [t] je Postleitzahlregion in Deutschland 2014

Eine Korrelation dieser Daten mit der regionalen Resistenzsituation ist jedoch nicht möglich, da die Region, in die die Antibiotika abgegeben werden, nicht zwangsläufig identisch ist mit der Region, in der diese angewendet werden. Weder werden die tatsächlichen Verbrauchsmengen ermittelt noch ist eine Zuordnung zu bestimmten Tierarten möglich, da die Mehrzahl der Präparate für verschiedene Zieltierarten zugelassen ist.

Oberflächlich betrachtet erscheint eine Mengenreduktion des Antibiotikaeinsatzes als wünschenswert. Die alleinige Verknüpfung der Abgabemengen mit der Resistenzentwicklung und -ausbreitung bei Bakterien ist jedoch nicht sachgerecht, weil deren Mechanismen deutlich komplexer sind und sich nicht allein auf abgegebene bzw. verwendete Antibiotikamengen reduzieren lassen. Pauschale Forderungen nach einer Redukti-

on des Antibiotikaeinsatzes ohne begleitende Maßnahmen zur Sicherstellung eines sinnvollen, sachgerechten Einsatzes sind zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzen aus wissenschaftlicher Sicht nicht zielführend. Für eine fachlich fundierte Bewertung des Antibiotikaeinsatzes und der daraus resultierenden Folgen sind flächendeckend detaillierte Angaben zu Antibiotikaverbrauchsmengen (inklusive Arzneimittelbezeichnung, Tierart, Anzahl der behandelten Tiere, Indikation und Dosierung) notwendig.

Aktuell wurden auf der Homepage der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) Angaben zu definierten Tagesdosen in der Veterinärmedizin (defined daily dose for animals, DDDvet und defined course dose for animals, DCDvet) veröffentlicht.^{5,6} Diese Parameter können dabei helfen, Verbrauchsmengenangaben standardisiert zu vergleichen. Gleichzeitig würde die Erfassung

von Verbrauchsmengen auch solche Präparate einschließen, die von Tierärzten aus dem Ausland (u. a. über das Internet) bezogen werden.

► J. Wallmann

Reviewer: A. Bender, I. Reimer

1. DART2020 Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf2.
2. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011 (EMA/236501/2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/10/WC500152311.pdf.
3. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2014. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012 (EMA/333921/2014): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf.
4. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013 – Fifth ESCAC report (EMA/387934/2015).
5. European Medicines Agency, 2012. Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010 (EMA/88728/2012): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500133532.pdf.
6. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet), EMA/710019/2014, Veterinary Medicines Division (2015). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500188890.pdf.

3.2 Betrieblicher Tierbehandlungsindex (TBI) – Therapiehäufigkeitserfassung

Für die Anwendung und Abgabe von Antibiotika in der tierärztlichen Praxis existiert eine Vielzahl rechtlicher Bestimmungen sowie ergänzender Leitlinien und Empfehlungen. Wichtigste gesetzliche Grundlage ist das Arzneimittelgesetz (AMG). Weitere Vorschriften sind beispielsweise in der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) und in der Verordnung über Nachweispflichten der Tierhalter für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind (Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung, ANTHV) geregelt.¹

Mit der 16. AMG-Novelle, die am 1. April 2014 in Kraft getreten ist, hat das AMG weitere veterinärspezifische Ergänzungen erfahren (AMG, 2013).² Ziele sind dabei vor allem, den Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung zu reduzieren und damit das Risiko der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu begrenzen und so zum Erhalt der Wirksamkeit von Antibiotika beizutragen.

Hauptadressat der Regelungen zur Ermittlung des betrieblichen Tierbehandlungsindex (TBI) ist der Tierhalter, der für die Erfassung und Meldung sowie auch für die Durchführung der Maßnahmen verantwortlich ist (Abb. 3.2.1). Der Tierarzt wird hier in erster Linie beratend tätig sein, ihm kann vom Tierhalter aber auch die Mitteilung über die Antibiotikaverwendung übertragen werden. Die zu erfassenden Daten werden in einer erweiterten Datenbank des Herkunftssicherungs- und Informationssystems für Tiere (HI-Tier) (<https://www.hi-tier.de/>) zusammengeführt. Meldepflichtig sind alle Rinder-, Schweine-, Hühner- und Putenmastbetriebe, die eine bestimmte Größe überschreiten (20 Mastrinder, 250 Mastschweine, 1.000 Mastputen und 10.000 Masthühner) (TAMMitDurchfV).³ Bei Rindern wird ferner zwischen Mastkälbern bis zu einem Alter von 8 Monaten und Mastrindern ab einem Alter von 8 Monaten, bei Schweinen zwischen Ferkeln bis einschließlich 30 kg und Mastschweinen über 30 kg differenziert (AMG, 2013).²

Im Hinblick auf die zu erfassende Behandlungsdauer bei Antibiotika, die einen therapeutischen Wirkstoffspiegel von mehr als 24 Stunden aufweisen, sind jeweils 7 Behandlungstage einzutra-

gen, es sei denn, der Tierarzt bestimmt gemäß § 58b (3) AMG aufgrund der Dauer des therapeutischen Wirkstoffspiegels eine abweichende Anzahl an Behandlungstagen.

Auf der Basis der Angaben zu den Arzneimittelanwendungen mit antibakteriell wirksamen Stoffen bezogen auf die durchschnittliche Anzahl gehaltener Tiere in einem Halbjahr wird je Betrieb durch die zuständige Landesbehörde der halbjährliche betriebliche Tierbehandlungsindex (TBI) ermittelt und ein Benchmarking zwischen vergleichbaren Betrieben (Tierart/Altersklasse) durchgeführt. HI-Tier übermittelt die einzelbetrieblichen TBI in anonymisierter Form an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), das daraus bundesweite Kennzahlen berechnet und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Der Tierhalter ist dann in der Lage, im Vergleich mit dem für seinen Betrieb ermittelten TBI festzustellen, ob sein Betrieb unter- oder oberhalb des Medianwertes liegt (Kennzahl 1: Wert, unter dem 50% aller erfassten Betriebe liegen), bzw. unter- oder oberhalb des dritten Quartils (Kennzahl 2: Wert, unter dem 75% aller erfassten Betriebe liegen). Im Falle einer Überschreitung der Kennzahl 1 muss der Tierhalter in Zusammenarbeit mit einem Tierarzt die Gründe für den Antibiotikaeinsatz untersuchen und prüfen, ob eine Verringerung des Einsatzes von Antibiotika möglich ist. Bei Überschreiten der Kennzahl 2 muss innerhalb von zwei Monaten ein schriftlicher Maßnahmenplan zur Minimierung der Antibiotikaaanwendung erstellt werden, der auch der zuständigen Landesbehörde vorgelegt werden muss (AMG, 2013).²

Fazit

Der erste Erfassungszeitraum war vom 1. Juli 2014 bis 31. Dezember 2014 und der zweite vom 1. Januar 2015 bis 30. Juni 2015, sodass 2015 erstmalig Ergebnisse über zwei Erfassungszeiträume vorlagen. Diese wurden im Bundesanzeiger (BAnz) veröffentlicht (Tab. 3.2.1, Tab. 3.2.2).^{4,5}

Die Kennzahlen ermöglichen weder eine Aussage über die durchschnittliche Anzahl der Behandlungstage pro Tier je Halbjahr noch sind sie geeignet für einen Vergleich der Anwendungshäufigkeiten zwischen den einzelnen Tier- und Nutzungsarten. Eine Korrelation dieser Daten oder der betrieblichen Einzeldaten mit der regionalen Resistenzsituation schließt sich aus, da Angaben,

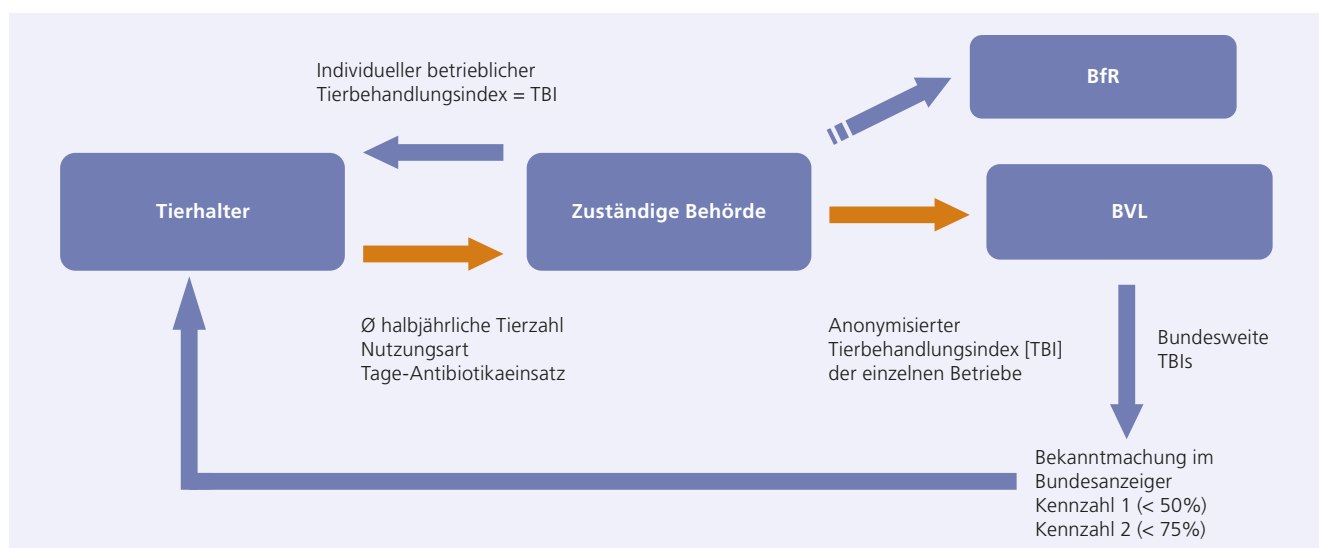


Abb. 3.2.1: System der Erfassung des betrieblichen Tierbehandlungsindex

Tab. 3.2.1: Median und drittes Quartil der vom 1. Juli 2014 bis 31. Dezember 2014 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Tierart/Nutzungsart	Median	Drittes Quartil
Mastkälber bis 8 Monate	0,000	5,058
Mastrinder älter als 8 Monate	0,000	0,015
Ferkel bis 30 kg Körpergewicht	4,793	26,191
Mastschweine über 30 kg Körpergewicht	1,199	9,491
Masthühner	19,558	35,032
Mastputen	23,030	47,486

die für eine entsprechende Zuordnung notwendig sind, nicht vorliegen.

► J. Wallmann

Reviewer: I. Reimer

1. Sigge C, Richter A, Wallmann J, Klein G. Rechtliche Grundlagen und Leitlinien. In: Der Praktische Tierarzt 95, 2014;Suppl. 5:4-6.
2. Arzneimittelgesetz (AMG): 16. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 10. Oktober 2013 (16. AMG-Novelle), BGBl. I. Seite 3813; zuletzt geändert durch Berichtigung der 16. AMG-Novelle vom 24.03.2014, BGBl. I. 272.
3. Tierarzneimittel-Mitteilungendurchführungsverordnung (TAMMitDurchfV): Verordnung über die Durchführung von Mitteilungen nach §§ 58a und

Tab. 3.2.2: Median und drittes Quartil der vom 1. Januar 2015 bis 30. Juni 2015 erfassten bundesweiten betrieblichen Therapiehäufigkeiten für Mastrinder, Mastschweine, Masthühner und Mastputen nach § 58c Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Tierart/Nutzungsart	Median	Drittes Quartil
Mastkälber bis 8 Monate	0,000	2,676
Mastrinder älter als 8 Monate	0,000	0,000
Ferkel bis 30 kg Körpergewicht	5,930	20,611
Mastschweine über 30 kg Körpergewicht	0,757	6,474
Masthühner	16,712	27,114
Mastputen	21,791	40,225

58b des Arzneimittelgesetzes vom 18. Juni 2014, BGBl. I. S. 797.

4. Bundesanzeiger (BAnz): Bekanntmachung des BVL zur ersten Erfassung der Therapiehäufigkeit vom 31. März 2015. BAnz AT 31.03.2015 B11. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/bekanntmachungen/2015_03_31_Bekanntmachung_BAnz.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
5. Bundesanzeiger (BAnz): Bekanntmachung des BVL zur zweiten Erfassung der Therapiehäufigkeit vom 30. September 2015. BAnz AT 30.09.2015 B4 http://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/05_Fachmeldungen/2015/2015_09_30_Fa_Antibiotikaabgabemenge_1HJ2015.html.

4 Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin

4.1 Extraintestinale Infektionen

4.1.1 *Streptococcus* spp.

4.1.1.1 *Streptococcus pyogenes*

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

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

Trends der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S. pyogenes*-Isolaten gegenüber Penicillin G, Makroliden und Clindamycin im Zeitraum von 1999 bis einschließlich Dezember 2014 (Tab. 4.1.1.1.1). Bis 2003 stammten die Isolate fast ausschließlich aus nicht invasiven, danach vorwiegend aus invasiven Erkrankungen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden mit der Mikrodilu-

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

Der Anteil Penicillin-G-sensibler Stämme lag im gesamten Zeitraum bei 100%. Weltweit wurden bisher noch keine Penicillin-resistenten *S. pyogenes*-Isolate beschrieben. Die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz wurde anhand der Daten von Clarithromycin oder Erythromycin erfasst. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag während des gesamten Zeitraumes zwischen 1,9% und 13,6%. Der Anteil der gegenüber Makroliden intermediär-empfindlichen Isolate war vergleichsweise gering. Erfreulicherweise stabilisierte sich der in den letzten Jahren beobachtete leichte Rückgang der Resistenzrate bis zum Jahr 2014 weitgehend. Die Clindamycin-Resistenzrate war während des gesamten Zeitraums sehr niedrig.

Fazit

Alle im Zeitraum von 1999 bis 2014 nachgewiesenen Stämme von *S. pyogenes* waren gegen Penicillin G sensibel. Die Rate der Makrolid-Resistenz lag im ausgewerteten Zeitraum zwischen 1,9% und 13,6%, wobei sich der in den letzten Jahren beobachtete leichte Rückgang der Resistenzrate weitgehend stabilisierte. Die Resistenzrate gegen Clindamycin war nochmals niedriger als die der Makrolide.

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

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

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid			Clindamycin		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1999	380	100	0	0	85,8	1,3	12,9	99,2	0,0	0,8
2000	240	100	0	0	92,9	0,4	6,7	98,3	0,0	1,7
2001	137	100	0	0	90,5	0,0	9,5	100,0	0,0	0,0
2002	243	100	0	0	86,4	0,0	13,6	99,6	0,0	0,4
2003	310	100	0	0	92,6	0,0	7,4	98,7	0,6	0,6
2004	358	100	0	0	93,9	0,0	6,1	98,0	0,0	2,0
2005	196	100	0	0	89,8	1,0	9,2	96,9	0,5	2,6
2006	140	100	0	0	92,9	0,0	7,1	97,1	0,0	2,9
2007	156	100	0	0	95,5	0,0	4,5	98,7	0,6	0,6
2008	146	100	0	0	96,6	0,7	2,7	99,3	0,0	0,7
2009	246	100	0	0	97,6	0,0	2,4	99,6	0,0	0,4
2010	262	100	0	0	95,4	0,0	4,6	98,5	0,0	1,5
2011	226	100	0	0	96,5	0,0	3,5	99,6	0,0	0,4
2012	320	100	0	0	98,1	0,6	1,3	99,7	0,0	0,3
2013	359	100	0	0	97,2	0,0	2,8	98,6	0,0	1,4
2014	245	100	0	0	94,7	0,0	5,3	98,8	0,0	1,2

4.1.1.2. *Streptococcus agalactiae*

Infektionen durch *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B Streptokokken, GBS) lassen sich grundsätzlich unterteilen in neonatale Erkrankungen und Erkrankungen jenseits der Neugeborenenperiode. In Deutschland wie auch in allen anderen industrialisierten Ländern ist GBS der bei Weitem häufigste Erreger einer neonatalen Sepsis. Die Inzidenz der blut- bzw. liquorkulturpositiven GBS-Erkrankungen scheint nach den aktuellsten Daten einer nationalen Studie in Deutschland aus den Jahren 2008 bis 2010 rückläufig zu sein und liegt derzeit bei 0,34 pro 1.000 Lebendgeburten, während sie 2001 bis 2003 noch bei 0,47 gelegen hatte.¹ In den Niederlanden wurde in den letzten Jahren dagegen ein Anstieg der neonatalen GBS-Fälle von 0,2/1.000 (1987) auf 0,32/1.000 (2011) beobachtet.² Interessanterweise gehörten signifikant mehr Isolate aus dem Jahr 2011 einer als besonders virulent eingestuften klonalen Linie, dem sog. Klonalen Komplex (CC)17, an.

Ungefähr die Hälfte der invasiven neonatalen GBS-Erkrankungen manifestiert sich als Frühsepsis (early-onset disease, EOD) innerhalb der ersten 24 bis 48 Lebensstunden, teils mit fulminantem Verlauf. Während die EOD formal definiert ist als Manifestation zwischen Tag 1 und Tag 6 postnatal, werden nach Tag 6 auftretende Erkrankungen als Spätsepsis (late-onset disease, LOD, Tag 7–90 postnatal) bezeichnet. In einem Großteil der Fälle ist die LOD mit dem Auftreten einer Meningitis assoziiert. Der Beginn einer LOD-Erkrankung ist häufig unspezifisch und schleichend. Bei der EOD werden die Erreger unter der Geburt von der Mutter erworben; dies kann durch eine intrapartale Antibiotikaphylaxe (IAP) effektiv verhindert werden. In nationalen und internationalen Leitlinien wird die Erfassung einer Kolonisierung der Schwangeren mit GBS durch eine rektovaginale Abstrichuntersuchung in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche und bei positivem Befund die IAP empfohlen. Die IAP ist allerdings nicht in der Lage, LOD-Infektionen zu vermeiden, da dort die Erreger erst postpartal erworben werden. So ist die Abnahme der Inzidenz von invasiven GBS-Erkrankungen in Deutschland auch vorwiegend auf einen Rückgang der EOD-Fälle zurückzuführen, während die Häufigkeit der LOD im Wesentlichen unverändert bleibt. In Deutschland weisen mindestens 14% aller von einer invasiven GBS-Erkrankung betroffenen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Entlassung Residualschäden auf, bis zu 5% der Fälle nehmen einen tödlichen Verlauf.¹ Bei neonataler GBS-Meningitis ist nach aktuellen Daten aus den USA mit Spätschäden in mehr als 40% der betroffenen Patienten zu rechnen.²

In der oben erwähnten, gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut (RKI) zwischen 2008 und 2010 durchgeführten nationalen Studie, in die alle mikrobiologischen Laboratorien in Deutschland

einbezogen wurden, zeigte sich jedoch, dass zahlenmäßig weit mehr invasive Erkrankungen bei Patienten jenseits der Neugeborenenperiode vorkommen. Von 1.085 an das zentrale Studienlabor eingesandten invasiven Isolaten entfielen drei Viertel auf erwachsene, vorwiegend ältere Patienten: Nahezu 90% der Patienten waren 50 Jahre oder älter, 55% 70 Jahre oder älter und 25% mindestens 80 Jahre alt. Die überwiegende Anzahl der Isolate wurde aus Blutkulturen isoliert, an zweiter Stelle standen mit knapp 10% Gelenkpunktate oder gelenkassoziierte, intraoperative Isolate.

Trends der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der ersten, von 2001 bis 2003 gemeinsam mit dem RKI durchgeführten bundesweiten Studie wurden annähernd 300 invasive GBS-Isolate (ausschließlich von Neugeborenen) erfasst und Antibiotika-Resistenzprüfungen durchgeführt.⁴ Alle getesteten Isolate waren hochempfindlich auf Penicillin, Ampicillin und Cefotaxim. Etwa 10% der Isolate waren resistent gegen Erythromycin und knapp 6% resistent gegen Clindamycin. Da diese Medikamente als Alternativpräparate bei Penicillin-Unverträglichkeit zur IAP bei der Mutter eingesetzt werden, hat diese Beobachtung nicht unerhebliche klinische Relevanz. Analysen aus kleineren, z.T. regional oder überregional durchgeführten Studien in Deutschland aus dieser Zeit zeigten sehr ähnliche Ergebnisse. In der zweiten bundesweiten Studie aus den Jahren 2008 bis 2010, bei der Erreger invasiver Infektionen aller Altersgruppen untersucht wurden, zeigte sich weiterhin eine vollständige Empfindlichkeit aller Isolate gegenüber Penicillin, Ampicillin und Cefotaxim mit MHK-Werten, die denen der Studie von 2001–2003 entsprechen (s. Tab. 4.1.1.2.1). Allerdings zeigte sich eine deutliche Zunahme der Makrolid- und Lincosamid-Resistenz: 22% der Isolate waren nun resistent gegenüber Erythromycin und knapp 15% resistent gegenüber Clindamycin; dies entspricht im Wesentlichen den Daten zur Erythromycin-Resistenz (23%) aus Untersuchungen an einem einzelnen Zentrum in Deutschland aus dem Jahr 2011.⁵ Die induzierbare Clindamycin-Resistenzrate betrug 6,1%.⁵ Interessanterweise lag die Erythromycin-Resistenzrate bei Isolaten von Neugeborenen bei 32%, die von Schwangeren nur bei 21%.⁵ In der bundesweiten RKI-Studie (2008–2010) waren nur 16% der neonatalen Isolate, aber 23% der adulten Isolate gegenüber Erythromycin resistent gewesen.

Die Ergebnisse einer Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft von 2013 zeigten eine Makrolid-Resistenzrate von 32%; die induzierbare Clindamycin-Resistenzrate betrug gering verändert 6,5%. Die Doxycyclin-Resistenz lag in dieser Studie bei 78%.⁶

In den USA und Asien wurden in der Vergangenheit GBS-Stämme mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit beobachtet

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

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

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

und von den entsprechenden Referenzlaboratorien bestätigt. Zudem liegen Berichte aus den USA über einzelne GBS-Isolate mit Vancomycin-Resistenz vor. Erfreulicherweise wurden solche Isolate in Deutschland bisher nicht nachgewiesen.

Fazit

Da in Deutschland nach wie vor eine sehr gute Empfindlichkeit von GBS gegenüber Penicillin bzw. Ampicillin besteht, bleiben diese Antibiotika Mittel der Wahl zur Therapie und Prophylaxe von GBS-Infektionen. Besorgniserregend ist die Zunahme der Makrolid- und Lincosamid-Resistenz. Dies hat praktische Bedeutung weniger für die Therapie als für die Prophylaxe neonataler GBS-Infektionen im Falle einer Penicillin-Unverträglichkeit; im Erwachsenenbereich muss der hohen Resistenzrate gegenüber Erythromycin und Clindamycin ggfs. auch in therapeutischen Strategien (z.B. von Haut- und Weichgewebsinfektionen durch GBS) Rechnung getragen werden.

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

1. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:1139-45.
2. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers RW, et al. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1083-9.
3. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 2012;130:8-15.
4. 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.
5. Kunze M, Zumstein K, Markfeld-Erol F, Elling R, et al. Comparison of pre- and intrapartum screening of group B streptococci and adherence to screening guidelines: a cohort study. *Eur J Pediatr* 2015 ;174:827-35.
6. <http://www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten>

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 waren zum Beispiel vor Einführung der Pneumokokkenkonjugat-Impfung bei Kindern etwa 10–15 Serotypen für 80–90% der invasiven Infektionen verantwortlich. Infektionen mit *S. pneumoniae* erfolgen meist endogen. Pneumokokkenkrankungen werden in invasive (Nachweis aus Blutkultur, Liquor und anderen „sterilen“ Materialien, also Meningitis und Bakteriämie) und nicht invasive Erkrankungen unterteilt (akute Otitis media, Sinusitis, nicht bakteriämische Pneumonie). Die höchste Krankheitslast, definiert als Produkt aus Inzidenz und Letalität, hat die ambulant erworbene (Pneumokokken-) Pneumonie, die in ca. 10–15% der Fälle invasiv (mit Bakteriämie) verläuft. Pneumokokken infizieren v. a. Menschen mit einem geschwächten Immunsystem. Neben den klassischen Formen der Immunsuppression gehören hierzu v. a. Kleinkinder (unreifes Immunsystem) und Ältere (Immunoseneszenz). Als Risikofaktoren für schwere Verläufe gelten weiterhin die anatomische und funktionelle Splenektomie, ein niedriges (Säuglinge und Kleinkinder) sowie hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen und Alkoholabusus.

Die Pneumokokkenkonjugat-Impfung für Kinder wurde im Jahr 2006 in die Allgemeinen Impfeempfehlungen der STIKO (Ständige

Impfkommision) aufgenommen. Die Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffe vermitteln Schutz gegen 7, 10 bzw. 13 Serotypen (7v-PnC, 10v-PnC, 13v-PnC). Für Personen ab 60 Jahren wird in den aktuellen Empfehlungen der STIKO die einmalige Impfung gegen Pneumokokken mit einem Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff als Standardimpfung empfohlen.

Die Wirkung der Polysaccharid-Vaccine ist bei sehr jungen Kindern, geschwächten älteren Patienten und immunkompromittierten Individuen schwächer als in der übrigen Population. Durch Konjugation der Polysaccharid-Antigene an ein Trägerprotein kommt es zu einer T-Zell-abhängigen Immunantwort und höheren Antikörperkonzentrationen, nicht nur bei Kleinkindern. Auch bilden sich B-Gedächtniszellen, was bei wiederholtem Antigenkontakt zu einer verstärkten Immunantwort führt. Eine Hürde bei der Herstellung von Konjugat-Impfstoffen ist die Vielzahl der Serotypen, von denen nur eine begrenzte Anzahl in den Konjugat-Impfstoff eingebracht werden kann.

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

Trends der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S.-pneumoniae*-Isolaten invasiver Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen gegenüber Penicillin G und Makroliden, wobei die Häufigkeit der Makrolid-Resistenz anhand der Daten von Clarithromycin oder Erythromycin ermittelt wurde. Verwendet wurden die für das jeweilige Jahr gültigen Grenzwerte des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), zumal die EUCAST-Grenzwerte erst seit 2009 zur Verfügung stehen.

Erwachsene

Für Erwachsene liegen Daten von 1992 bis einschließlich Dezember 2014 vor. Im Zeitraum von 1992 bis 2007 lag die Penicillin-G-Resistenzrate 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 und 7,8%, wobei sich hier keine steigende 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 2014 zwischen 4,6 und 16,2% der Meningitis-Fälle Penicillin-G-resistent, während bei den Nicht-Meningitis-Fällen vorwiegend intermediäre (0,3–0,7%) und nur vereinzelt resistente Isolate (0,0–0,1%) gefunden wurden. 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 7,6% resistenten Isolaten im Jahr 2014 (Tab. 4.1.1.3.1, Abb. 4.1.1.3.2).

Kinder

Bei Kindern konnten Daten von 1997 bis einschließlich Dezember 2014 ausgewertet werden. Die Resistenzrate von Penicillin G bewegte sich im Zeitraum von 1997 bis 2007 zwischen 0 % und 3,5%, womit sie geringfügig über der bei Erwachsenen lag. Auch

Tab. 4.1.1.3.1: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Erwachsenen (%)

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1992	551	96,4	3,4	0,2	96,4	0,2	3,4
1993	468	95,1	4,9	0,0	94,7	0,2	5,1
1994	350	95,4	4,0	0,6	95,1	0,0	5,7
1995	338	95,6	4,4	0,0	90,2	0,3	9,5
1996	293	92,2	7,8	0,0	90,1	0,3	9,6
1997	167	93,4	6,6	0,0	88,0	0,6	11,4
1998	208	92,8	6,7	0,5	84,6	1,0	14,4
1999	226	93,8	5,8	0,4	82,7	0,0	17,3
2000	216	92,1	7,4	0,5	83,8	0,0	16,2
2001	458	93,9	5,9	0,2	84,9	0,0	15,1
2002	447	96,4	3,4	0,2	86,1	0,2	13,6
2003	566	93,5	6,0	0,5	83,7	0,2	16,1
2004	395	93,9	4,8	1,3	81,8	1,0	17,2
2005	612	94,1	3,9	2,0	81,7	0,0	18,3
2006	635	93,5	5,0	1,4	82,2	0,0	17,8
2007	1.676	93,6	3,9	2,5	83,0	0,8	16,2
2008	1.803	98,9	0,4	0,6	86,9	0,1	13,0
2009	1.948	99,3	0,3	0,4	88,9	0,2	10,9
2010	2.157	98,6	0,6	0,7	91,3	0,1	8,5
2011	2.330	99,2	0,4	0,4	90,4	0,2	9,4
2012	1.925	98,1	0,7	1,2	89,2	0,0	10,8
2013	2.251	98,8	0,4	0,8	92,5	0,0	7,5
2014	2.151	98,3	0,6	1,1	92,4	0,0	7,6

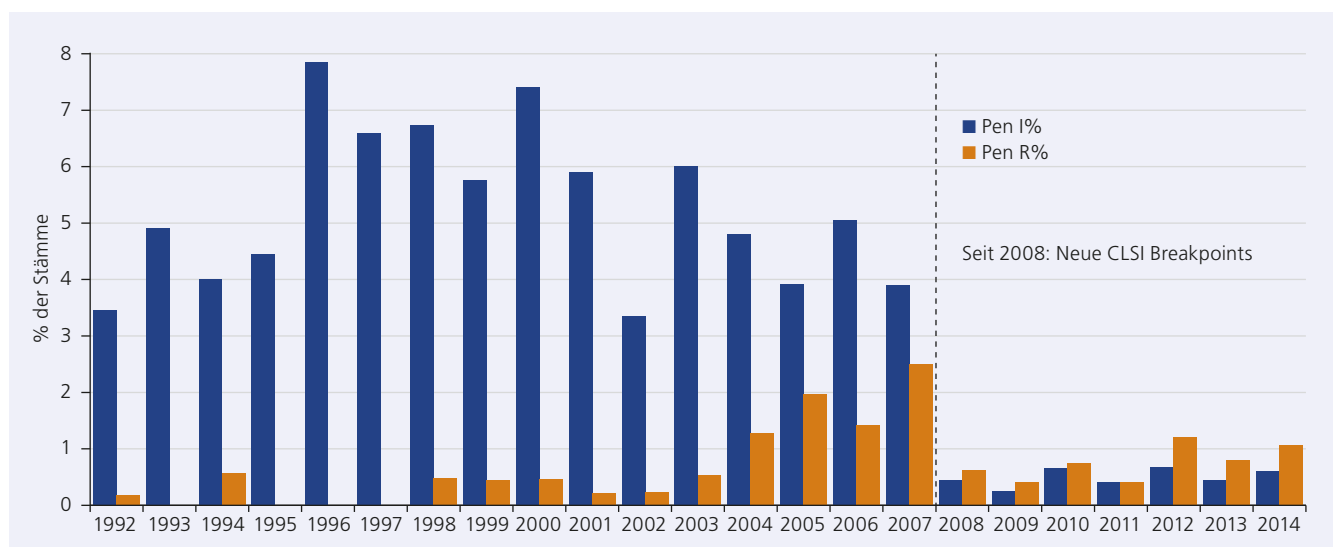
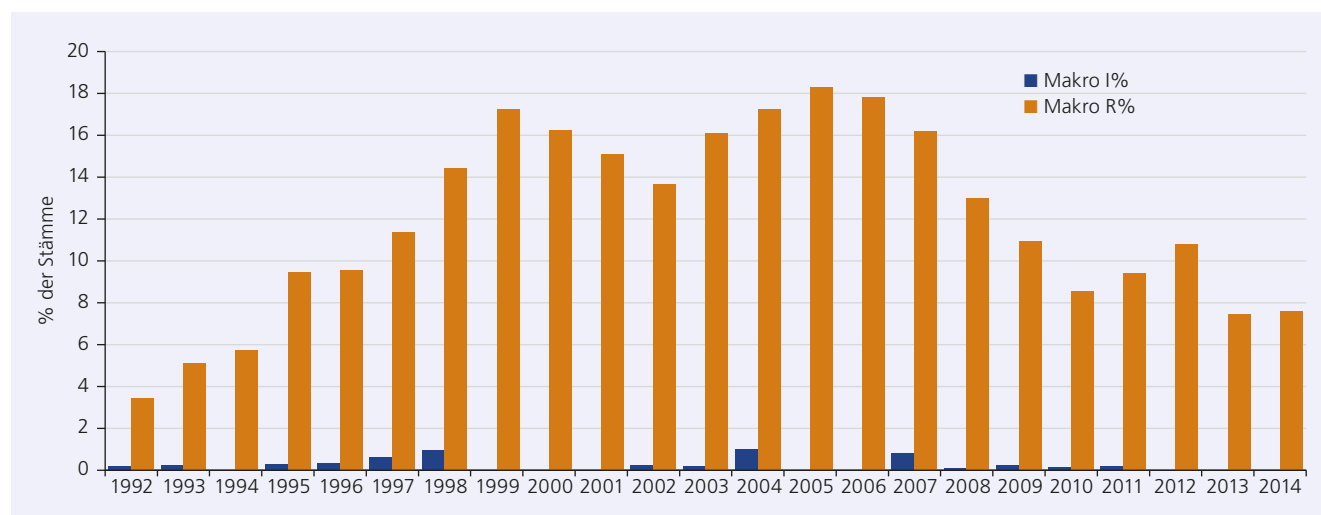


Abb. 4.1.1.3.1: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

Tab. 4.1.1.3.2: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Erwachsenen (%), getrennt nach Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fällen

Jahr	Isolate (n)	Meningitis – Penicillin G			Isolate (n)	Nicht-Meningitis – Penicillin G		
		sensibel	intermediär	resistent		sensibel	intermediär	resistent
2008	178	93,8	0,0	6,2	1.625	99,5	0,5	0,0
2009	174	95,4	0,0	4,6	1.774	99,7	0,3	0,0
2010	176	90,9	0,0	9,1	1.981	99,3	0,7	0,0
2011	153	93,5	0,0	6,5	2.177	99,6	0,4	0,0
2012	142	83,8	0,0	16,2	1.783	99,3	0,7	0,0
2013	140	89,3	0,0	10,7	2.111	99,4	0,5	0,1
2014	146	84,2	0,0	15,8	2.005	99,4	0,6	0,0

Abb. 4.1.1.3.2: Isolate von Erwachsenen mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Makro I%, % Makrolid-intermediäre Isolate; Makro R%, % Makrolid-resistente IsolateTab. 4.1.1.3.3: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Kindern (%)

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolid		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1997	160	98,8	1,3	0,0	89,4	0,0	10,6
1998	163	95,7	4,3	0,0	87,7	0,0	12,3
1999	189	95,8	3,2	1,1	77,8	0,0	22,2
2000	212	88,7	10,4	0,9	72,2	0,5	27,4
2001	250	92,0	7,2	0,8	72,8	0,0	27,2
2002	275	93,5	5,8	0,7	71,8	0,4	27,8
2003	246	94,7	4,1	1,2	68,3	0,0	31,7
2004	256	88,7	7,8	3,5	70,3	0,4	29,3
2005	320	94,1	4,7	1,3	66,3	0,3	33,4
2006	294	91,2	5,4	3,4	70,2	0,0	29,8
2007	284	92,6	5,6	1,8	78,9	0,4	20,8
2008	224	97,3	1,3	1,3	84,8	0,0	15,2
2009	262	97,3	1,1	1,5	87,0	0,0	13,0
2010	247	96,0	1,2	2,8	90,7	0,0	9,3
2011	203	96,6	0,0	3,4	89,7	0,0	10,3
2012	173	93,6	0,6	5,8	91,9	0,0	8,1
2013	189	96,3	0,0	3,7	93,1	0,0	6,9
2014	153	95,4	1,3	3,3	91,5	0,0	8,5

hier scheint es in den letzten Jahren tendenziell eine Zunahme resistenter Stämme gegeben zu haben, wobei sich die Anzahl der Penicillin-intermediären Isolate kaum von der bei Erwachsenen unterscheidet. Im Unterschied zu den Erwachsenen hat die Einführung der neuen CLSI-Guidelines im Jahr 2008 mit der Unterteilung in Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fälle einschließlich der Verwendung unterschiedlicher Breakpoints aber allenfalls zu einem temporären Abfall der durchschnittlichen Resistenzrate geführt (Tab. 4.1.1.3.3, Abb. 4.1.1.3.3). Bei den Kindern sind im Zeitraum von 2008 bis 2014 3,3–16,1% der Meningitis-Fälle Penicillin-G-resistent, während bei den Nicht-Meningitis-Fällen

neben einem resistenten Isolat im Jahr 2011 (0,7%) vorwiegend intermediäre Isolate gefunden wurden (0,0–2,2%) (Tab. 4.1.1.3.4).

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 2014 (8,5%) erfreulicherweise wieder kontinuierlich gesunken. Die Zahl der Makrolid-intermediären Isolate fiel mit einem Anteil von $\leq 0,5\%$ kaum ins Gewicht (Tab. 4.1.1.3.3, Abb. 4.1.1.3.4).

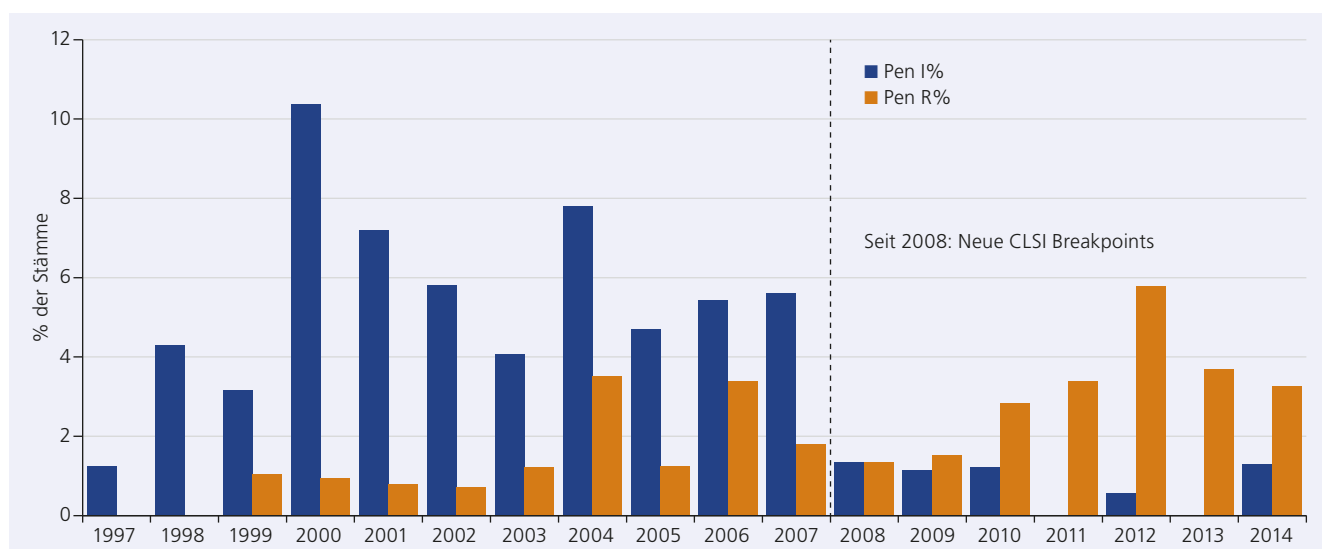


Abb. 4.1.1.3.3: Isolate von Kindern mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit
Pen I%, % Penicillin-intermediäre Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistente Isolate

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
2011	63	90,5	0,0	9,5	140	99,3	0,0	0,7
2012	62	83,9	0,0	16,1	111	99,1	0,9	0,0
2013	65	89,2	0,0	10,8	124	100,0	0,0	0,0
2014	55	90,9	0,0	9,1	98	98,0	2,0	0,0

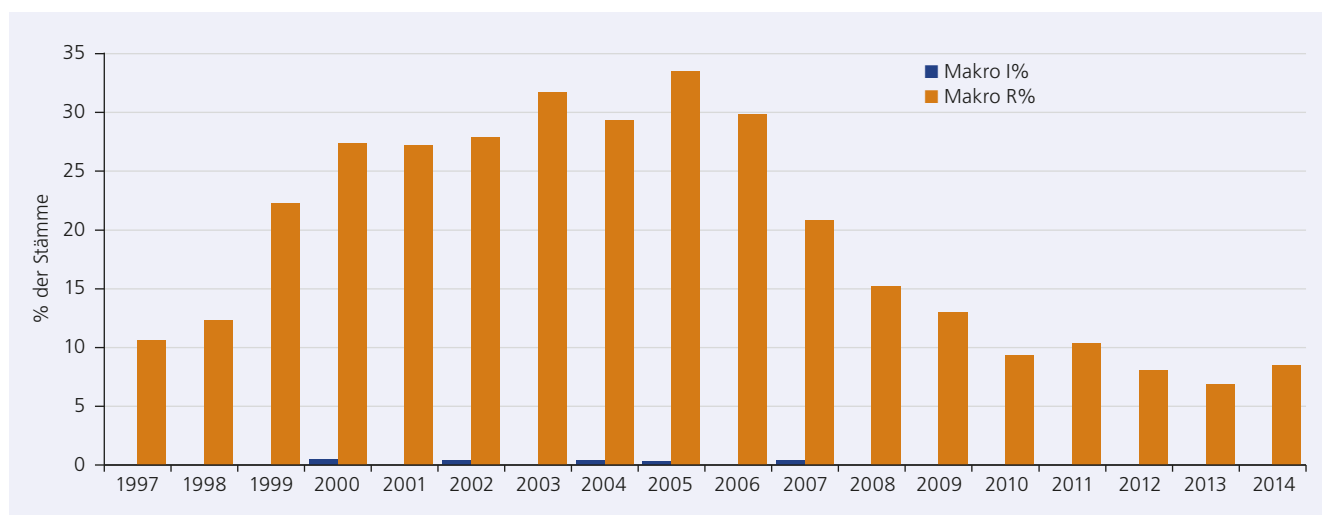


Abb. 4.1.1.3.4: Isolate von Kindern mit verminderter Makrolid-Empfindlichkeit
Makro I%, % Makrolid-intermediäre Isolate; Makro R%, % Makrolid-resistente Isolate

Resistenz und Serotypverteilung

Die Serotypverteilung, dargestellt anhand der Daten der Jahre 2008 und 2014, belegt, dass es einige Jahre nach der Impfeinführung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (Herdenschutz) zu deutlichen Veränderungen der Serotypverteilung gekommen ist.

Aktuell werden bei Kindern nur noch 5,2% der Isolate durch den 7-valenten Konjugatimpfstoff (7v-PnC) erfasst, 11,8% durch den 10-valenten Konjugatimpfstoff (10v-PnC) und 27,5% durch den 13-valenten Konjugatimpfstoff (13v-PnC). Die häufigsten Seroty-

pen im Jahr 2014 waren die Serotypen 24F (11,1%), 12F (8,5%), 3 (7,8%) und 19A (7,2%) (Tab. 4.1.1.3.5).

Bei Erwachsenen werden aktuell durch 7v-PnC 5,6% der Isolate erfasst, 11,2% durch 10v-PnC, 34,2% durch 13v-PnC und 71,6% durch den 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (23v-PnP). Die häufigsten Serotypen im Jahr 2014 waren die Serotypen 3 (16,2%), 12F (8,4%), 22F (8,0%), 19A (5,9%), 8 (5,8%) und 9N (5,3%) (Tab 4.1.1.3.6).

Bei der Einführung der Pneumokokkenkonjugat-Impfung hatten die meisten der Penicillin-resistenten und Makrolid-resistenten

Tab. 4.1.1.3.5: Serotypverteilung bei Kindern in den Jahren 2008 und 2014

Serotyp	In PnC-Impfstoff	2008		2014	
		Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
4	7v, 10v, 13v	1	0,4	0	0,0
6B	7v, 10v, 13v	10	4,5	2	1,3
9V	7v, 10v, 13v	3	1,3	1	0,7
14	7v, 10v, 13v	12	5,4	1	0,7
18C	7v, 10v, 13v	14	6,3	0	0,0
19F	7v, 10v, 13v	8	3,6	4	2,6
23F	7v, 10v, 13v	5	2,2	0	0,0
Gesamt	7v	53	23,7	8	5,2
1	10v, 13v	29	12,9	7	4,6
5	10v, 13v	2	0,9	0	0,0
7F	10v, 13v	32	14,3	3	2,0
Gesamt	10v	116	51,8	18	11,8
3	13v	12	5,4	12	7,8
19A	13v	10	4,5	11	7,2
6A	13v	12	5,4	1	0,7
Gesamt	13v	150	67,0	42	27,5
38	nein	9	4,0	6	3,9
10A	nein	7	3,1	10	6,5
15B	nein	5	2,2	3	2,0
15C	nein	5	2,2	9	5,9
24F	nein	5	2,2	17	11,1
12F	nein	4	1,8	13	8,5
9N	nein	4	1,8	1	0,7
22F	nein	3	1,3	3	2,0
23A	nein	3	1,3	4	2,6
33F	nein	3	1,3	9	5,9
35F	nein	3	1,3	2	1,3
NT	nein	3	1,3	0	0,0
11A	nein	2	0,9	2	1,3
16F	nein	2	0,9	0	0,0
17F	nein	2	0,9	3	2,0
18A	nein	2	0,9	0	0,0
8	nein	1	0,4	5	3,3
21	nein	1	0,4	0	0,0
31	nein	1	0,4	0	0,0
39	nein	1	0,4	0	0,0
15A	nein	1	0,4	4	2,6
23B	nein	1	0,4	5	3,3
28A	nein	1	0,4	0	0,0
28F	nein	1	0,4	2	1,3
33A	nein	1	0,4	0	0,0
35A	nein	1	0,4	0	0,0
35B	nein	1	0,4	2	1,3
6C	nein	1	0,4	1	0,7
12A	nein	0	0,0	1	0,7
27	nein	0	0,0	1	0,7
34	nein	0	0,0	5	3,3
37	nein	0	0,0	3	2,0
Alle		224	100,0	153	100,0

Stämme Serotypen, die im 7v-Impfstoff enthalten waren. Durch das verminderte Vorkommen der in den Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffen enthaltenen Serotypen (vor allem der 7-valenten Serotypen) kam es zu einem deutlichen Rückgang der Makrolid-Resistenz (Tab. 4.1.1.3.7, Tab 4.1.1.3.8).

Im Gegensatz hierzu kam es bezüglich der Penicillin-Resistenz bei Kindern zu einem leichten Anstieg der Resistenzrate von 1,3% im Jahr 2008 auf 3,3% im Jahr 2014 bei jeweils 1,3% intermediären Isolaten (Tab. 4.1.1.3.9) sowie bei Erwachsenen zu einem diskreten Anstieg von 0,7% im Jahr 2008 auf 1,1% im Jahr 2014 bei 0,4% (2008) bzw. 0,6% (2014) intermediären Isolaten (Tab. 4.1.1.3.10). Auffällig ist, dass Penicillin-unempfindliche Isolate

Tab. 4.1.1.3.6: Serotypverteilung bei Erwachsenen in den Jahren 2008 und 2014

Serotyp	In Pn-Impfstoff	2008		2014	
		Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
4	7v, 10v, 13v, 23v	94	5,2	23	1,1
6B	7v, 10v, 13v, 23v	42	2,3	11	0,5
9V	7v, 10v, 13v, 23v	71	3,9	8	0,4
14	7v, 10v, 13v, 23v	169	9,3	19	0,9
18C	7v, 10v, 13v, 23v	49	2,7	13	0,6
19F	7v, 10v, 13v, 23v	59	3,2	34	1,6
23F	7v, 10v, 13v, 23v	82	4,5	12	0,6
Gesamt	7v	566	31,1	120	5,6
1	10v, 13v, 23v	153	8,4	38	1,8
5	10v, 13v, 23v	13	0,7	1	0,0
7F	10v, 13v, 23v	179	9,8	82	3,8
Gesamt	10v	911	50,1	241	11,2
3	13v, 23v	226	12,4	348	16,2
19A	13v, 23v	76	4,2	128	5,9
6A	13v	56	3,1	20	0,9
Gesamt	13v	1269	69,8	737	34,2
8	23v	61	3,4	124	5,8
9N	23v	51	2,8	113	5,3
10A	23v	36	2,0	85	3,9
11A	23v	49	2,7	59	2,7
12F	23v	31	1,7	181	8,4
15B	23v	19	1,0	29	1,3
20	23v	8	0,4	25	1,2
22F	23v	59	3,2	173	8,0
33F	23v	17	0,9	35	1,6
Gesamt	23v	1544	84,9	1541	71,6
35F	nein	34	1,9	40	1,9
23A	nein	32	1,8	50	2,3
24F	nein	31	1,7	83	3,9
6C	nein	24	1,3	57	2,6
38	nein	22	1,2	26	1,2
31	nein	9	0,5	25	1,2
34	nein	9	0,5	12	0,6
15A	nein	7	0,4	80	3,7
16F	nein	7	0,4	19	0,9
23B	nein	4	0,2	68	3,2
33A	nein	4	0,2	1	0,0
35B	nein	4	0,2	41	1,9
13	nein	3	0,2	2	0,1
10B	nein	3	0,2	5	0,2
17F	nein	3	0,2	23	1,1
35A	nein	3	0,2	0	0,0
7C	nein	3	0,2	1	0,0
15C	nein	2	0,1	18	0,8
18A	nein	2	0,1	6	0,3
25F	nein	2	0,1	0	0,0
NT	nein	2	0,1	3	0,1
29	nein	1	0,1	1	0,0
39	nein	1	0,1	0	0,0
10F	nein	1	0,1	1	0,0
11B	nein	1	0,1	1	0,0
12A	nein	1	0,1	10	0,5
18F	nein	1	0,1	0	0,0
24B	nein	1	0,1	1	0,0
7B	nein	1	0,1	3	2,0
28F	nein	0	0,0	4	2,6
37	nein	0	0,0	3	2,0
21	nein	0	0,0	2	1,3
28A	nein	0	0,0	2	1,3
15F	nein	0	0,0	1	0,7
19B	nein	0	0,0	1	0,7
6D	nein	0	0,0	1	0,7
Alle		1.818	100,0	2.152	100,0

Tab. 4.1.1.3.7: Makrolid-Resistenz bei Kindern 2008 und 2014 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2014	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	34	64,2	3	37,5
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	19	35,8	5	62,5
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	90	77,6	13	72,2
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	26	22,4	5	27,8
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	122	81,3	35	83,3
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	28	18,7	7	16,7
andere Serotypen				
Sensibel	68	91,9	105	94,6
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	6	8,1	6	5,4
Gesamtzahl				
Sensibel	190	84,8	140	91,5
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	34	15,2	13	8,5

Tab. 4.1.1.3.8: Makrolid -Resistenz bei Erwachsenen 2008 und 2014 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen, 23v-PnPS-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2014	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	516	91,2	82	68,3
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	50	8,8	38	31,7
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	714	78,4	200	83,0
Intermediär	2	0,2	0	0,0
Resistent	195	21,4	41	17,0
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	1.050	82,7	659	89,4
Intermediär	2	0,2	0	0,0
Resistent	217	17,1	78	10,6
23v-PnPS-Serotypen				
Sensibel	1.324	85,6	1.462	93,5
Intermediär	2	0,1	0	0,0
Resistent	221	14,3	102	6,5
andere Serotypen				
Sensibel	206	95,8	511	90,0
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	9	4,2	57	10,0
Gesamtzahl				
Sensibel	1.581	87,0	1.989	92,4
Intermediär	2	0,1	0	0,0
Resistent	235	12,9	163	7,6

bei Meningitis-Fällen vorwiegend Nicht-Impfstoff-Serotypen (15A, 23B), bei Nicht-Meningitis-Fällen hingegen zum Großteil Impfstoff-Serotypen (6A, 6B, 14, 19A, 19F) aufwiesen.

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

Tab. 4.1.1.3.9: Penicillin-Resistenz bei Kindern 2008 und 2014 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2014	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	50	94,3	6	75,0
Intermediär	2	3,8	2	25,0
Resistent	1	1,9	0	0,0
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	113	97,4	16	88,9
Intermediär	2	1,7	2	11,1
Resistent	1	0,9	0	0,0
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	144	96,0	40	95,2
Intermediär	3	2,0	2	4,8
Resistent	3	2,0	0	0,0
andere Serotypen				
Sensibel	74	100,0	106	95,5
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	0	0,0	5	4,5
Gesamtzahl				
Sensibel	218	97,3	146	95,4
Intermediär	3	1,3	2	1,3
Resistent	3	1,3	5	3,3

Tab. 4.1.1.3.10: Penicillin-Resistenz bei Erwachsenen 2008 und 2014 von 7v-, 10v-, und 13v-PnC-Serotypen, 23v-PnPS-Serotypen und anderen Serotypen

Kategorie	2008		2014	
	Isolate (n)	%	Isolate (n)	%
7v-PnC-Serotypen				
Sensibel	551	97,3	115	95,8
Intermediär	8	1,4	5	4,2
Resistent	7	1,2	0	0,0
10v-PnC-Serotypen				
Sensibel	896	98,4	236	97,9
Intermediär	8	0,9	5	2,1
Resistent	7	0,8	0	0,0
13v-PnC-Serotypen				
Sensibel	1.252	98,7	724	98,2
Intermediär	8	0,6	12	1,6
Resistent	9	0,7	1	0,1
23v-PnPS-Serotypen				
Sensibel	1.530	98,9	1.549	99,0
Intermediär	8	0,5	12	0,8
Resistent	9	0,6	3	0,2
andere Serotypen				
Sensibel	213	99,1	548	96,5
Intermediär	0	0,0	0	0,0
Resistent	2	0,9	20	3,5
Gesamtzahl				
Sensibel	1.798	98,9	2.116	98,3
Intermediär	8	0,4	13	0,6
Resistent	12	0,7	23	1,1

die Werte im europäischen Rahmen weiterhin vergleichsweise niedrig. Der rasche Anstieg der Makrolid-Resistenz konnte in den letzten Jahren gestoppt werden. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sanken die Resistenzraten von 2006 bis 2014 recht kontinuierlich und lagen im Jahr 2014 für beide Altersgruppen deutlich unter 10%.

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

4.1.2 *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus gilt als einer der wichtigsten Infektionserreger im humanmedizinischen Bereich. Dabei stellen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), die darüber hinaus oft noch Resistenzen gegen weitere Antibiotikaklassen aufweisen, eine große Herausforderung im Rahmen hospitalassoziierter Infektionen (sog. HA-MRSA) dar. Durch kürzere Krankenhausverweilzeiten können im Krankenhaus erworbene MRSA häufig erst nach der Entlassung als Besiedler oder Infektionserreger in Erscheinung treten; solche werden dann als *hospital associated community onset* MRSA (HCA-MRSA) bezeichnet. Daneben werden MRSA, die in der Bevölkerung und unabhängig von stationären Pflegeeinrichtungen auftreten (*community-acquired* MRSA, CA-MRSA), und solche, die ihr ursprüngliches Reservoir in der Tiermast haben (*livestock-associated*, LA-MRSA), unterschieden.¹⁻³

Trends in der Resistenzentwicklung

Seit einigen Jahren ist der Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus* an der *S.-aureus*-Population rückläufig. Diese Entwicklung zeichnet sich z.B. in den Daten verschiedener nationaler und internationaler Surveillance-Systeme ab.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

EARS-Net erfasst Daten aus verschiedenen nationalen Systemen zur Surveillance der antimikrobiellen Resistenz, um die Resistenzlage ausgewählter Erreger in Europa zeitlich darzustellen und Trends für verschiedene Länder und Regionen Europas aufzuzeigen. Deutschland übermittelte dabei in 2012, 2013 und 2014 Resistenzdaten zu 2.563, 3.070 bzw. 3.146 *S. aureus* aus Blutkulturen, welche in 22 Laboratorien (Versorgung von ca.

200 Krankenhäusern) ermittelt wurden. Zeigten die im Rahmen von EARS-Net erhobenen Daten zur Häufigkeit der Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* in den Jahren 1999 bis 2005 einen kontinuierlichen Anstieg (von 8,3% auf 21,4%), so ist seit 2006 ein rückläufiger Trend zu verzeichnen. Die aktuellen Daten aus EARS-Net zeigen für 2012 eine Methicillin-Resistenzrate bei *S. aureus* aus Blutkulturen von 15,4%, für 2013 und 2014 von 12,7% bzw. 11,8%.⁴ Abbildung 4.1.2.1 fasst die MRSA-Prävalenzen aus den Jahren 2010 bis 2014 für Deutschland und weitere europäische Länder zusammen. Im Allgemeinen sind die MRSA-Raten in Nordeuropa geringer als in den Ländern Süd- und Südosteuropas. Ein signifikanter Anstieg ist in Dänemark und Slowenien zu verzeichnen, während in acht Ländern fallende MRSA-Raten registriert werden. Allerdings sind in 2014 die MRSA-Raten in sieben Ländern immer noch > 25%, in einem (Rumänien) davon sogar > 50%.

Meldepflichtige Zahlen zu MRSA aus Blutkulturen und Liquor

Seit Juli 2009 sind Nachweise von MRSA aus Blutkulturen und Liquor in Deutschland meldepflichtig. Die Labormeldepflicht ergab in 2012 4.498 und in 2013 4.372 übermittelte Fälle, was einer Inzidenz von 5,6 bzw. 5,3 Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht. In 2014 ist die Inzidenz auf 4,8 Fälle pro 100.000 Einwohner (3.841 gemeldete Fälle) gesunken. Die Inzidenzen der MRSA-Fälle zeigen regionale Unterschiede, die durch die erhobenen Surveillance-Daten nicht erklärt werden können (<https://survstat.rki.de/>).⁵

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

ARS ist ein laborgestütztes Surveillance-System, welches kontinuierlich Resistenzdaten aus der Routine für klinisch relevante bakterielle Erreger erfasst. Aktuell sind 28 Labore der stationären und ambulanten Versorgung an diesem Netzwerk beteiligt. Das nationale Surveillance-System ARS ermittelte für alle Materia-

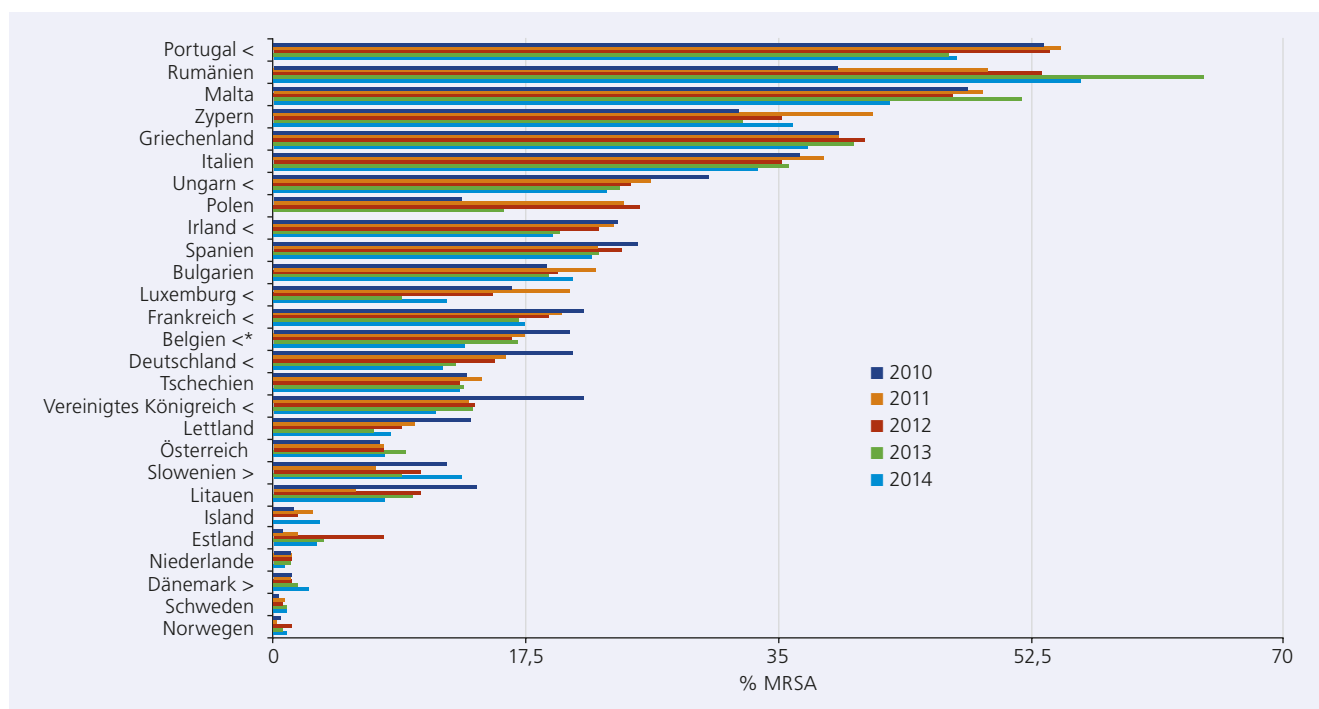
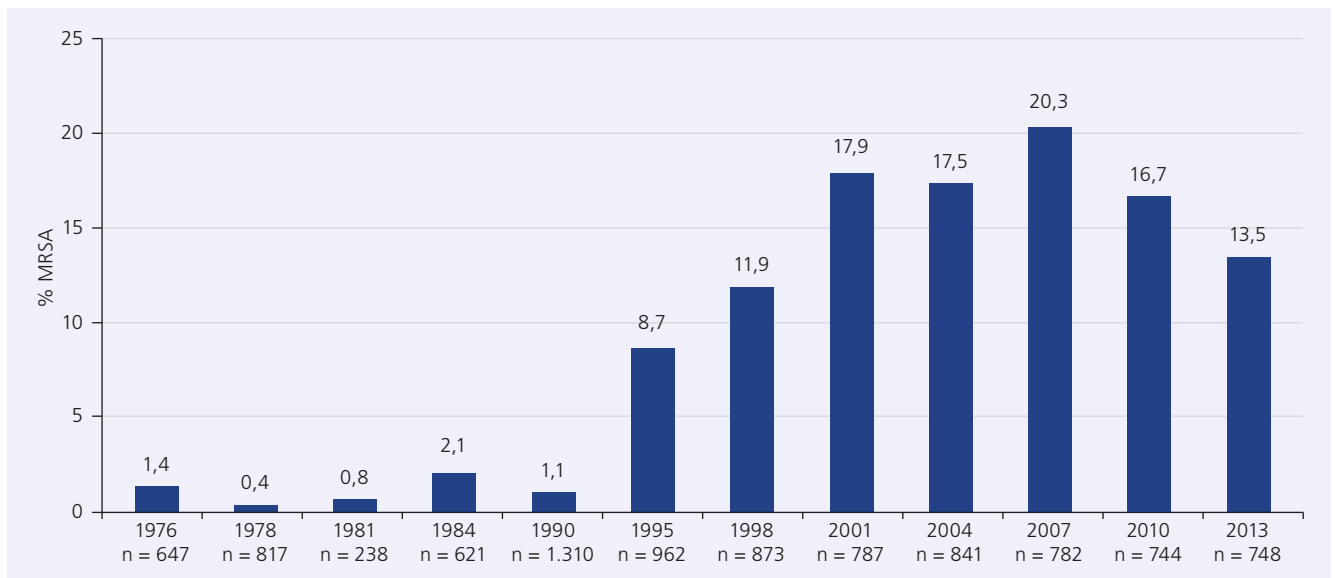


Abb. 4.1.2.1: Anteil der MRSA an *S.-aureus*-Isolaten aus Blutkulturen für verschiedene europäische Staaten (2010-2014).⁴ Die Symbole > und < weisen auf einen signifikanten Anstieg bzw. Rückgang der Resistenz hin. Der Zusatz von * weist einen signifikanten Trend aus, wenn die Daten aus allen Laboren berücksichtigt wurden. Der Trend war jedoch nicht signifikant, wenn nur die Daten aus den Laboratorien berücksichtigt wurden, die alle vier Jahre an der Studie beteiligt waren.

Abb. 4.1.2.2: Anteil der MRSA an allen untersuchten *S. aureus*; Daten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (1976 – 2013)

lien aus der stationären Versorgung MRSA-Raten von 20,2% in 2012 und 17,1% in 2013; betrachtet man nur die MRSA aus Blutkulturen in der stationären Versorgung, so sanken die Raten von 17,0% in 2012 auf 13,9% in 2013. Der rückläufige Trend setzt sich in 2014 mit 12,7% fort (<https://ars.rki.de>, Datenstand 23.02.2016).

Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS)

KISS erhebt Daten zur Häufigkeit von nosokomialen Infektionen und deren Erregern, wobei man sich auf besondere Risikobereiche innerhalb eines Krankenhauses konzentriert. Auf deutschen Intensivstationen ist über die letzten Jahre ein leichter, aber stetiger Rückgang der Inzidenzdichte nosokomialer MRSA-Fälle zu verzeichnen (Daten aus MRSA-KISS; www.nrz-hygiene.de/). Der Anteil von MRSA an allen nosokomialen *S.-aureus*-Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen (ITS-KISS) und Patienten, welche sich einer Operation unterzogen (OP-KISS), sank von 33% in 2007 auf 27% in 2012. Dabei sind die MRSA-Prävalenzen in den nördlichen und westlichen Bundesländern höher als in den Bundesländern im Süden und Osten.⁶

Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der PEG erhebt seit 1975 regelmäßig Daten zur Antibiotikaresistenz bei Isolat aus klinischen Materialien für wichtige Bakterienarten, u.a. auch für *S. aureus*. Von 2007 zu 2010 war dabei ein Rückgang der MRSA-Rate von 20,3% auf 16,7% zu verzeichnen; dieser Trend setzt sich in 2013 mit einer MRSA-Rate bei *S. aureus* aus dem Krankenhausbereich von 13,5% fort (Abb. 4.1.2.2). Die Häufigkeit von Ko-Resistenzen bei MRSA für die Jahre 2010 und 2013 ist in Abbildung 4.1.2.3 dargestellt. Hier bestätigt sich der rückläufige Trend der Resistenzhäufigkeit von MRSA gegenüber einigen Substanzen, was den Rückgang breit resistenter Klone unter den MRSA-Epidemieklonen widerspiegelt. Die MRSA-Rate bei *S. aureus* aus dem niedergelassenen Bereich lag in 2013 bei 8%. Ko-Resistenzen gegen weitere Substanzen bei MRSA betrugen 76,7% für Ciprofloxacin, 56,7% für Erythromycin und 43,3% für Clindamycin. Weder aus dem Hospitalbereich noch aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich

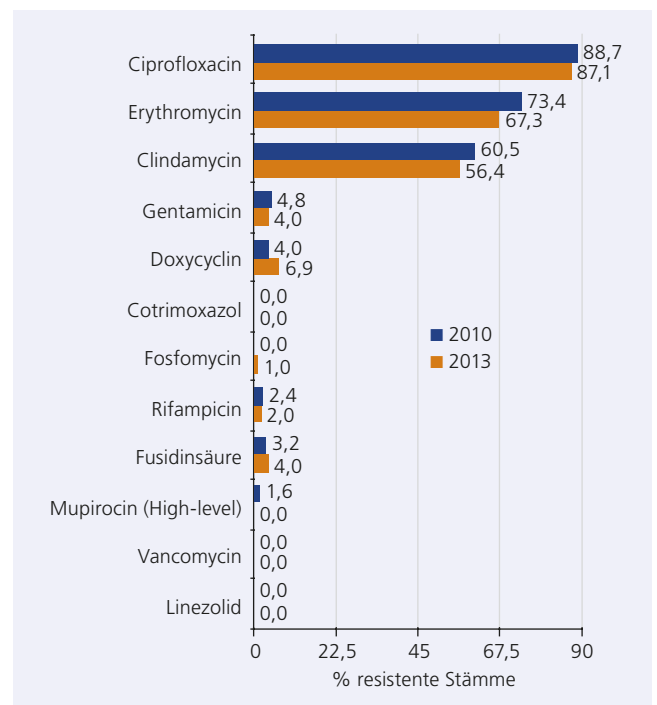


Abb. 4.1.2.3: Ko-Resistenzen gegen wichtige Substanzen bei MRSA; Daten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (2010 und 2013)

wurden MRSA mit Resistenzen gegen Vancomycin, Linezolid oder Cotrimoxazol detektiert. High-level Mupirocin-resistente MRSA traten in 2013 ebenfalls nicht auf, allerdings konnte ein ambulanter, high-level Mupirocin-resistenter MSSA detektiert werden (MHK > 256 mg/l).^{7,8}

Die molekulare Charakterisierung der MRSA-Isolate aus dem Krankenhausbereich ergab für das Jahr 2013 in 84,2% der Fälle einen HA-MRSA, darunter 37,6% MRSA mit dem *spa*-Typ t003 (klonale Linie ST225; „Rhein-Hessen-Epidemiestamm“) und 27,1% mit dem *spa*-Typ t032 (klonale Linie ST22; „Barnim-Epidemiestamm“). 5% der Stämme wurden mit den *spa*-Typen t011, t034, t899 und t2576 dem lifestock-assoziierten klonalen Komplex CC398 zugeordnet. 10,9% der Stämme wurden als CA-MRSA eingeordnet. Bei 7% davon wurden die genetischen Determinanten für die Bildung des Panton-Valentine-Leukozidins nachgewiesen. Im niedergelassenen Bereich handelt es sich in

70% der Fälle ebenfalls um HA-MRSA (darunter *spa* t003 und t032 zu jeweils 26,7%); im ambulanten Setting werden diese Klone als HCA-MRSA bezeichnet. Anhand der vorliegenden Typisierungsergebnisse wurden ein Stamm als LA- und acht weitere als CA-MRSA definiert.^{7,8}

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

Auftreten epidemischer MRSA in Krankenhäusern in Deutschland

HA-MRSA treten als epidemische MRSA auf und werden molekularbiologisch bestimmten klonalen Linien zugeordnet. Dabei gibt es, wie schon seit Jahrzehnten beobachtet, eine Dynamik von HA-Epidemiestämmen.⁹

Jährlich erhält das NRZ Staphylokokken-Einsendungen aus ca. 250 diagnostischen Einrichtungen aller Bundesländer. Dabei sind, wie auch in den letzten Jahren, HA-MRSA bestimmter klonaler Linien in fast allen Krankenhäusern verbreitet (Tab. 4.1.2.1). Es handelt sich überwiegend um MRSA der klonalen Linie ST22 („Barnim-Epidemiestamm“) und ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“). MRSA der klonalen Linien ST8 und ST45 („Berliner Epidemiestamm“) treten deutlich seltener als epidemische MRSA in Krankenhäusern auf. MRSA ST228 („Süddeutscher Epidemiestamm“) wurden in 2013/2014 nur noch vereinzelt nachgewiesen, hier ist ein deutlicher Rückgang dieser klonalen Linie in deutschen Krankenhäusern zu verzeichnen.

Der überwiegende Anteil von MRSA-Einsendungen mit Angabe klinischer Indikationen stammt aus Wundinfektionen, gefolgt von Septikämien, Abszessen und Pneumonien. Diese Isolate gehören überwiegend den klonalen Linien ST225 und ST22 an. Die Zahlen spiegeln somit ebenfalls das Vorherrschen dieser beiden MRSA-Epidemiestämmen in deutschen Krankenhäusern wider, eine Assoziation bestimmter Linien mit bestimmten Indikationen ist nicht ersichtlich. Eine Studie zur Typisierung von *S. aureus* aus Blutkulturen, an welcher Staphylokokken-Referenzlabore 25 europäischer Länder teilgenommen haben, zeigte auf, dass in den verschiedenen Ländern unterschiedliche HA-MRSA vorherrschen. Allerdings existieren auch klonale Linien, die europaweit auftreten. Vergleicht man die Daten dieser Studie von 2006 und 2011, so ist in ganz Europa eine Expansion von MRSA ST22 ersichtlich.¹⁰

Bei molekularen Typisierungen von HA-MRSA zur Aufklärung möglicher Infektketten wird zunehmend ein steigender Bedarf an analytischer Tiefe offensichtlich, da aufgrund der endemischen Verbreitung bestimmter Klone mittels *spa*-Typisierung keine ausreichende Differenzierung der Isolate mehr möglich ist.¹¹ Aktuell führt das NRZ Pilotprojekte zur NGS (Next Generation Sequencing)-basierten Stammtypisierung durch; Schwerpunkte liegen dabei v.a. in der Extraktion diagnostisch wertvoller Informationen aus Ganzgenom-Daten (Prädiktion der Resistenzen, Ableitung wichtiger Virulenzmarker) sowie einer Kerngenom-basierten Typisierung (whole genome/core genome MLST).

Resistenz gegen weitere Antibiotikaklassen bei HA-MRSA

Tabelle 4.1.2.2 fasst die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikatorsubstanzen verschiedener Antibiotikagruppen zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika zusammen. In 2014 waren 80% aller MRSA aus nosokomialen Infektionen resistent gegen Ciprofloxacin und Moxifloxacin, 58,2% gegen Erythromycin und 50,3% gegen Clindamycin. Für eine Reihe von Antibiotika lagen die Resistenzraten unter 10%.

Tab. 4.1.2.2: Resistenz gegen weitere Antibiotika (zusätzlich zur Resistenz gegen β -Lactamantibiotika) bei HA-MRSA 2012 bis 2014

Antibiotikum	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)
Ciprofloxacin	86,6	81,8	80,0
Moxifloxacin	86,1	80,8	79,3
Erythromycin	65,7	58,9	58,2
Clindamycin	58,8	50,6	50,3
Gentamicin	5,7	5,0	6,6
Tetracyclin	7,4	7,2	8,6
Rifampicin	1,4	0,8	1,5
Cotrimoxazol	0,5	0,4	0,8
Fusidinsäure-Natrium	3,5	4,0	4,7
Fosfomycin	0,4	0,2	0,5
Linezolid	0	0,1	0,03
Tigecyclin	0,13	0,04	0,23
Daptomycin	1,0	2,7	2,9
Mupirocin	6,7*	6,2*	I: 5,8 / R: 1,2
Vancomycin	0,2	0,04	0,03
Teicoplanin	0,3	0,3	0,13

I, intermediär resistent; R, resistent; * I + R

Die Resistenz gegen Mupirocin lag in 2014 bei 1,2%; 5,8% der Isolate wurden nach EUCAST in den intermediären Bereich eingeordnet. Dabei konnte in einem Großteil aller resistenten Isolate die horizontal erworbene Resistenzdeterminante *ileS-2* nachge-

Tab. 4.1.2.1: Auftreten von epidemischen MRSA mit überregionaler Verbreitung in deutschen Krankenhäusern

Klonaler Komplex	Klonale Linie	2012	2013	2014	Häufige Resistenzphänotypen
CC5	ST228, t001, Süddeutscher Epidemiestamm	10,0%	2,0%	0%	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, CIP, MOX, (PHO), (MUP)
	ST5, t002, Rhein-Hessen-Epidemiestamm	26,0%	28,6%	28,9%	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, MOX
	ST225, t003, Rhein-Hessen-Epidemiestamm	70,0%	67,3%	62,2%	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (MOX), (MUP), (FUS)
CC8	ST8, t008	24,0%	24,5%	28,9%	PEN, OXA, (ERY), (CLI), (CIP), (MOX)
	ST239, t037, t030, Wiener Epidemiestamm	16,0%	2,0%	6,7%	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, TET, CIP, SXT, (RAM), MOX
CC22	ST22, t005, t020, t022, Barnim-Epidemiestamm	40,0%	42,9%	53,3%	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (MOX)
	ST22, t032, Barnim Epidemiestamm	88,0%	85,7%	84,4%	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (MOX), (MUP), (FUS)
CC45	ST45, u.a. t004, t038, t065, Berliner-Epidemiestamm	28,0%	20,4%	17,8%	PEN, OXA, CIP, (MOX), (GEN), (ERY), (CLI)
Krankenhäuser gesamt		n = 50	n = 49	n = 45	

Angaben in Klammern: Nachweis nur bei einem Teil der Isolate

wiesen werden, wohingegen intermediär resistente Isolate vorwiegend resistenzvermittelnde Polymorphismen im nativen *ileS* aufwiesen. Inwieweit der Nachweis von „low-level“ Mupirocin-resistenten *S.-aureus*-Isolaten mit einem möglichen Versagen von Dekolonisierungsmaßnahmen einhergeht, ist derzeit noch unklar.

In 2013/2014 wurden drei Linezolid-resistente HA-MRSA eingesandt, die für das *cfr*-Gen negativ waren.

Die Anzahl von MRSA mit Daptomycin-Resistenz lag 2014 mit 2,9% auf einem ähnlich hohen Niveau wie 2013. Diese Isolate waren häufig mehrfachresistent und gehörten überwiegend den derzeit am weitesten verbreiteten klonalen Linien von HA-MRSA (ST22 und ST225) an. Auffallend ist allerdings, dass uns zunehmend Daptomycin-resistente MSSA eingesandt werden, die teilweise auch erhöhte MHK-Werte für Glycopeptide aufweisen. Diese Isolate gehören meist klonalen Linien an, die wir als „typische“ nasale Kolonisierer kennen.

In acht Fällen konnten wir in 2013/2014 eine Resistenz gegen Tigecyclin nachweisen; hier handelte es sich bei drei Isolaten um den sog. „Wiener Epidemiestamm“ (ST239), welcher sich durch einen besonders breiten Resistenzphänotyp auszeichnet. Weiterhin erhielten wir in diesen zwei Jahren zwei MRSA mit Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin (negativ für *vanA* und *vanB*). Diese Stämme waren ebenfalls Daptomycin-resistent; das weist auf das Vorliegen von Mutationen hin, die Kreuzresistenz gegen Glycopeptide und Daptomycin verursachen können.

Im Rahmen eines BMG-Ressortforschungsprojekts wurden von 2011 bis 2013 1.952 Bakteriämie-assoziierte MRSA aus Krankenhäusern in ganz Nordrhein-Westfalen *spa*-typisiert und deren Antibiotikaresistenzprofile erstellt.¹² Insgesamt 96% dieser Stämme waren resistent gegen Fluorchinolone, 78% gegen Erythromycin, 70% gegen Clindamycin, 4% gegen Gentamicin und 2% gegen Rifampicin. Resistenzen gegen Reserveantibiotika waren selten. Auch hier dominierten MRSA der klonalen Linien ST225 und ST22, wobei allerdings regionale Unterschiede in der Verteilung der *spa*-Typen sichtbar wurden.

Ceftarolin ist ein neues MRSA-wirksames Cephalosporin, welches seit Oktober 2012 in Deutschland verfügbar ist. Im Rahmen einer Untersuchung zur *In vitro*-Empfindlichkeit von *S. aureus* gegenüber Ceftarolin vor dessen Zulassung untersuchte das NRZ eine für die deutsche *S. aureus*- und MRSA-Population repräsentative Stichprobe von 160 klinischen Isolaten mittels Agardiffusion, Bouillon-Mikrodilution und Etest® (EUCAST-Breakpoints für Ceftarolin: sensibel ≤ 1 mg/l; resistent > 1 mg/l).¹³ Während sich alle untersuchten MSSA-Isolate, wie erwartet, als empfindlich gegenüber Ceftarolin erwiesen, waren die Ergebnisse innerhalb der MRSA-Population stark abhängig von der klonalen Linie der untersuchten Isolate. Insbesondere Isolate der klonalen Linien ST239 und ST228 fielen durch deutlich erhöhte MHK_{50/90}-Werte (minimale Hemmkonzentration) von 2,5/3,33 mg/l auf. Die MHK_{50/90}-Werte der in Deutschland hochprävalenten MRSA-Linien (ST22, ST225) lagen bei 1/1,5 mg/l. Damit wies ein Teil dieser Isolate MHK-Werte im Bereich des aktuellen EUCAST-Breakpoints für Ceftarolin auf, was eine endgültige Beurteilung als sensibel bzw. resistent erschwerte. Vor allem für Ceftarolin-resistente Isolate zeigten sich beim Vergleich der verschiedenen Methoden zur Empfindlichkeitsbestimmung deutliche Unterschiede, d.h., nur in wenigen Fällen wurden resistente Isolate durch den Etest® angezeigt. Daten weiterer internationaler Studien bestätigen diese Beobachtungen und beschreiben die Ceftarolin-Resistenztestung ebenfalls als aktuelle diagnostische Herausforderung.^{14,15}

Auftreten und Verbreitung von Communityassoziierten (CA)-MRSA in Deutschland

CA-MRSA treten in der Bevölkerung außerhalb von Krankenhäusern und unabhängig von den mit HA-MRSA assoziierten Risikofaktoren auf. Das klinische Bild von CA-MRSA-Infektionen manifestiert sich meistens als lokal begrenzte Haut-Weichgewebeeinfektion, oft als rezidivierende Abszesse oder Furunkulose. Seltener, allerdings mit einer hohen Letalität verbunden, treten lebensbedrohliche Krankheitsbilder auf wie die nekrotisierende Pneumonie oder nekrotisierende Faszitis.

Tab. 4.1.2.3: Häufigkeit der im Rahmen von Infektionen aufgetretenen klonalen Linien von CA-MRSA in den Jahren 2013/2014

Klonale Linie	2013 (n)	2014 (n)	<i>spa</i> -Typen	lukPV-positiv (n)	Herkunft der Patienten bzw. Reiseanamnese (n = Fälle)
CC1	21	12	t127, t174, t321, t386, t5100	17/33	Libyen (2), Kroatien (1), Rumänien (1)
CC5	19	55	t002, t010, t045, t105, t315, t548, t653, t856, t954, t1062, t2069, t2646, t3235, t14207	46/51	Libyen (12), Syrien (2), Saudi-Arabien (1)
CC8	49	46	t008, t024, t121, t190, t304, t334, t363, t617, t1578, t11985	87/95	VAE (1), Kuwait (1), Venezuela (1), USA (3), UK (1), Ungarn (1)
CC22	20	27	t005, t016, t223, t309, t449, t566, t852, t891, t2336, t4573, t5047, t13545	35/47	Libyen (1), Kuwait (1), Rumänien (1)
CC30	13	32	t017, t018, t019, t021, t138, t318, t665, t685, t5447, t6278, t12633	40/45	Türkei (1)
ST59	12	20	t216, t437, t2365	27/32	Polen (1), Thailand (1)
ST72	2	1	t324, t791	2/3	–
CC80	34	39	t044, t131, t376, t4955, t1200, t1247, t1759	72/73	Ägypten (2), Libyen (2), Kuwait (1)
ST88	9	15	t186, t690, t692, t786, t1814, t4015, t4045, t4158, t5041, t12154, t13831	22/24	Kenia (2), Somalia (2), Ägypten (1), China (1)
ST97	1	13	t267, t359, t426, t2112	0/14	Libyen (1), Kuwait (1)
ST121	1	4	t159, t272, t314, t4169	2/5	–
ST152	9	5	t355, t4272, t4690, t4741, NT	10/14	–
ST188	2	1	t189	0/3	Saudi-Arabien (1)
ST239	–	4	t037	0/4	Libyen (4)
ST398	29	21	t011, t034, t899, t1451, t2011	2/50	–
ST772	5	10	t345, t657, t2085, t8882	15/15	Pakistan (1)

Das NRZ erhielt in 2013/2014 die meisten CA-MRSA aus tiefgehenden Haut-Weichgewebeeinfektionen (Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Wundinfektionen). Am häufigsten waren CA-MRSA der klonalen Linien CC5, CC8, CC80 und CC30 (Tab. 4.1.2.3). Familiäre Cluster von CA-MRSA traten gelegentlich auf. Erstmals konnten in 2013 auch Transmissionsketten von CA-MRSA in Krankenhäusern detektiert werden. Dabei handelte es sich bei drei Patienten einer chirurgischen Station um Abszesse mit einem CA-MRSA ST22, bei einem weiteren Patienten wurde dieser Stamm im Trachealsekret nachgewiesen. Das Personalscreening ergab zwei mit diesem Klon besiedelte Mitarbeiter. Auf einer Neonatologie wurde bei drei Müttern und zwei Neugeborenen eine Besiedlung mit CA-MRSA ST8 nachgewiesen. Ein räumlicher und zeitlicher Zusammenhang war bei allen fünf Fällen gegeben. Das Personalscreening ergab zwei Personen, die ebenfalls Träger dieses Klonen waren.

CA-MRSA werden nach wie vor hauptsächlich im familiären Umfeld betroffener Patienten verbreitet und häufig bei Aufenthalten in Endemiegebieten erworben. In einigen Fällen konnte die Vermutung eines Imports des Stammes aus den Ländern, in denen diese CA-MRSA zuerst beschrieben wurden bzw. häufiger vorkommen, bestätigt werden. Auffällig war ein Eintrag von MRSA bei Patienten, die als Flüchtlinge nach Deutschland kamen und zum Teil direkt in deutschen Kliniken medizinisch versorgt wurden.¹⁶

Auch wenn wir aktuell in unseren Daten keine signifikante Zunahme bzw. Verbreitung bestimmter CA-MRSA-Klone in Deutschland sehen, so ist das Erfassen dieser Stämme und deren molekulare Typisierung essenziell, um frühzeitig Trends erkennen zu können.^{17,18}

Auftreten und Verbreitung von Livestockassoziierten (LA)-MRSA in Deutschland

LA-MRSA CC398 treten verstärkt als nasale Besiedler und Infektionserreger bei Menschen in Regionen mit hoher Nutztierdichte auf^{19,20}, was wir auch im Rahmen der Einsendungen an das NRZ bestätigen können. Unter allen eingesandten MRSA aus dem gesamten Bundesgebiet betrug der Anteil von CC398 in 2013 und 2014 3,4%. LA-MRSA können Haut- und Weichgewebeeinfektionen verursachen; ausgehend von einer nasalen Besiedlung können auch nosokomiale Infektionen auftreten.

Die molekulare Typisierung von Bakteriämie-assoziierten MRSA aus Krankenhäusern in ganz Nordrhein-Westfalen (2011–2013,

1.952 MRSA) ergab einen Anteil von MRSA CC398 von 1,7%. Regionale Cluster von LA-MRSA korrelierten dabei mit Gebieten, die durch eine hohe Dichte an Schweinemastanlagen charakterisiert waren.¹² Allerdings können speziell in diesen ländlichen Regionen in ca. 20–38% der Fälle von MRSA CC398 beim Menschen keine Risikofaktoren nachgewiesen werden, die den Erwerb in der Landwirtschaft vermuten lassen, was auf andere Transmissionswege hinweist. Verglichen mit klassischen HA-MRSA zeigen MRSA CC398 geringere Transmissionsraten in Krankenhäusern. Ursächlich dafür könnte sein, dass Patienten, die mit MRSA CC398 besiedelt aufgenommen werden, jünger sind, eine kürzere Liegedauer haben und seltener intensivstationär versorgt werden müssen als Patienten mit HA-MRSA.¹⁹ Aktuelle Publikationen zur Virulenz von MRSA CC398 zeigen deutlich ein human-pathogenes Potenzial und die Fähigkeit, sich, z.B. durch den Erwerb oder Verlust bestimmter Gencluster und Prophagen, an den jeweiligen Wirt zu adaptieren.^{21,22}

Andere *Staphylococcus* spp.

Trends in der Resistenzentwicklung

Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG)

Die Resistenzstudien der PEG erfassen regelmäßig auch Resistenzhäufigkeiten von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS).⁷ Abbildung 4.1.2.4 fasst die Resistenzraten ausgewählter Antibiotika für *S. epidermidis* und *S. haemolyticus* im Rahmen der letzten drei Datenerhebungen zusammen. In 2013 waren 74,5% der *S. epidermidis* und 92,6% der *S. haemolyticus* Oxacillin (Methicillin)-resistent. Die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin lag für *S. haemolyticus* mit 89,5% in 2013 auf einem ähnlichen Niveau wie in 2010; bei *S. epidermidis* ist in diesem Zeitraum ein Rückgang der Resistenzrate zu verzeichnen (2010: 70,5%, 2013: 62,6%). Im Gegensatz zu 2010 wurden in 2013 5% weniger Clindamycin-resistente *S. epidermidis* detektiert. Die Resistenzraten gegenüber Erythromycin zeigen für beide Spezies in allen drei Datenerhebungen kaum Unterschiede. Der Anteil an Gentamicin-resistenten Stämmen zeigte sowohl für *S. haemolyticus* als auch *S. epidermidis* von 2010 auf 2013 kaum Veränderungen. Auffällig ist jedoch in 2013 ein Anstieg der Resistenzrate gegenüber Teicoplanin bei beiden Spezies (*S. epidermidis* 10,8% (2010) auf 35,8% (2013); *S. haemolyticus* 16% (2010) auf 37,9% (2013)). Linezolid- bzw. Vancomycin-resistente Stämme wurden im Rahmen der vorliegenden Studien nicht detektiert.

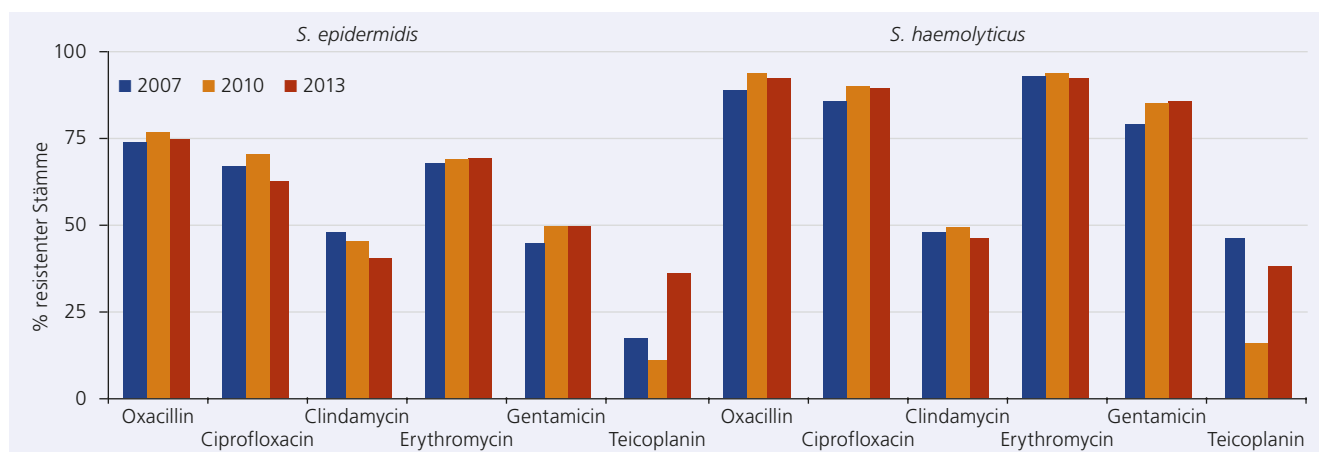


Abb. 4.1.2.4: Resistenzen gegen wichtige Substanzen bei *S. epidermidis* und *S. haemolyticus*; Daten aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (2007–2013)

Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken und Enterokokken

Verglichen mit den Vorjahren erhielt das NRZ in 2013/2014 eine relativ große Anzahl von KNS aus verschiedenen medizinischen Einrichtungen zur Überprüfung ihrer Resistenz gegenüber Linezolid bzw. Daptomycin. Für 122 Isolate konnten wir eine Linezolid-Resistenz bestätigen, bei den meisten Stämmen handelte es sich um multiresistente *S. epidermidis*. Für 37 dieser *S. epidermidis* wurde die Plasmid-gebundene Resistenzdeterminante *cfr* nachgewiesen. Eine Resistenz gegen Daptomycin bestätigte sich bei 35 KNS-Isolaten. Ein Anstieg an Linezolid- bzw. Daptomycin-resistenten KNS zeichnet sich in anderen, „klassischen“ Surveillance-Systemen nicht ab (ARS, PEG-Resistenzstudie).

Neben der Resistenzbestätigung gab es auch vermehrt Anfragen zur molekularen Typisierung Linezolid-resistenter *S. epidermidis* aus Häufungen von Besiedlungen/Infektionen in Krankenhäusern.²³ Diese Stämme wurden mittels MLST und PFGE nach *Sma*I-Makrorestriktion typisiert. Neben dem *cfr*-Gen wurden verschiedene Mutationen in ribosomalen Genen nachgewiesen, die ebenfalls ursächlich für eine Linezolid-Resistenz sein können. In einem Krankenhaus konnte der Antibiotikaverbrauch der betroffenen Station analysiert werden und ergab einen erhöhten Einsatz von Linezolid; fast alle Patienten hatten dabei Linezolid während ihres Aufenthaltes erhalten (NRZ; unpublizierte Daten).

Fazit

Der rückläufige Trend des Anteils von MRSA an *S. aureus*-Infektionen setzt sich in 2013/2014 fort. In den Krankenhäusern sind MRSA-Epidemiestämme der klonalen Linien ST225 und ST22 vorherrschend; auch bei MRSA im niedergelassenen Bereich haben diese Klone als sog. healthcare associated community-onset (HCA-) MRSA einen großen Anteil.

Das Auftreten und die Verbreitung von CA-MRSA-Klonen bedürfen, auch angesichts der aktuell intensiven medizinischen Versorgung von Flüchtlingen aus verschiedenen Krisenregionen in Deutschland, erhöhter Aufmerksamkeit.

Der breitere Einsatz von Reserveantibiotika erfordert eine Erfassung und Charakterisierung noch seltener Resistenzen gegen Reserveantibiotika (sowohl bei *S. aureus* als auch bei KNS), die in klassischen Surveillance-Untersuchungen nicht bzw. erst später auffällig werden. Aktuell gilt dies speziell für Linezolid-resistente Stämme, da der Ablauf des Patentes für Linezolid in 2016 und die damit zu erwartende Kostenreduktion sehr wahrscheinlich mit einem zunehmenden Verbrauch einhergehen wird.

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

- Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill* 2010;15:19688.
- Morgan M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1181-7.
- Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, et al. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:761-7.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2015.
- Robert Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2014. Berlin, 2015.
- Meyer E, Schroder C, Gastmeier P, Geffers C. The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:331-6.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antinfectives Intelligence*, Rheinbach 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antinfectives Intelligence*, Rheinbach 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- 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.
- Grundmann H, Schouls LM, Aanensen DM, Pluister GN, et al. The dynamic changes of dominant clones of *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in the European region: results of a second structured survey. *Euro Surveill* 2014;19.
- Strommenger B, Bräulke 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.
- Cuny C, Layer F, Werner G, Harmsen D, et al. State-wide surveillance of antibiotic resistance patterns and spa types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures in North Rhine-Westphalia, 2011-2013. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:750-7.
- Strommenger B, Layer F, Klare I, Werner G. Pre-Use Susceptibility to Ceftazolin in Clinical *Staphylococcus aureus* Isolates from Germany: Is There a Non-Susceptible Pool to be Selected? *PLoS One* 2015;10:e0125864.
- Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, James D, et al. Susceptibility testing challenges with ceftaroline, MRSA and a 1 mg/L breakpoint. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3259-66.
- Lahiri SD, McLaughlin RE, Whiteaker JD, Ambler JE, et al. Molecular characterization of MRSA isolates bracketing the current EUCAST ceftaroline-susceptible breakpoint for *Staphylococcus aureus*: the role of PBP2a in the activity of ceftaroline. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2488-98.
- Leistner R, Denkel L, Gastmeier P, Werner G, et al. Prevalence of MRSA and Gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemases in patients from Northern Africa at a German hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70:3161-4.
- Glasner C, Pluister G, Westh H, Arends JP, et al. *Staphylococcus aureus* spa type t437: identification of the most dominant community-associated clone from Asia across Europe. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:163e1-8.
- Nurjadi D, Friedrich-Janicke B, Schäfer J, Van Genderen PJ, et al. Skin and soft tissue infections in intercontinental travellers and the import of multi-resistant *Staphylococcus aureus* to Europe. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:567e1-10.
- Köck R, Ballhausen B, Bischoff M, Cuny C, et al. The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2014;127:384-98.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012-Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2014.
- Ballhausen B, Jung P, Kriegeskorte A, Makgohlho PE, et al. LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes. *Int J Med Microbiol* 2014;304:777-86.
- Cuny C, Abdelbary M, Layer F, Werner G, et al. Prevalence of the immune evasion gene cluster in *Staphylococcus aureus* CC398. *Vet Microbiol* 2015;177:219-23.
- Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, et al. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two *cfr*-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1630-8.

4.1.3 Enterokokken

Enterokokken sind Gram-positive, Katalase-negative Bakterien, die als Besiedler des Intestinaltraktes zur normalen Darmflora von Mensch und Tier gehören. Sie können aber auch zum Teil schwere Infektionen hervorrufen: Harnwegsinfektion, Wundinfektion (besonders im Abdominalbereich; oft polymikrobiell), Sepsis und Endokarditis. In der Vaginalflora und in den Gallenwegen treten Enterokokken gelegentlich, im Oropharynx jedoch selten auf. Früh- und Neugeborene, ältere Personen sowie Patienten mit einem Grundleiden und/oder Immunsuppression können besonders von Enterokokkeninfektionen betroffen sein. Durch den medizinischen Fortschritt und bessere Lebensbedingungen gibt es gerade in den hochentwickelten Ländern immer mehr ältere Menschen (oft multimorbide Patienten). Dies führt zu einer steigenden Zahl von Risikopatienten für Enterokokkeninfektionen.

Innerhalb der durch Bakterien verursachten Krankenhausinfektionen (nosokomialen Infektionen) sind Enterokokken die zweit- bis dritthäufigste Erregergruppe. Jedoch haben von den derzeit bekannten über 50 Enterokokkenspezies nach wie vor *Enterococcus (E.) faecalis* und *E. faecium* die größte klinische Bedeutung: *E. faecalis* ist in 60–95%, *E. faecium* in 5–40% der durch Enterokokken verursachten Infektionen zu finden. Allerdings ist der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* in den letzten Jahren stetig gestiegen. So war auch in den bisher sechs von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) durchgeführten Antibiotikaresistenz-Studien ein Ansteigen des Anteils der *E.-faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokken-Stämme) festzustellen: 9,3% (1998) → 15,7% (2001) → 24,4% (2004) → 33,9% (2007) → 41,4% (2010) → 43,0 % (2013).¹

Die Häufigkeiten des Auftretens dieser beiden wichtigsten Enterokokkenarten im Krankenhaus können beeinflusst werden durch a) Art des Krankenhauses und seiner Abteilungen, b) Patientengut (steigende Zahl von vorrangig betroffenen älteren und/oder immunsupprimierten Patienten), c) Antibiotika-Selektionsdruck im Krankenhaus bzw. in den jeweiligen klinischen Disziplinen, d) Mängel bei Umsetzung der Hygienemaßnahmen im Falle des Auftretens multiresistenter Bakterienstämme, z.B. Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE, vor allem bei *E. faecium*).

Vorherige Behandlungen mit Antibiotika mit einer „Enterokokkenlücke“ (d.h. Präparate, die bei Enterokokken aufgrund ihrer natürlichen Resistenzen nicht wirken, beispielsweise alle Cephalosporine) können zu Besiedlungen, ggf. auch Infektionen der Patienten durch Enterokokken (inklusive VRE) beitragen. Längere Krankenhausaufenthalte mit vielgestaltigen antibakteriellen Chemotherapien, schwere Grunderkrankungen sowie intraabdominal- oder Herz/Thorax-chirurgische Eingriffe gelten ebenfalls als Risikofaktoren für Enterokokken-/VRE-Infektionen. Weiterhin werden die Aufenthalte von Patienten in spezifischen Krankenhauseinheiten (Innere Medizin, chirurgische Abteilungen mit oder ohne Intensivstationen, Transplantationseinheiten, Hämatologie/Onkologie, Urologie/Nephrologie, Neonatologie) als Risikofaktoren für Enterokokken-/VRE-Besiedlungen oder -Infektionen angesehen.

Trends in der Resistenzentwicklung

Enterokokken zeichnen sich durch zahlreiche natürliche (intrinsische) und erworbene Antibiotikaresistenzen aus.

Natürliche Resistenzen: Enterokokken sind von Natur aus resistent gegen *alle* Cephalosporine (1. bis 4. Generation), semisynthetische Penicilline (z.B. Oxacillin), Monobactame, Aminoglycoside (Low-level-Resistenztyp), Lincosamide (zumeist), Polymyxine, Streptogramine (Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecalis*, nicht aber bei *E. faecium*) sowie *E. gallinarum* und *E. casseliflavus* gegen Vancomycin (Low-level-Resistenztyp).

Erworbene Resistenzen: Enterokokken können verschiedene erworbene Resistenzen besitzen, z.B. gegen Ampicillin (besonders in *E. faecium*), Makrolide, Tetracycline, Aminoglycoside (High-level-Resistenz), Chloramphenicol, Fluorchinolone, Glycopeptide (besonders *E. faecium*), Streptogramine (z.B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecium*), Oxazolidinone (Linezolid) und Glycylcycline (Tigecyclin). Gegen die beiden letztgenannten Reserveantibiotika treten allerdings bisher noch relativ selten Resistenzen bei Enterokokken auf (siehe unten).^{2,3}

E. faecium gilt als das Reservoir der *vanA*- bzw. *vanB*-bedingten Glycopeptid-Resistenz. In den Kliniken verschiedener europäischer Länder wurde seit Mitte 2003 / Anfang 2004 ein häufigeres Vorkommen von VRE beobachtet. Das Auftreten von Ausbrüchen von Infektionen mit diesen multiresistenten Erregern ist weiterhin von großem Interesse. Das gehäufte Auftreten Ampicillin/Vancomycin-resistenter *vanA*- oder *vanB*-positiver *E.-faecium*-Stämme in deutschen Kliniken konnte durch Genotypisierung dieser VRE-Isolate mittels *Sma*I-Makrorestriktionsanalyse (MRA) untermauert werden.

Im Hospitalmilieu können sich diese Krankenhaus-assoziierten und teilweise mit Virulenzmarkern (*esp* und/oder *hyl* als Marker für Enterococcal surface protein bzw. putative Hyaluronidase) versehenen Erreger effizient ausbreiten.^{4–6} Die mittels PCR nachweisbare Insertionssequenz *IS16* ist ein geeigneter Marker zur Erkennung Hospital-assoziiierter(HA)-*E.-faecium*-Isolate⁷; zusätzliche Eigenschaften dieser Isolate sind ihre Ampicillin-Resistenz und Hochresistenz gegen Fluorchinolone (MHK von Ciprofloxacin > 16 mg/l).⁸ HA-*E.-faecium*-Stämme werden klinisch meist erst nach dem Erwerb von Glycopeptid-Resistenz-Determinanten (*vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster) erkannt, sind jedoch als Glycopeptid-empfindliche Vorläuferstämme bereits häufig vorhanden. Solche Stämme sind zur klonalen Verbreitung zwischen den Krankenhäusern fähig, z.B. nach Patientenverlegungen. Bedingt durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters können innerhalb eines Klinikums auch verschiedene Klone dieser multiresistenten *E. faecium* existieren.

PEG-Resistenzstudien

Die Daten der in den Jahren 1990 sowie von 1995 bis 2013 im Dreijahresrhythmus durchgeführten Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. zeigen, dass bei Enterokokken in den vergangenen 20 Jahren steigende Resistenzhäufigkeiten gegen einige Antibiotika auftraten.¹

Dies betraf bei *E. faecalis* insbesondere die Antibiotika Doxycyclin, Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin (letzteres erst seit 2001 in PEG-Studien erfasst). Die Schwankungen in den Doxycyclin-Resistenzhäufigkeiten sind auch durch unterschiedliche klinische Grenzwerte der betreffenden Resistenzbestimmungsstandards begründet, die bei den Auswertungen der MHK-Werte herangezogen wurden. In den Jahren 2004 und

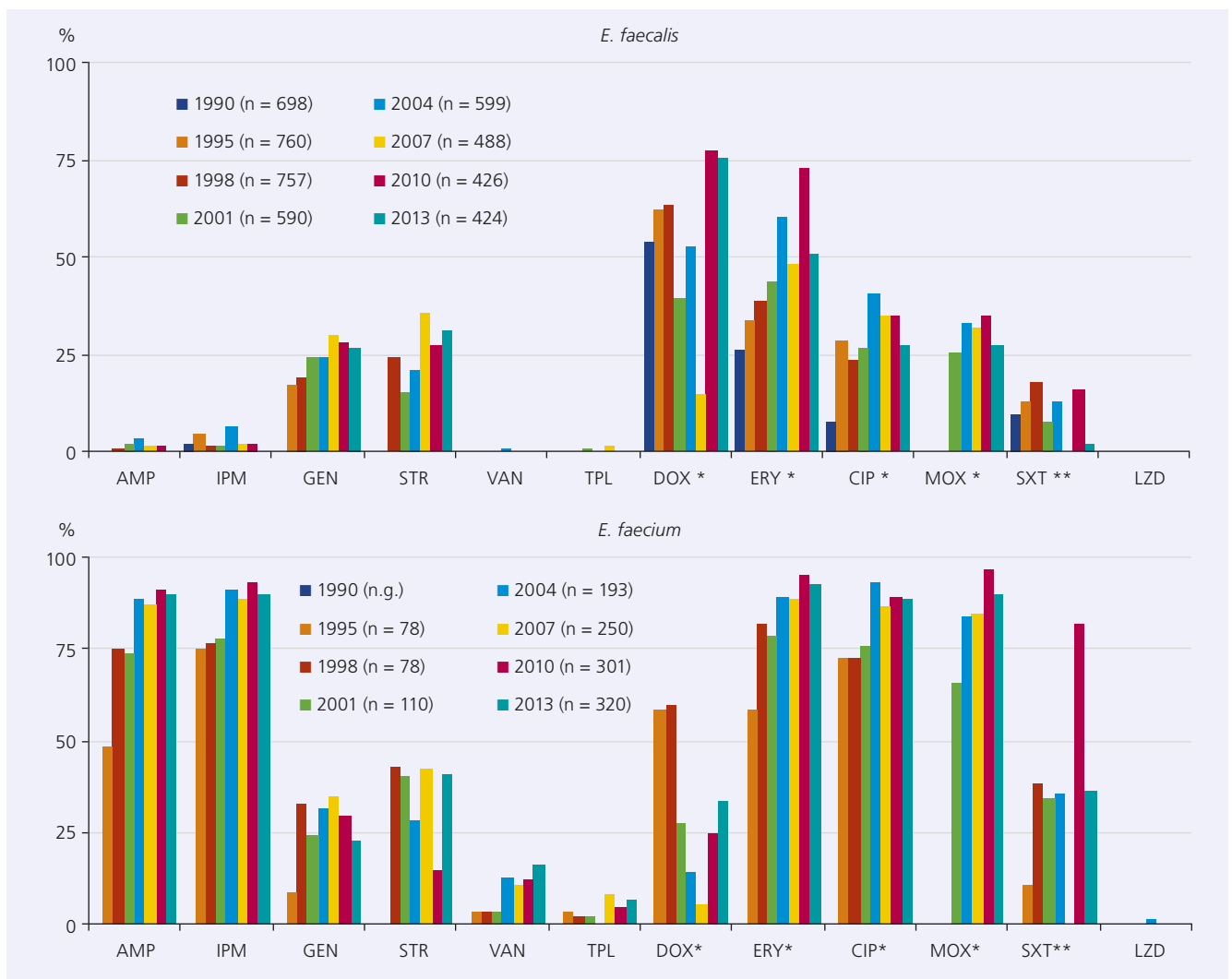


Abb. 4.1.3.1: Resistenzhäufigkeiten (%) von *E. faecalis* und *E. faecium* aus deutschen Kliniken zwischen 1990 (bzw. 1995) und 2013 gegen ausgewählte antimikrobielle Chemotherapeutika (Quelle: PEG-Resistenzstudien 1990 bis 2013)¹

n.g., nicht getestet; n, Anzahl der jeweils getesteten Enterokokken-Isolate; AMP, Ampicillin; IPM, Imipenem; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); STR, Streptomycin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; DOX, Doxycyclin; ERY, Erythromycin; CIP, Ciprofloxacin; MOX, Moxifloxacin; SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (nur zu epidemiologischen Zwecken getestet); LZD, Linezolid. *Die Resistenzraten der PEG-Studie 2007 für die mit einem Sternchen markierten Antibiotika wurden wegen der Vergleichbarkeit mit den älteren Daten auf Basis der MHK-Grenzwerte von 2004 (DIN) berechnet. * Bei den mit einem Sternchen markierten Antibiotika basieren die 2010er- und 2013er-Resistenzraten auf den bei EUCAST angegebenen ECOFF-Werten des Wildtyps ($WT \leq x \text{ mg/l}$) einer Spezies gegen das entsprechende Antibiotikum, da für diese Antibiotika für 2010 und 2013 keine klinischen Grenzwerte bei EUCAST existierten. ** In der PEG-Studie 2007 waren für SXT keine Daten angegeben.

2007 basierten sie auf MHK-Grenzwerten von DIN^{9,10}, in 2010 und 2013 auf dem vom EUCAST angegebenen epidemiologischen cut-off (ECOFF)-Wert für Doxycyclin¹¹, da bei EUCAST keine klinischen MHK-Grenzwerte für Doxycyclin und einige andere Antibiotika angegeben sind. Antibiotika, für die bei EUCAST klinische Grenzwerte existierten, wurden in der Resistenzstudie 2010 und 2013 auch nach diesen ausgewertet.¹² Bei *E. faecalis* lagen 2007 die Raten der Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenzen jeweils bei 30% bzw. 36%, sind aber in den Jahren danach leicht rückläufig. Nach wie vor traten bei dieser Spezies kaum Ampicillin-, Imipenem-, Glycopeptid- und Linezolid-resistente Isolate im gesamten Beobachtungszeitraum auf (Abb. 4.1.3.1).

Bei *E. faecium* hingegen kam es zu einer deutlichen Steigerung der Ampicillin-Resistenzrate zwischen 1995 (49%) und 2010 und 2013 (jeweils über 90%). Parallel stieg auch die Rate der Vancomycin-Resistenz in diesem Zeitraum (1995: 3,8%; 1998: 3,8%; 2001: 3,6%; 2004: 13,5%; 2007: 11,1%; 2010: 12,6%; 2013: 16,6%). Die Resistenzraten für Teicoplanin lagen 2010 und 2013 bei 5,0% bzw. 7,5%. Somit traten 2013 gegenüber 2010

deutliche Steigerungen der Vancomycin- und leichte Erhöhungen der Teicoplanin-Resistenzhäufigkeiten auf. Dies deutet auf ein vermehrtes Auftreten *vanB*-positiver (d.h. Vancomycin-resistenter, aber Teicoplanin-sensibler) *E.-faecium*-Stämme hin. Das häufigere Auftreten von VRE insgesamt ist offensichtlich mit der Verbreitung der oben beschriebenen Ampicillin-resistenten und CIP-hochresistenten *vanA*- oder *vanB*-tragenden HA-*E.-faecium*-Stämme ab Mitte 2003 verbunden. Bei Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin wurden ebenfalls weitere Steigerungen der hohen Resistenzraten in *E. faecium* beobachtet, wobei auch in 2010 und 2013 (wie oben bei *E. faecalis*) aufgrund fehlender klinischer MHK-Grenzwerte die bei EUCAST angegebenen ECOFF-Werte zur Bestimmung der Resistenzraten dieser drei Antibiotika angewandt wurden. Die Häufigkeiten der Doxycyclin-Resistenz in *E. faecium* sanken (ähnlich wie bei *E. faecalis*) drastisch: von 59,0% und 60,3% in 1990 bzw. 1995 auf 14,5% in 2004; für 2007 auf ca. 6%, allerdings unter Zugrundelegung der MHK-Breakpoints des DIN von 2004. Bei der Auswertung der 2010er und 2013er PEG-Daten wurde bei *E. faecium* bezüglich Doxycyclin wegen fehlender klinischer EUCAST-MHK-Breakpoints

der ECOFF-Wert herangezogen; danach liegen Resistenzraten von 25,6% (2010) bzw. 34,1% (2013) vor.

Linezolid-resistente Enterokokken waren nur in den PEG-Studien von 2004 und 2013 zu finden, wenn auch selten: 2004 waren es 0,3% der 426 *E. faecalis*- und 1,6% der 301 *E. faecium*-Isolate, 2013 bei *E. faecalis* (n = 424) 0,0% bzw. bei *E. faecium* (n = 320) 0,3% der getesteten Isolate.

Als Ergänzung zu den oben abgebildeten Einzelresistenzen von *E. faecalis* und *E. faecium* gegen wichtige Antibiotika werden seit dem GERMAP-Bericht 2010 auch Resistenzmuster übertragbarer Multiresistenzen bei Enterokokken für die in den PEG-Studien 1998 bis 2013 getesteten Antibiotika Ampicillin, Gentamicin (Hochresistenz), Streptomycin (Hochresistenz), Vancomycin und Teicoplanin angegeben (Abb. 4.1.3.2). Diese Daten zeigen, dass auch in 2013: a) ein hoher Anteil (63%) der *E.-faecalis*-Isolate noch Empfindlichkeiten gegen diese in den PEG-Studien getesteten klinisch bedeutsamen Antibiotika aufweist, b) Multiresistenzen (unter Beteiligung von bis zu 5 Antibiotika) vor allem bei *E. faecium* verbreitet sind und c) es bei *E. faecium* innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu einem Anstieg der Ampicillin-Resistenz (Gesamtresistenzrate, zusammengesetzt aus Ampicillin-Resistenz allein und gekoppelt mit anderen Antibiotika) von 75,6% auf über 90% kam. Weiterhin haben die Multiresistenzmuster bei *E. faecium* im Laufe dieses Zeitraumes 1998–2013 deutlich an Vielfalt zugenommen und gleichzeitig sank der Anteil der sensiblen *E.-faecium*-Isolate von 15,4% in 1998 auf 7,5% in 2013 (Abb. 4.1.3.2, untere Reihe). Auch bei *E. faecalis* haben die Häufigkeiten von Multiresistenzen in dieser Zeitspanne (wenngleich in geringerem Umfang) zugenommen, sodass sich der Anteil der sensiblen Isolate von 65,9% in 1998 auf 52,7% in 2007 verringerte, allerdings mit 62,5% in 2013 wieder etwas anstieg. Die Ampicillin-Gesamtresistenzrate ist bei *E. faecalis* immer noch sehr

gering, sie lag in den sechs ausgewerteten PEG-Studien zwischen 0,0% und 3,3% (Abb. 4.1.3.2 [obere Reihe]).

ARS

Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland (ARS) ist eine Überwachung der Antibiotika-Resistenzen klinisch relevanter bakterieller Erreger, die nicht nur die stationäre Krankenversorgung, sondern auch die ambulante Versorgung abdeckt. Damit wird eine Erfassung der in klinisch-mikrobiologischen Laboratorien und Arztpraxen anfallenden Resistenzdaten medizinisch bedeutsamer Bakterien in Deutschland ermöglicht (Einzelheiten unter: <https://ars.rki.de>).¹³ Auf Anfrage lassen sich derzeit mit dem ARS-System Multiresistenzen erfassen, für die Zukunft ist dies auch online geplant.

In Abb. 4.1.3.3 sind die jährlichen Antibiotika-Resistenzdaten von ARS der Jahre 2008 bis 2014 für *E. faecalis* und *E. faecium* aus dem stationären Versorgungsbereich (hier: Blutkulturen) und aus dem ambulanten Versorgungsbereich dargestellt.¹³ Es zeigten sich bei nahezu allen getesteten Antibiotika erwartungsgemäß deutliche Unterschiede in den Resistenzhäufigkeiten innerhalb der jeweiligen Enterokokkenspezies zwischen den Isolatenaus Blutkulturen und jenen aus dem ambulanten Versorgungsbereich in den Jahren 2008 bis 2014.

Bei *E. faecalis* aus Blutkulturen gingen die Resistenzhäufigkeiten (Hochresistenzen) gegen die Aminoglycoside Gentamicin und Streptomycin seit 2010 von über 50% auf ca. 35% in 2014 zurück, ein Rückgang der Resistenzraten dieser Antibiotika war bei Isolatenaus dem ambulanten Bereich auf niedrigerem Niveau ebenfalls festzustellen. Im Vergleich zu ambulanten *E.-faecalis*-Isolaten lagen bei den Blutkulturisolaten dieser Spezies deutlich höhere Resistenzraten gegen Levofloxacin und Moxifloxacin vor.

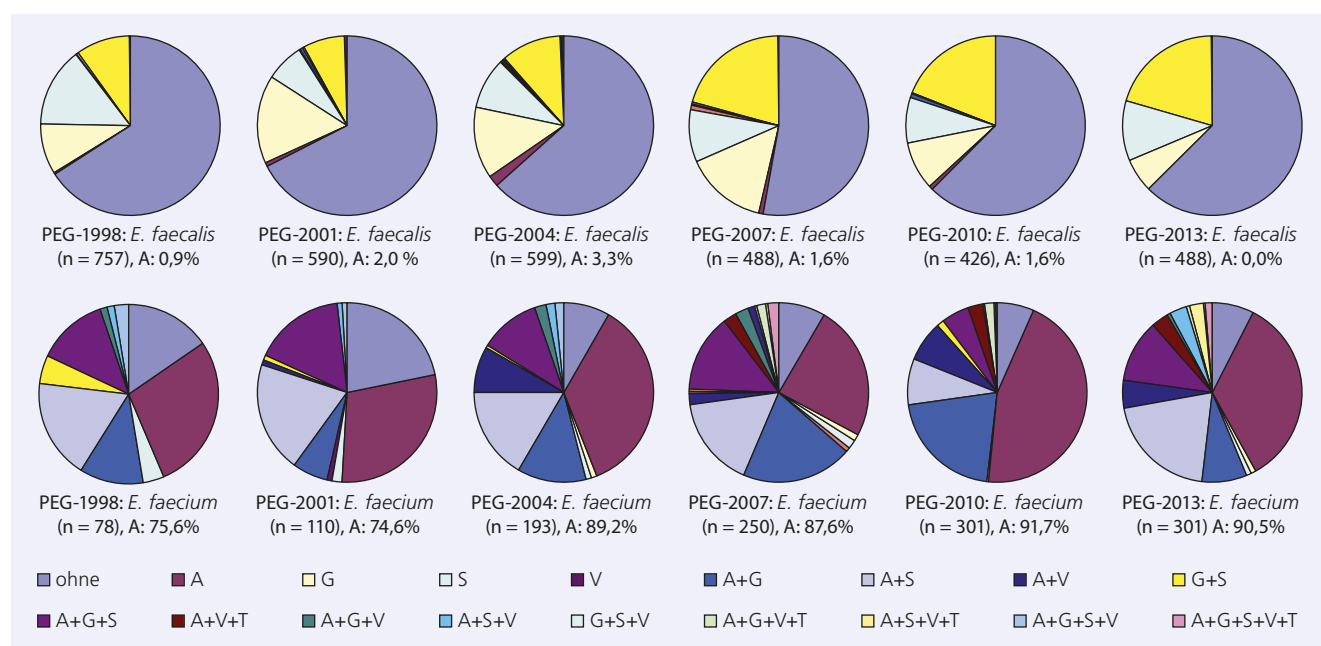


Abb. 4.1.3.2: Einzel- und Multiresistenzhäufigkeiten gegen verschiedene, therapeutisch relevante Antibiotika bei Isolaten von *E. faecalis* (obere Reihe) bzw. *E. faecium* (untere Reihe) aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) der Jahre 1998, 2001, 2004, 2007, 2010 und 2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudien 1990 bis 2013)¹

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

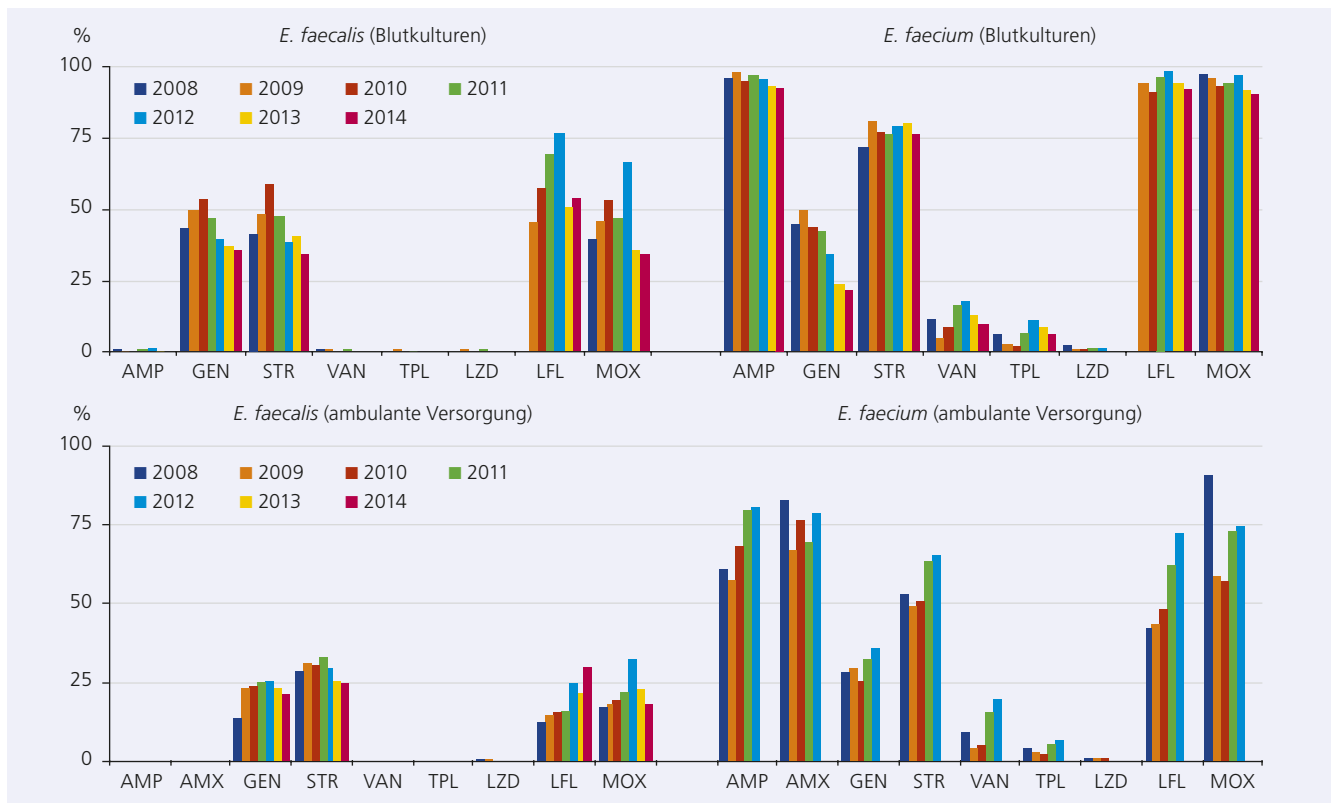


Abb. 4.1.3.3: Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* und *E. faecium* aus dem stationären Versorgungsbereich (Blutkulturen, oben) und dem ambulanten Versorgungsbereich (unten) in den Jahren 2008 bis 2014 (Quelle: Robert Koch-Institut, ARS, <http://ars.rki.de>)¹³

AMP, Ampicillin; AMX, Amoxicillin; GEN, Gentamicin (Hochresistenz); STR, Streptomycin (Hochresistenz); VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; LZD, Linezolid; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin. Eine Angabe der Anzahlen getesteter Isolate ist bei ARS schwer möglich, da in den einzelnen 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>). Für *E. faecium* aus der ambulanten Versorgung waren 2013 und 2014 bei ARS keine Resistenzraten ausgewiesen, da bei ARS nur die Daten von unter 50 Isolaten vorlagen; 2013 und 2014 sind in ARS für Linezolid keine Resistenzraten bei Enterokokken angegeben (siehe <https://ars.rki.de>).

Die Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* beider Herkunft gegen Ampicillin, Amoxicillin, Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid waren in beiden Versorgungsbereichen zumeist unter 1% (Abb. 4.1.3.3).

Anders sah die Situation bei *E.-faecium*-Isolaten aus Blutkulturen bzw. des ambulanten Bereichs im Zeitraum 2008 bis 2014 aus (rechter Teil von Abb. 4.1.3.3). Bei *E. faecium* aus Blutkulturen traten Resistenzhäufigkeiten gegen Ampicillin bzw. Amoxicillin zwischen 92,4% und 97,7% auf, während bei Isolaten aus der Ambulanz sich die Resistenzraten gegen diese beiden Penicilline zwischen 57,2% und 82,8% in dem genannten Zeitraum bewegten. Für 2013 und 2014 lagen bei ARS keine Resistenzraten für *E. faecium* im ambulanten Bereich vor, da jeweils weniger als 50 Isolate zur Auswertung vorhanden waren. Ein Ansteigen der Resistenzhäufigkeiten (Hochresistenzen) gegen Gentamicin und Streptomycin ließ sich bei *E. faecium* im ambulanten Bereich feststellen, während die Hochresistenzraten gegen Gentamicin bei Blutkultur-Isolaten im Beobachtungszeitraum deutlich sanken. Gegen Levofloxacin und Moxifloxacin waren bei *E. faecium* aus Blutkulturen von 2008 bis 2014 hohe Resistenzraten von über 90% für beide Chinolone dokumentiert, während sich diese Raten bei Isolaten aus dem ambulanten Bereich zumeist zwischen 42% und 74% aufhielten (allerdings lagen für 2013 und 2014 bei ARS keine Resistenzraten vor). Die Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecium*-Isolaten aus Blutkulturen gegen Vancomycin sanken von 17,8% (2012) auf 12,9% (2013) bzw. 9,7% (2014) sowie gegen Teicoplanin von 11,3% (2012) auf 8,5% (2013) bzw. 6,1% (2014). Für den ambulanten Versorgungsbereich können auf-

grund fehlender ARS-Daten für 2013 und 2014 keine aktuelleren Auswertungen der Resistenzraten gegen Vancomycin und Teicoplanin vorgenommen werden. Jedoch deuten die schon recht hohen Resistenzraten gegen Vancomycin von 15,4% (2011) bzw. 19,8% (2012) bzw. Teicoplanin 5,4% (2011) bzw. 6,5% (2012) im ambulanten Bereich an, dass Patienten bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus offensichtlich die VRE-Isolate mit in den ambulanten Bereich nahmen. Gleichzeitig verweisen auch die deutlich höheren Resistenzraten beim Vancomycin gegenüber jenen beim Teicoplanin auf das vermehrte Auftreten *vanB*-positiver Isolate in beiden Bereichen. Bei einer erneuten Aufnahme solcher VRE-tragenden Patienten können diese multiresistenten Erreger wieder mit in das Krankenhaus gebracht werden. Gegen Linezolid besaßen *E.-faecium*-Isolate aus beiden Bereichen folgende Resistenzraten: zwischen 0,2% und 1,1% (Ambulanz) bzw. zwischen 0,9% und 2,6% (Blutkulturen). Deutlich anders sieht die Resistenzsituation gegen Linezolid bei *E.-faecium*-Isolaten aus, die an das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken eingesandt wurden (siehe unten).

SARI

Die Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus Intensivstationen von Krankenhäusern in Deutschland gegen klinisch bedeutsame Antibiotika sind Inhalt des Projektes SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen)¹⁴ und hier für die Jahre 2004 bis 2014 dargestellt (Abb. 4.1.3.4). Diese Daten verweisen – im Gegensatz zu *E. faecalis* – auf die hohen Ampicillin-Resistenzra-

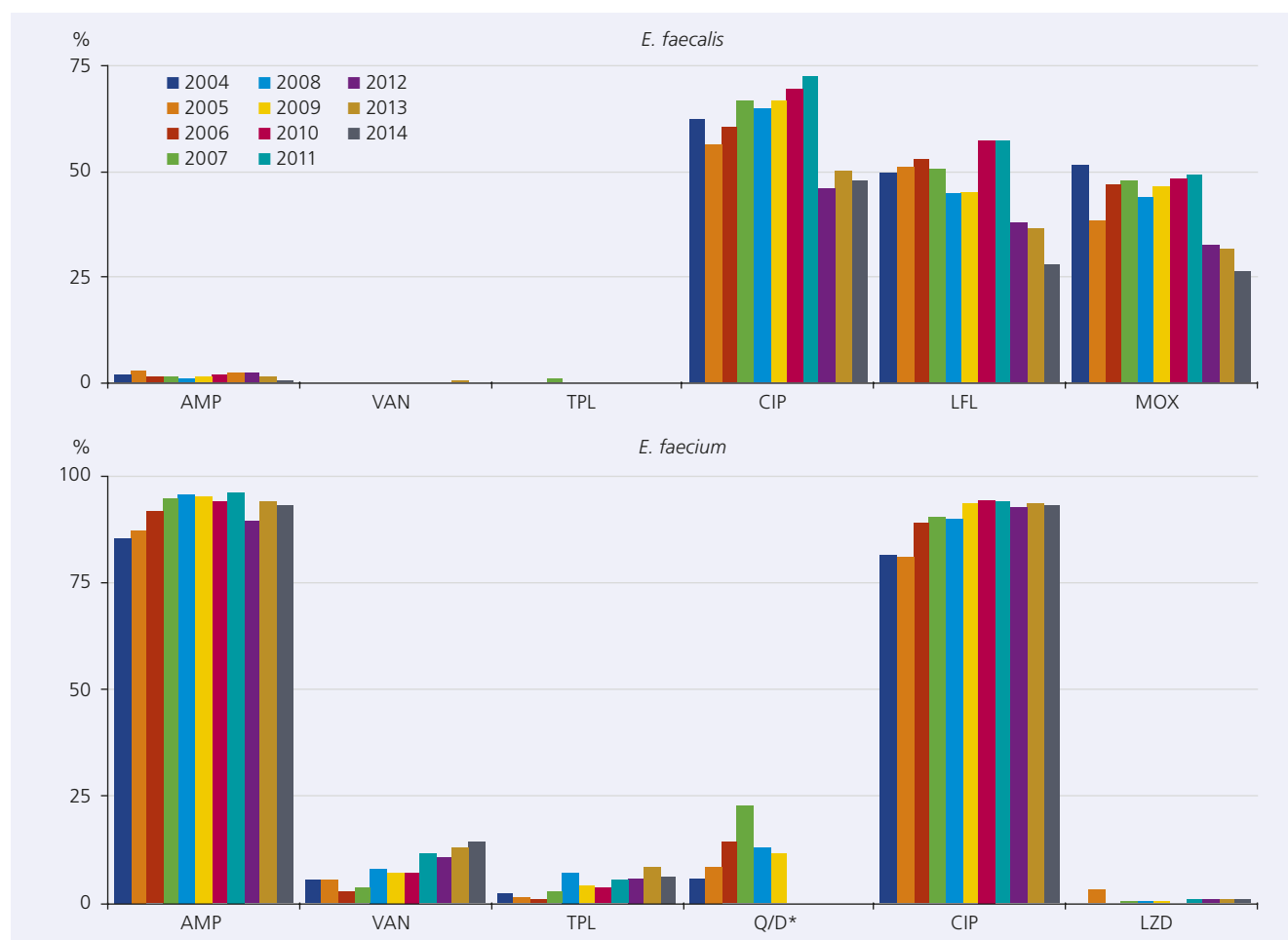


Abb. 4.1.3.4: Resistenzhäufigkeiten von *E. faecalis* (oben) und *E. faecium* (unten) aus Intensivstationen deutscher Krankenhäuser im Rahmen des SARI-Projekts in den Jahren 2004 bis 2014 (Quelle: SARI-Projekt)¹⁴

Von 2004 bis 2014 wurden bei SARI pro Jahr zwischen 1.273 und 2.795 *E.-faecalis*- sowie zwischen 611 und 1.833 *E.-faecium*-Isolate ausgewertet.

AMP, Ampicillin; VAN, Vancomycin; TPL, Teicoplanin; CIP, Ciprofloxacin; LFL, Levofloxacin; MOX, Moxifloxacin; Q/D, Quinupistin/Dalfopristin (* ab 2010 erfolgte keine Testung von Q/D mehr); LZD, Linezolid

ten bei *E. faecium*: Anstieg von 85,2% (2004) über verschiedene Zwischenstufen auf 95,9% (2011) und 92,7% in 2014. Hohe Resistenzhäufigkeiten waren bei *E. faecium* auch gegen Ciprofloxacin zu verzeichnen: Anstiege von 81,5% (2004) auf 94,2% (2010), in 2014: 93,1%. Dagegen fielen bei *E. faecalis* die Resistenzraten gegen Fluorchinolone geringer aus, und ab 2012 war gegenüber den Vorjahren ein deutliches Absinken der Resistenzraten gegen die Fluorchinolone bei *E. faecalis* festzustellen (2014: Ciprofloxacin 47,9%, Levofloxacin 28,1% und Moxifloxacin 26,1%). Die Glycopeptid-Resistenzraten von *E. faecalis* lagen bei $\leq 0,5\%$ für Vancomycin und zumeist $\leq 0,4\%$ für Teicoplanin im Beobachtungszeitraum; bei *E. faecium* waren Anstiege der Resistenzhäufigkeiten für Vancomycin (2013: 12,8%; 2014: 14,3%) und Teicoplanin (2013: 8,3%; 2014: 6,1%) zu beobachten. Die bei SARI für *E. faecium* ermittelten Resistenzen gegen Ampicillin und Ciprofloxacin (sowie bei VRE zusätzlich gegen Glycopeptide) deuten auch bei SARI auf die bereits erwähnte Verbreitung von HA-*E.-faecium*-Stämmen in deutschen Intensivstationen hin. Linezolid-resistente *E.-faecium*-Stämme traten 2013 und 2014 mit einer Häufigkeit von jeweils 1,1% auf (Abb. 4.1.3.4).

EARS-Net (früher EARSS)

Die Resistenzhäufigkeiten von klinisch bedeutsamen invasiven Bakterien gegen relevante Antibiotika werden in den europäischen EARS-Net-Überwachungsstudien (European Antimicrobial

Resistance Surveillance Network¹⁵; früher: EARSS, European Antimicrobial Resistance Surveillance System) erfasst, so u.a. auch jene invasiver *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Stämme von Krankenhauspatienten der beteiligten Länder gegen Aminopenicilline (Ampicillin), Aminoglycoside (Gentamicin-Hochresistenz) und Glycopeptide (Vancomycin).

Entsprechend den EARS-Net-Studien ist bei *E. faecium* von Patienten in deutschen Krankenhäusern eine deutliche Zunahme der Ampicillin-Resistenz zu beobachten, von 78% in 2003 auf 96% in 2005 und 2011 sowie 93% in 2013, wohingegen sich diese bei *E. faecalis* in den letzten Jahren jeweils unter 1% der Isolate bewegte (Tab. 4.1.3.1). Die Gentamicin-Hochresistenz bei *E. faecalis* wurde 2013 mit 39% Häufigkeit notiert; in den Jahren 2003 bis 2012 lagen diese Werte zwischen 29% und 67%. *E. faecium* zeigte in 2013 eine Rate von 27% Gentamicin-hochresistenter Isolate, jedoch mit Schwankungen zwischen 32% und 73% in den Jahren 2003 bis 2012. Als das Reservoir der Glycopeptid-Resistenz (Vancomycin) gilt nach wie vor die Spezies *E. faecium*; auch in EARS-Net waren Anstiege der Resistenzhäufigkeiten seit 2003 (3%) über verschiedene Zwischenstufen auf 16% in 2012 bzw. 15% in 2013 zu beobachten. Bei *E. faecalis* lagen die Vancomycin-Resistenzraten im gesamten Beobachtungszeitraum unter 1% (Tab. 4.1.3.1). Im europäischen Vergleich nehmen die deutschen Kliniken hinsichtlich der Häufigkeiten des Auftretens und der Verbreitung Vancomycin-resistenter *E. faecium* 2013 den

Tab. 4.1.3.1: Häufigkeiten (%) resistenter Enterokokken-Isolate von Patienten in deutschen Krankenhäusern, 2003–2013
(Quelle: ECDC Surveillance Report 2013: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Nov. 2014)¹⁵

Spezies und Antibiotikaklasse	2003 17/347 ^a	2004 22/606 ^a	2005 17/569 ^a	2006 16/529 ^a	2007 12/648 ^a	2008 13/451 ^a	2009 17/952 ^a	2010 16/1.009 ^a	2011 17/1.231 ^a	2012 21/1.499 ^a	2013 22/1.841 ^a
<i>E. faecalis</i>											
Aminopenicillin Rl ^b	7	7	3	3	7	< 1	3	< 1	< 1	< 1	< 1
Gentamicin HR ^c	47	42	34	29	67	39	40	47	41	36	39
Vancomycin R	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<i>E. faecium</i>											
Aminopenicillin Rl ^b	78	93	96	94	95	95	94	94	96	93	93
Gentamicin HR ^c	47	61	52	38	73	35	45	45	42	32	27
Vancomycin R	3	11	10	8	15	6	6	8	11	16	15

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

^c Gentamicin-Hochresistenz (HR)

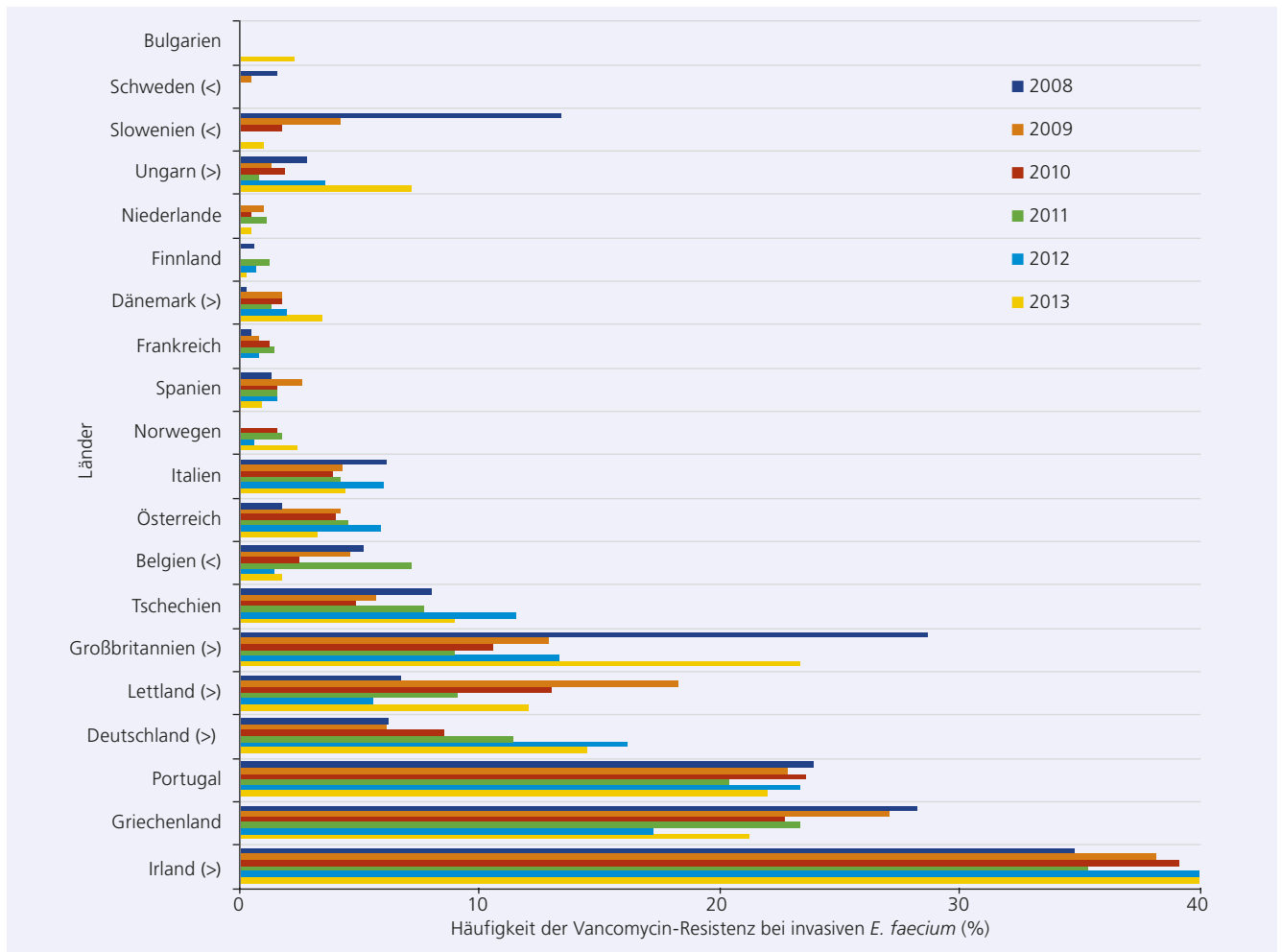


Abb. 4.1.3.5: EU/EEA-Ländervergleich 2008 bis 2013 hinsichtlich der Trends in den Häufigkeiten des Auftretens von Vancomycin-Resistenz bei invasiven *E.-faecium*-Isolaten (Quelle: ECDC Surveillance Report 2013: Antimicrobial resistance surveillance in Europe)¹⁵

Länder, die nicht für alle o.g. Jahre berichteten und Länder, die relevante Resistenzdaten nur für ≤ 19 Isolate/Jahr erstellten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Die Zeichen verweisen auf signifikante Trends (< Abnahme, > Zunahme) in den Gesamtresistenzraten gegen Vancomycin bei invasiven *E. faecium* der in diesen Jahren berichtenden Laboratorien des betreffenden Landes.

4. Platz ein, mit einem in den letzten Jahren ansteigenden Trend (Abb. 4.1.3.5).

Sonstige Daten

Resistenzraten Glycopeptid-resistenter *E. faecium* aus dem Labor Dr. Limbach und Kollegen, Heidelberg

Im Labor Dr. Limbach und Kollegen – Medizinisches Versorgungszentrum (Heidelberg) werden halbjährlich Antibiotikaresistenzen klinisch bedeutsamer Infektionserreger erfasst. Die hier

dargestellten Resistenzraten der Glycopeptide Vancomycin und Teicoplanin bei *E.-faecium*-Isolaten von Patienten aus Krankenhäusern im Einzugsgebiet dieses Labors verweisen auf das starke Ansteigen des Auftretens und der Verbreitung HA-*E.-faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs ab dem 2. Halbjahr 2003 (Abb.4.1.3.6).

Im 1. Halbjahr 2005 waren von den *E.-faecium*-Isolaten 24% Vancomycin- und 14% Teicoplanin-resistent, über verschiedene Zwischenstufen wurden dann im 1. Halbjahr 2012 noch einmal relativ hohe Raten von 22% Vancomycin- und 5% Teicoplanin-

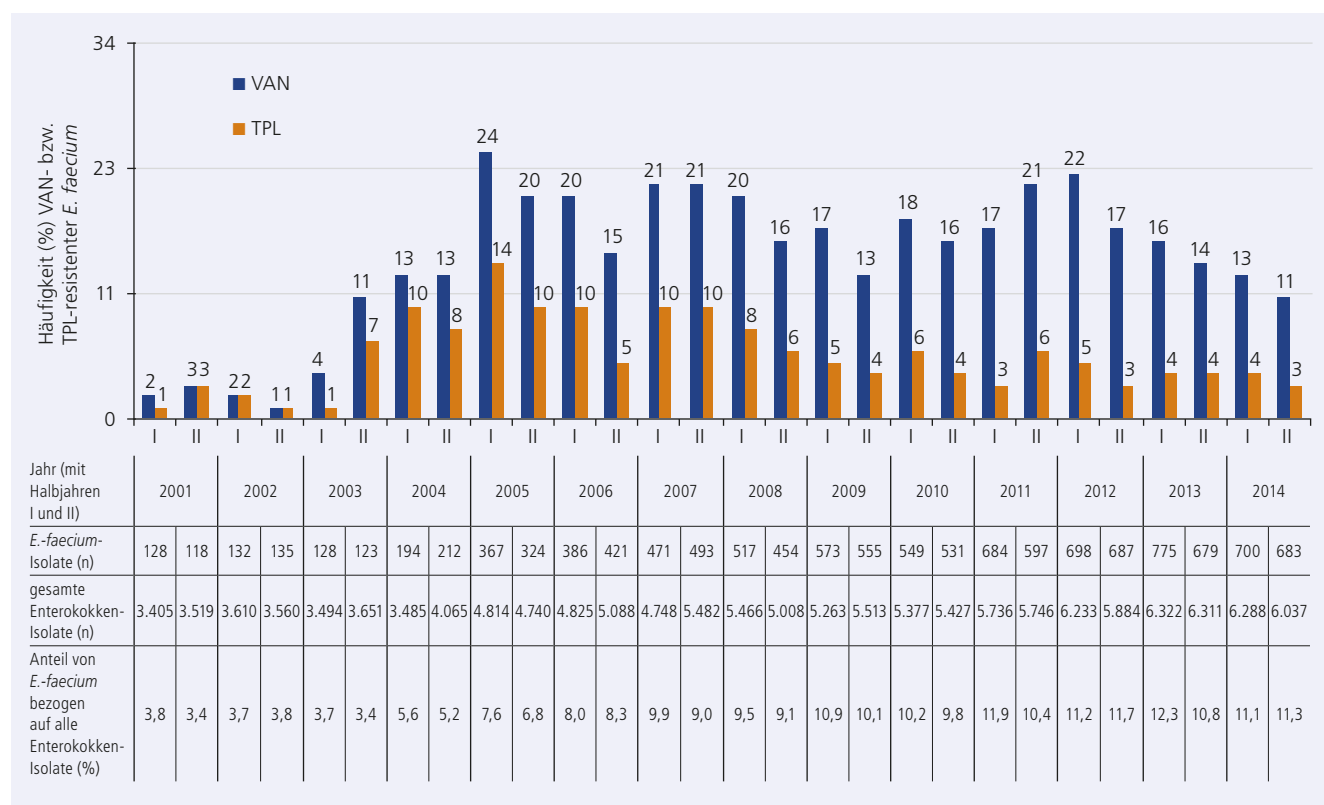


Abb. 4.1.3.6: Häufigkeiten (%) des Auftretens von Vancomycin (VAN)- bzw. Teicoplanin (TPL)-Resistenz bei *E.-faecium*-Isolaten von Patienten aus südwestdeutschen Krankenhäusern im Zeitraum 1. Halbjahr 2001 bis 2. Halbjahr 2014 (Quelle: Labor Dr. Limbach und Kollegen, Heidelberg) – Datenerfassung ohne Screening-Material

Resistenz erreicht. In den Folgejahren gingen die Glycopeptid-Resistenzraten der *E.-faecium*-Isolate schrittweise zurück, sodass im zweiten Halbjahr 2014 noch 11% Vancomycin- bzw. 3% Teicoplanin-resistent waren. Die etwa ab 2009/2010 zu beobachtende deutlich höhere Vancomycin-Resistenzrate im Vergleich zur Teicoplanin-Resistenzhäufigkeit ist ein Hinweis darauf, dass in vielen Kliniken ein verstärktes Auftreten *vanB*-positiver (und damit Teicoplanin-sensibler) *E.-faecium*-Isolate zu beobachten war.

Außerdem ist in Abbildung 4.1.3.6 der steigende Anteil von *E. faecium* an allen Enterokokken-Einsendungen dieses Labors in dem erfassten Zeitraum zu erkennen. Dieser Anteil nahm von 3,8% im 1. Halbjahr 2001 über verschiedene Zwischenstufen auf den bisherigen Höchstwert von 12,3% im 1. Halbjahr 2013 zu und lag im 2. Halbjahr 2014 bei 11,3%.

VRE-/Enterokokken-Einsendungen an das NRZ für Staphylokokken und Enterokokken am RKI Wernigerode

In den Enterokokken-Einsendezahlen an das Robert Koch-Institut Wernigerode (seit Mai 2012 ist dort das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken etabliert) war das zuvor beschriebene, seit 2003/2004 zu beobachtende häufigere Auftreten von VRE (VanA- und VanB-Isolate von *E. faecium*) in deutschen Krankenhäusern ebenfalls zu erkennen. Die *vanB*-positiven *E.-faecium*-Isolate traten in den Enterokokken-Einsendungen der Jahre vor 2003 sehr selten auf, jedoch waren sie – bezogen auf alle an das RKI Wernigerode in beiden Jahren eingesandten Enterokokken-Isolate – in 2011 bereits mit 32,8% und in 2012 mit 40,0% Häufigkeit vertreten. Die 2013 und 2014 eingesandten Vancomycin-resistenten *E.-faecium*-Isolate waren jeweils etwa zur Hälfte *vanA*- bzw. *vanB*-positiv (Abb. 4.1.3.7).

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

Die in den Jahren 2010 bis 2014 an das RKI Wernigerode eingesandten *E.-faecium*-Stämme des VanA- bzw. VanB-Typs wurden auf ihre in vitro-Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika/Chemotherapeutika getestet. Die in der Resistenzbestimmung mittels Mikrobouillondilution ermittelten MHK-Werte der Stämme wurden anhand der entsprechenden klinischen MHK-Grenzwerte von EUCAST ausgewertet. Bei Antibiotika ohne Angabe von klinischen MHK-Grenzwerten in EUCAST wurden die bei EUCAST ebenfalls angegebenen jeweiligen ECOFF-Werte als Basis für die Auswertung herangezogen.

Die in Tab. 4.1.3.2 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die in den Jahren 2010 bis 2014 an das RKI Wernigerode eingesandten *E.-faecium*-Stämme des *vanA*- bzw. *vanB*-Typs zumeist über hohe Resistenzraten gegen die in der Enterokokken-Testpalette des RKI Wernigerode geprüften Antibiotika/Chemotherapeutika verfügen. Nahezu alle hier getesteten Vancomycin-resistenten *E.-faecium*-Stämme sind Ampicillin-resistent und zeichnen sich als Hospital-assoziierte Stämme durch Hochresistenz gegen Ciprofloxacin aus (MHK > 16 mg/l). Zusätzlich verfügt ein Teil der *vanA*- bzw. *vanB*-positiven *E.-faecium*-Stämme über Aminoglycosid-Hochresistenzen (Gentamicin oder/und Streptomycin). Dabei kommt es in beiden VRE-Typen im Analysezeitraum 2010 bis 2014 zum Ansteigen der Streptomycin-Hochresistenzraten. Die in diesem Zeitraum beobachteten schwankenden Raten an Gentamicin-Hochresistenzen sind offenbar mit einer variablen Prävalenz bestimmter Stammvarianten assoziiert. Die VanB-Resistenz von *E. faecium* ist mit bestimmten Stämmen assoziiert, z.B. ist MLST-ST192 (*esp*- und *hyl*-positiv) vergleichsweise selten

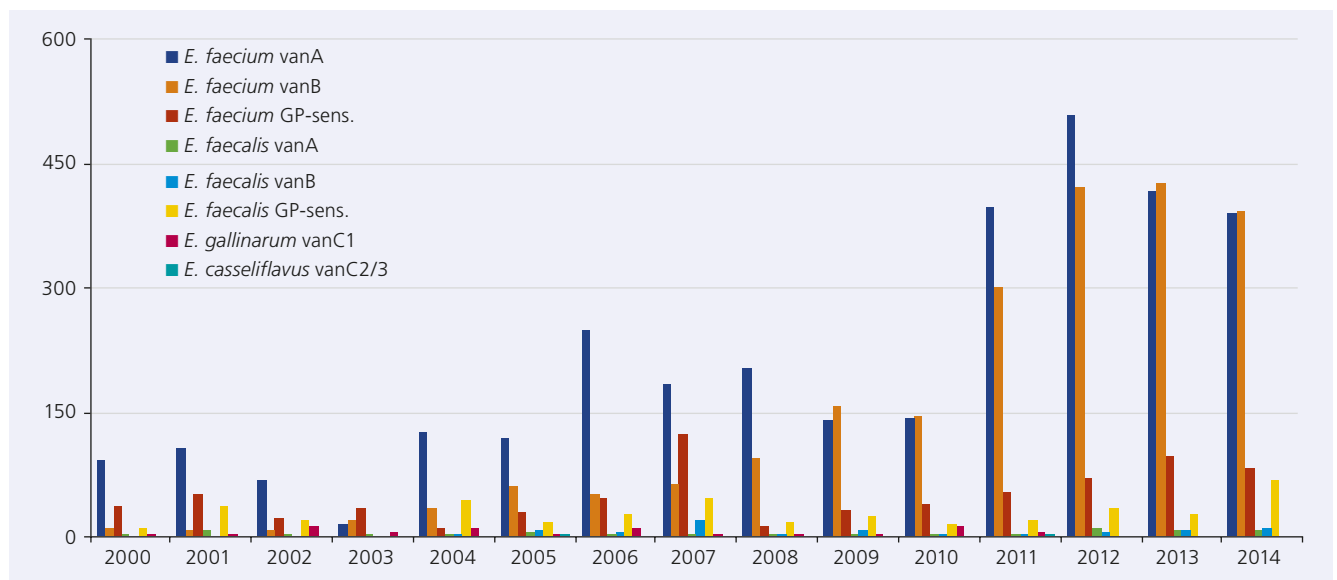


Abb. 4.1.3.7: Anzahl von Isolaten verschiedener Enterokokken-Spezies* und Vancomycin-Resistenztypen*, die aus Infektionen und Besiedlungen von Patienten in Krankenhäusern isoliert und an das RKI Wernigerode in den Jahren 2000 bis 2014 eingesandt wurden (Quelle: RKI Wernigerode, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken)

GP-sens., Glycopeptid-sensibel

* Neben den hier abgebildeten Enterokokken-Spezies und Vancomycin-Resistenztypen traten in den Jahren 2011 bis 2014 einzelne, eher seltene Spezies und/oder Resistenztypen auf, wie z.B. 2011/2012: 2 *E. avium* und 1 *E. cecorum* (alle 3 Isolate Glycopeptid-sensitiv), 7 *E. faecium* mit *vanA* plus *vanB*; 2013: 3 *E. gallinarum* mit *vanC1* plus *vanA*, 1 *E. gallinarum* mit *vanC1* plus *vanB*, 3 *E. avium* mit *vanA*, 7 *E. avium* (Glycopeptid-sensitiv), 1 *E. raffinosus* (Glycopeptid-sensitiv); 2014: 5 *E. faecium* mit *vanA* plus *vanB*, 2 *E. faecium* mit *vanD*, 1 *E. durans* mit *vanA*, 1 *E. gallinarum* mit *vanC1* plus *vanA*, 2 *E. avium* (je 1 Stamm mit *vanB* bzw. Glycopeptid-sensitiv), 1 *E. pseudoavium* (Glycopeptid-sensitiv). Der Übersichtlichkeit halber wurden diese Isolate nicht mit in die Abbildung aufgenommen.

Tab. 4.1.3.2: Resistenzhäufigkeiten gegen andere Antibiotika/Chemotherapeutika der *E.-faecium*-Isolate des VanA- bzw. VanB-Typs, die 2010 bis 2014 an das Robert Koch-Institut Wernigerode eingesandt wurden (Quelle: Robert Koch-Institut Wernigerode, NRZ für Staphylokokken und Enterokokken).

Antibiotikum/ Chemotherapeutikum	Resistenzhäufigkeit (%)a in <i>E.-faecium</i> -Isolaten des									
	VanA-Typs					VanB-Typs				
	2010 (n=144)	2011 (n=392)	2012 (n=453)	2013 (n=418)	2014 (n=391)	2010 (n=146)	2011 (n=292)	2012 (n=371)	2013 (n=424)	2014 (n=393)
Penicillin G ^b	99,3	99,5	99,8	99,5	100,0	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0
Ampicillin ^a	100,0	100,0	99,8	99,5	100,0	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0
Gentamicin (HR) ^a	56,9	66,1	60,5	55,7	38,4	42,5	18,8	11,6	24,5	32,1
Streptomycin (HR) ^a	48,6	45,7	57,4	63,9	72,6	46,6	41,8	67,7	81,1	75,3
Gentamicin (HR) ^a und Streptomycin (HR) ^a	34,0	31,1	41,0	41,9	30,4	13,0	8,6	8,1	20,8	26,7
Vancomycin ^a	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6	99,3	95,1	98,1	99,5
Teicoplanin ^a	99,3	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,2 ^d	1,5 ^d
Daptomycin ^b	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Quinupristin/Dalfopristin ^a	0,7	0,8	0,2	0,7	1,3	1,4	8,2	1,1	0,7	3,8
Clindamycin ^b	97,9	98,5	98,2	96,9	97,2	92,5	93,8	99,2	96,9	95,4
Erythromycin ^b	98,6	99,5	98,7	97,4	96,7	92,5	94,9	99,2	97,9	98,7
Ciprofloxacin ^b	98,6	99,5	100,0	99,0	100,0	100,0	98,6	100,0	99,8	100,0
Ciprofloxacin (HR) ^c	97,9	98,5	99,6	99,0	99,5	99,3	97,3	100,0	99,8	100,0
Moxifloxacin ^b	99,3	99,5	100,0	99,0	100,0	100,0	99,0	100,0	99,5	100,0
Linezolid ^a	4,2	3,9	0,7	4,5	4,6	0,7	1,7	1,1	2,4	1,8
Tetracyclin ^b	38,2	65,8	60,7	64,6	62,7	8,2	11,3	16,2	14,9	16,0
Tigecyclin ^a	2,8	0,0	0,4	0,7	3,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5
Rifampicin ^b	74,3	89,2	94,3	93,3	99,7	78,1	73,6	90,0	93,6	98,7
Trimethoprim/Sulfamethoxazol ^a	43,1	58,8	60,9	61,7	67,5	26,0	69,2	81,9	84,0	57,5
Chloramphenicol ^b	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5

^a Die Auswertung der MHK-Werte erfolgte entsprechend den klinischen MHK-Grenzwerten von EUCAST.

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

^c Bewertung der Ciprofloxacin-MHK-Werte hinsichtlich Ciprofloxacin-HR: >16 mg/l⁸

^d In seltenen Fällen können VanB-*E.-faecium*-Stämme die *vanB*-kodierte Vancomycin-Resistenz konstitutiv exprimieren und sind dann auch Teicoplanin-resistent. HR, Hochresistenz

Gentamicin-hochresistent: So waren aus einer repräsentativen Sammlung von 57 *vanB*-positiven ST192-*E.-faecium*-Isolaten 9 (15,8%) Gentamicin-hochresistent (unveröffentlichte Daten aus

dem NRZ für Staphylokokken und Enterokokken). Zwischen den an das RKI Wernigerode (NRZ für Staphylokokken und Enterokokken) eingesandten VanA- und VanB-Stämmen der Jahre 2010 bis

2014 waren Unterschiede bezüglich der Hochresistenzhäufigkeit gegen Gentamicin *plus* Streptomycin festzustellen: VanA-Stämme zeigten Hochresistenzraten zwischen 30,4% und 41,9%, VanB-Isolate zwischen 8,1% und 26,7%, also deutlich niedriger.

Gegen die Reserveantibiotika Linezolid und Tigecyclin sind unterschiedliche Resistenzsituationen festzustellen. Während es insbesondere bei VanA-*E.-faecium*-Isolaten zu einem leichten Anstieg der an das NRZ eingesandten Linezolid-resistenten Isolate kam (2014: 4,6%), waren bei den zugesandten VanB-*E.-faecium*-Isolaten deutlich weniger Linezolid-resistent (zwischen 0,7% und 2,4% im untersuchten Zeitraum; 2014: 1,8%). Wie bereits diskutiert, treten in Resistenz-Surveillance-Systemen (PEG-Studien, ARS, SARI) bisher nur sehr niedrige Resistenzraten gegen Linezolid (oft $\leq 1\%$) auf. Trotzdem sind solche Stämme bereits in den Krankenhäusern in Deutschland vorhanden, wie auch die gestiegenen Einsendezahlen von Linezolid-resistenten Enterokokken an das RKI Wernigerode zeigen (Tab. 4.1.3.2). Die Mehrheit der an das NRZ eingesandten Linezolid-resistenten Enterokokkenisolate (vor allem der Spezies *E. faecium*) ist Vancomycin-sensibel (siehe Jahresbericht 2014 des NRZ für Staphylokokken und Enterokokken).

Für Tigecyclin sind in beiden Van-Typen der an das RKI Wernigerode eingesandten *E. faecium* noch sehr günstige Resistenzraten zu verzeichnen, auch wenn in 2014 leichte Anstiege der Tigecyclin-Resistenzraten bei diesen Isolaten zu verzeichnen sind (3,1% der VanA- und 0,5% der VanB-Stämme).

Das aus epidemiologischen Gründen mitgetestete Chloramphenicol zeigt ebenfalls eine sehr günstige Resistenzrate innerhalb der an das RKI eingesandten VRE-Stämme: Entsprechend des bei EUCAST angegebenen ECOFF-Wertes des Wildtyps (≤ 32 mg/l) waren von 2010 bis 2013 weder bei den VanA- noch bei den VanB-*E.-faecium*-Stämmen Chloramphenicol-resistente Isolate vorhanden; in 2014 waren 3,6% der *vanA*- und 1,5% der *vanB*-positiven *E. faecium* resistent gegen Chloramphenicol. Anstiege in den Resistenzhäufigkeiten auf hohem Niveau waren bei Rifampicin und Cotrimoxazol in *E.-faecium*-Einsendungen beider Van-Typen im Zeitraum 2010 bis 2014 festzustellen (Tab. 4.1.3.2).

Das Antibiotikum Daptomycin wird als Therapeutikum bezüglich seiner In-vivo-Wirksamkeit kontrovers diskutiert, daher sind beim EUCAST auch keine klinischen MHK-Grenzwerte angegeben, sondern ein ECOFF-Grenzwert des Wildtyps von ≤ 4 mg/l. Auf Basis dieses ECOFF-Wert sind in der Enterokokken-Datenbank des NRZ für Staphylokokken und Enterokokken aus 6.357 Daptomycin-getesteten Enterokokken-Isolaten von Krankenhauspatienten bisher sechs *E. faecium* und ein *E. faecalis* vorhanden, deren MHK-Werte für Daptomycin im Mikrobouillonverdünnungstest und im E-Test bei > 4 mg/l lagen (in-vitro-Resistenzrate insgesamt 0,11%). Somit ist die Daptomycin-Resistenzhäufigkeit bei Enterokokken offenbar derzeit als äußerst gering anzusehen.

Fazit

Bei Enterokokken sind in den letzten 25 Jahren steigende Resistenzhäufigkeiten gegen verschiedene Antibiotika festzustellen, die bei den klinisch wichtigen Enterokokkenspezies *E. faecalis*

und *E. faecium* teilweise deutliche Unterschiede aufweisen. Am deutlichsten erkennbar ist dies bei den Resistenzhäufigkeiten bei der Spezies gegen Ampicillin bzw. Glycopeptide. Die wichtigen Reserveantibiotika Linezolid, Tigecyclin und Daptomycin zeichnen sich durch eine sehr gute in vitro-Wirksamkeit gegen diese Bakterien aus. Resistenzen können bei einzelnen Antibiotika jedoch nach relativ kurzer Therapiedauer in vivo auftreten (z. B. bei *E. faecium* und Linezolid). Reserveantibiotika sollten möglichst gezielt eingesetzt werden und keinen breiten Einsatz erfahren, um das Entstehen eines Selektionsdruckes für das betreffende Reservepräparat zu vermeiden. Aber auch ein kritischer Einsatz von Antibiotika mit fehlender Wirksamkeit gegen Enterokokken und von Glycopeptiden ist wichtig.

► I. Klare, C. Wendt, G. Werner

Reviewer: J. Hübner

1. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA für die Studiengruppe PEG-Resistenzstudie: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 1998/2001/2004/2007/2010/2013 (Online: http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm).
2. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, et al. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4217–9.
3. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, et al. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German ICU patient. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1182–3.
4. Willems RJL, Top J, van Schaik W, Leavis H, et al. Restricted gene flow among hospital subpopulations of *Enterococcus faecium*. *mBio* 2012;3:1–10.
5. Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheul M, et al. Variant *esp* gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* spreading in hospitals. *Lancet* 2001;357:853–5.
6. Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, et al. A potential virulence gene, *hylEfm*, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis* 2003;187:508–12.
7. Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, et al. IS element *IS16* as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis* 2011;11:80.
8. Werner G, Fleige C, Ewert B, Laverde-Gomez JA, et al. High-level ciprofloxacin resistance among hospital-adapted *Enterococcus faecium* (CC17). *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:119–25.
9. DIN – Deutsches Institut für Normung e. V. (2004) DIN 58940-8: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 8: Mikrodilution. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, Beuth-Verlag Berlin, Wien, Zürich, S 342–53.
10. DIN – Deutsches Institut für Normung e. V. (2004) DIN 58940-4: Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika, Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration, Beiblatt 1: MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. In: DIN-Taschenbuch 222 – Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, Beuth-Verlag Berlin, Wien, Zürich, S 307–23.
11. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, MIC distributions: Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.
12. EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Clinical breakpoints bacteria (version 3.1).
13. ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland), Datenbank: Resistenzübersicht *E. faecium*, *E. faecalis*; Blutkulturen bzw. ambulanter Bereich, 2008–2014 (<https://ars.rki.de/>).
14. SARI, Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen, 2004–2014; www.nrzh-hygiene.de/surveillance/sari/.
15. ECDC Surveillance Report 2013: Antimicrobial resistance surveillance in Europe, Nov. 2014; <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>.

MRSA- und VRE-Prävalenz in Afrika und Asien – eine selektive Literaturrecherche in Bezug auf zuletzt veröffentlichte Kolonisations- und Infektionsraten

Neben den publizierten Daten aus industrialisierten Staaten liegen mittlerweile auch zunehmend Daten zur Epidemiologie von resistenten Gram-positiven Erregern in Afrika¹ und Asien vor. Von besonderer klinischer und hygienischer Bedeutung sind bei den Gram-positiven Erregern Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), da die antiinfektiven Alternativen häufig eingeschränkt sind, wenn es sich tatsächlich um eine Infektion und nicht bloß um eine Kolonisation handelt.² In den folgenden zwei Tabellen werden die Ergebnisse einer selektiven und umfassenden Literaturrecherche aus dem Jahr 2015 dargestellt. Die jeweils zuletzt publizierten und auf Pubmed gelisteten Daten zur Kolonisation und Infektion durch MRSA und VRE wurden bewertet. In die Auswertung haben lediglich die Daten Eingang gefunden, die nicht aus Häufungen oder Ausbruchsgeschehen stammten und bei denen es sich nicht um importierte Infektionen oder Kolonisation handelte.

Für Afrika wurden nur die MRSA-Kolonisations- und Infektionsraten berücksichtigt, da die Datenlage für VRE unzureichend ist und teilweise nur Angaben aus unsicheren Quellen vorliegen.³⁻¹¹ Für Asien liegen deutlich mehr und qualitativ verlässlichere Daten zur VRE-Prävalenz vor. Daher wurden für Asien zur besseren Übersicht nur die Infektionsraten durch MRSA und VRE berücksichtigt, während die vorhandenen Daten zur Kolonisation aus Platzgründen nicht berücksichtigt werden konnten. Die Einteilung der Staaten erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation der Vereinten Nationen (UN). Zusammenfassend scheint der mediane Anteil von MRSA bei *S. aureus*-Infektionen in Afrika im westlichen Afrika (14,5%) etwas niedriger zu sein im Vergleich zu den anderen afrikanischen Regionen (21,3–25,4%). Die MRSA-Kolonisation hingegen ist in allen Regionen Afrikas vergleichbar.

Einschränkend muss eingeräumt werden, dass sowohl die Qualität als auch die Repräsentativität der vorliegenden Studien in vielen Fällen nur unzureichend beurteilt werden kann und daher kritisch hinterfragt werden muss. In den meisten Ländern liegen keine nationalen Surveillance-Daten vor, sondern nur punktuelle regionale Studien; für einige Länder liegen überhaupt keine Daten vor. Darüber hinaus liegen vielfach keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der mikrobiologischen Standards in den einzelnen Ländern vor, d.h., die technischen Möglichkeiten und die dazugehörigen Validierungsverfahren, die zur reproduzierbaren in vitro-Empfindlichkeitstestung und zur molekularen oder phänotypischen Charakterisierung von Resistenzmechanismen verwendet werden, sind nicht bekannt.

► F. Schaumburg, A. Mischnik, C. Lübbert, I. Bekeredjan-Ding
Reviewer: W.V. Kern, G. Werner

1. Schaumburg F, Alabi AS, Peters G, Becker K. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Africa. Clin Microbiol Infect 2014;20:589-96.
2. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A. Treatment options for serious infections caused by vancomycin-resistant enterococci. Dtsch Med Wochenschr 2015;140:42-5.

3. Aamodt H, Mohn SC, Maselle S, Manji KP, et al. Genetic relatedness and risk factor analysis of ampicillin-resistant and high-level gentamicin-resistant enterococci causing bloodstream infections in Tanzanian children. BMC Infect Dis 2015;15:107.
4. Hashem YA, Yassin AS, Amin MA. Molecular characterization of *Enterococcus* spp. clinical isolates from Cairo, Egypt. Indian J Med Microbiol 2015;33:80-86.
5. Isendahl J, Manjuba C, Rodrigues A, Xu W, et al. Prevalence of community-acquired bacteraemia in Guinea-Bissau: an observational study. BMC Infect Dis 2014;14:3859.
6. Ahoyo TA, Bankole HS, Adeoti FM, Gbohoun AA, et al. Prevalence of nosocomial infections and anti-infective therapy in Benin: results of the first nationwide survey in 2012. Antimicrob Resist Infect Control 2014;3:17.
7. Seni J, Najjuka CF, Kateete DP, Makobore P, et al. Antimicrobial resistance in hospitalized surgical patients: a silently emerging public health concern in Uganda. BMC Res Notes 2013;6:298.
8. Kateete DP, Kabugo U, Baluku H, Nyakarahuka L, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from milkmen and cows with clinical mastitis in and around Kampala, Uganda. PLoS One 2013;8:e63413.
9. Djahmi N, Boutet-Dubois A, Nedjai S, Dekhil M, et al. Molecular epidemiology of *Enterococcus* sp. isolated in a university hospital in Algeria. Scand J Infect Dis 2012;44:656-62.
10. Dromigny JA, Nabeth P, Perrier Gros Claude JD. Distribution and susceptibility of bacterial urinary tract infections in Dakar, Senegal. Int J Antimicrob Agents 2002;20:339-47.
11. von Gottberg A, van Nierop W, Duse A, Kassel M, et al. Epidemiology of glycopeptide-resistant enterococci colonizing high-risk patients in hospitals in Johannesburg, Republic of South Africa. J Clin Microbiol 2000;38:905-9.
12. Djoudi F, Benallaoua S, Aleo A, Touati A, et al. Descriptive epidemiology of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to two healthcare facilities in Algeria. Microbial Drug Resist 2015;21:218-23.
13. Alioua MA, Labid A, Amoura K, Bertine M, et al. Emergence of the European ST80 clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of healthcare-associated infections in Eastern Algeria. Med Mal Infect 2014;44:180-3.
14. Abou Shady HM, Bakr AE, Hashad ME, Alzohairy MA. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among outpatients attending primary health care centers: a comparative study of two cities in Saudi Arabia and Egypt. Braz J Infect Dis 2015;19:68-76.
15. Ahmed EF, Gad GF, Abdalla AM, Hasaneen AM, et al. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Egyptian patients after surgical interventions. Surg Infect (Larchmt) 2014;15:404-11.
16. Al-haddad OH, Zorgani A, Ghenghesh KS. Nasal carriage of multi-drug resistant Pantone-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Tripoli-Libya. Am J Trop Med Hyg 2014;90:724-7.
17. Buzaid N, Elzouki AN, Taher I, Ghenghesh KS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a tertiary surgical and trauma hospital in Benghazi, Libya. J Infect Dev Ctries 2011;5:723-6.
18. Oumokhtar B, Elazhari M, Timinouni M, Bendahhou K, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a Moroccan dialysis center and isolates characterization. Hemodial Int 2013;17:542-7.
19. El Shallaly GH, Hassan AN, Siddig NO, Mohammed RA, et al. Study of patients with community-acquired abscesses. Surg Infect (Larchmt) 2012;13:250-6.
20. Ben Slama K, Gharsa H, Klibi N, Jouini A, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy humans with different levels of contact with animals in Tunisia: genetic lineages, methicillin resistance, and virulence factors. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:499-508.
21. Kechrid A, Perez-Vazquez M, Smaoui H, Hariga D, et al. Molecular analysis of community-acquired methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from bacteraemic and osteomyelitis infections in children from Tunisia. Clin Microbiol Infect 2011;17:1020-6.
22. Loeto D, Matsheka MI, Gashe BA. Enterotoxigenic and antibiotic resistance determination of *Staphylococcus aureus* strains isolated from food handlers in Gaborone, Botswana. J Food Prot 2007;70:2764-8.
23. Truong H, Shah SS, Ludmir J, Twananana EO, et al. *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections at a tertiary hospital in Botswana. South Afr Med J 2011;101:413-6.

Tab. 1: Zuletzt publizierte MRSA-Kolonisations- und Infektionsraten in Afrika nach UN-Regionen

UN-Region	Land	Kolonisation			Infektion		
		Anteil MRSA / <i>S. aureus</i> -Isolate	Erhebungszeitraum	Quelle	Anteil MRSA / <i>S. aureus</i> -Isolate	Erhebungszeitraum	Quelle
Nördliches Afrika	Algerien	6%	unbekannt, vor 2015	12	62%	2010	13
	Ägypten	61%	2011	14	24%	unbekannt, vor 2012	15
	Libyen	34%	2009–2010	16	31%	2007	17
	Marokko	3%	2010	18	Keine Daten		
	Sudan	Keine Daten			24%	2009–2010	19
	Tunesien	2%	2008–2009	20	22%	2006–2008	21
	Westsahara	Keine Daten			Keine Daten		
Südliches Afrika	Botswana	16%	unbekannt, vor 2007	22	23%	2000–2007	23
	Lesotho	Keine Daten			Keine Daten		
	Namibia	7%	2008–2009	24	10%	2008–2009	24
	Republik Südafrika	77%	2002	25	36%	2012–2013	26
	Swasiland	Keine Daten			Keine Daten		
Westliches Afrika	Benin	Keine Daten			25%	2009–2011	27
	Burkina Faso	Keine Daten			Keine Daten		
	Elfenbeinküste	5%	2012	28	25%	1998–2001	29
	Gambia	Keine Daten			0%	2003–2005	30
	Ghana	2%	2011–2012	31	3%	2010–2012	32
	Guinea-Conakry	Keine Daten			Keine Daten		
	Guinea-Bissau	Keine Daten			0%	2010	5
	Kapverden	0%	1997	33	0%	1997	33
	Liberia	Keine Daten			Keine Daten		
	Mali	1%	2005	34	Keine Daten		
	Mauretanien	Keine Daten			Keine Daten		
	Niger	Keine Daten			Keine Daten		
	Nigeria	16%	2008–2010	35	29%	2010	36
	Sankt Helena	Keine Daten			Keine Daten		
	Senegal	0%	2012	37	15%	2000	10
	Sierra Leone	Keine Daten			Keine Daten		
	Togo	Keine Daten			36%	2003–2005	38
Zentralafrika	Angola	58%	2012	39	Keine Daten		
	Äquatorialguinea	Keine Daten			Keine Daten		
	Demokratische Republik Kongo	16%	2011	40	64%	2013	41
	Gabun	2%	2010–2013	42	3%	2012	43
	Kamerun	Keine Daten			21%	1996–1997	44
	Republik Kongo	Keine Daten			Keine Daten		
	Sao Tomé und Príncipe	27%	2010–2012	45	Keine Daten		
	Tschad	Keine Daten			Keine Daten		
Östliches Afrika	Zentralafrikanische Republik	Keine Daten			Keine Daten		
	Äthiopien	44%	2010–2011	46	49%	2011–2012	47
	Burundi	Keine Daten			Keine Daten		
	Djibuti	Keine Daten			Keine Daten		
	Eritrea	0%	unbekannt, vor 2012	48	9%	unbekannt, vor 2009	49
	Kenia	7%	2011	50	84%	2005–2007	51
	Komoren	Keine Daten			Keine Daten		
	Madagaskar	15%	unbekannt, vor 2011	52	6%	2001–2005	53
	Malawi	Keine Daten			1%	1994–1999	54
	Mauritius	Keine Daten			Keine Daten		
	Mayotte	Keine Daten			Keine Daten		
	Mosambik	Keine Daten			9%	2010–2011	55
	Réunion	Keine Daten			13%	2005	56
	Ruanda	Keine Daten			82%	2013	57
	Sambia	Keine Daten			Keine Daten		
	Seychellen	Keine Daten			Keine Daten		
	Simbabwe	Keine Daten			Keine Daten		
	Somalia	Keine Daten			Keine Daten		
	Südsudan	Keine Daten			Keine Daten		
	Tansania	11%	unbekannt, vor 2013	58	44%	2011–2012	59
	Uganda	Keine Daten			38%	2011–2012	60

24. Nurjadi D, Olalekan AO, Layer F, Shittu AO, et al. Emergence of trimethoprim resistance gene *dhfrG* in *Staphylococcus aureus* causing human infection and colonization in sub-Saharan Africa and its import to Europe. J Antimicrob Chemother 2014;69:2361-8.

25. Cotton MF, Wasserman E, Smit J, Whitelaw A, et al. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. BMC Infect Dis 2008;8:40.

Tab. 2: Zuletzt publizierte MRSA- und VRE-Raten bei klinischen Isolaten in Asien nach UN-Regionen

UN-Region	Land	MRSA-Raten klinische Isolate			VRE-Raten klinische Isolate		
		Anteil MRSA / <i>S. aureus</i> -Isolate	Erhebungszeitraum	Quelle	Anteil VRE / <i>Enterococcus</i> -Isolate	Erhebungszeitraum	Quelle
Östliches Asien	China	41% 68%	2007–2012 2011	61 62	5%	2010	63
	Mongolei	76%	Keine Angabe	64	Keine Daten		
	Korea	73%	2011	65	26%	2011	65
	Japan	45%	2011	65	0%	2011	65
	Taiwan	74%		66	25%	2010	67
Südöstliches Asien	Myanmar	Keine Daten			Keine Daten		
	Laos	0%	2000–2011	68	Keine Daten		
	Thailand	53%	2011	65	2%	1999–2009	69
	Kambodscha	Keine Daten			Keine Daten		
	Vietnam	19%	2008–2009	70	Keine Daten		
	Indonesien	28%	2011	65	0%	2011	65
	Osttimor	Keine Daten			Keine Daten		
	Singapur	52%	2011	65	0,4–0,7%	2006–2010	71
	Malaysia	32%	2011	65	9%	2010–2011	72
Südliches Asien	Philippinen	59%	2011	65	Keine Daten		
	Indien	45% 54%	2011 2010–2011	65 73	14%	2011–2014	74
	Nepal	43%	Keine Angabe	75	0,3%	2010–2011	76
	Pakistan	48%	2009–2010	77	12%	2011–2012	78
	Bangladesch	32–63%	2005	79	0%	2009–2010	80
Zentralasien	Bhutan	Keine Daten			Keine Daten		
	Kasachstan	Keine Daten			Keine Daten		
	Usbekistan	Keine Daten			Keine Daten		
	Turkmenistan	Keine Daten			Keine Daten		
	Afghanistan	51%	2010–2012	81	Keine Daten		
	Kirgisistan	Keine Daten			Keine Daten		
Russland und Kaukasus	Tadschikistan	Keine Daten			Keine Daten		
	Russland	48%	2006–2007	82	9–10%		83

26. Fortuin-de Smidt MC, Singh-Moodley A, Badat R, Quan V, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Gauteng academic hospitals, South Africa. *Int J Infect Dis* 2015;30:41-8.
27. Sina H, Ahoyo TA, Moussaoui W, Keller D, et al. Variability of antibiotic susceptibility and toxin production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin, soft tissue, and bone related infections. *BMC Microbiol* 2013;13:188.
28. Schaumburg F, Pauly M, Anoh E, Mossoun A, et al. *Staphylococcus aureus* complex from animals and humans in three remote African regions. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:345.
29. Akoua-Koffi C, Guessennd N, Gbonon V, Faye-Kette H, et al. Methicillin-resistance of *Staphylococcus aureus* in Abidjan (1998-2001): a new hospital problem. *Med Mal Infect* 2004;34:132-6.
30. Hill PC, Onyeama CO, Ikumapayi UN, Secka O, et al. Bacteraemia in patients admitted to an urban hospital in West Africa. *BMC Infect Dis* 2007;7:2.
31. Egyir B, Guardabassi L, Esson J, Nielsen SS, et al. Insights into nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in an urban and a rural community in Ghana. *PLoS One* 2014;9:e96119.
32. Egyir B, Guardabassi L, Sorum M, Nielsen SS, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* from healthcare institutions in Ghana. *PLoS One* 2014;9:e89716.
33. Aires De Sousa M, Santos Sanches I, Ferro ML, De Lencastre H. Epidemiological study of staphylococcal colonization and cross-infection in two West African Hospitals. *Microbial Drug Resist* 2000;6:133-41.
34. Ruimy R, Maiga A, Armand-Lefevre L, Maiga I, et al. The carriage population of *Staphylococcus aureus* from Mali is composed of a combination of pandemic clones and the divergent Pantone-Valentine leukocidin-positive genotype ST152. *J Bacteriol* 2008;190:3962-8.
35. Olalekan AO, Schaumburg F, Nurjadi D, Dike AE, et al. Clonal expansion accounts for an excess of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* colonising HIV-positive individuals in Lagos, Nigeria. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:268-72.
36. Shittu A, Oyedara O, Abegunrin F, Okon K, et al. Characterization of methicillin-susceptible and -resistant staphylococci in the clinical setting: a multicentre study in Nigeria. *BMC Infect Dis* 2012;12:286.
37. Fall C, Richard V, Dufougeray A, Biron A, et al. *Staphylococcus aureus* nasal and pharyngeal carriage in Senegal. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:239-41.
38. Kombate K, Dagnra AY, Saka B, Mouhari-Toure A, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections in Lome, Togo. *Med Trop (Mars)* 2011;71:68-70.
39. Conceicao T, Coelho C, Santos-Silva I, de Lencastre H, et al. Epidemiology of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* in Luanda, Angola: first description of the spread of the MRSA ST5-IVa clone in the African continent. *Microbial Drug Resist* 2014;20:441-9.
40. De Boeck H, Vandendriessche S, Hallin M, Batoko B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthcare workers in Kisangani, the Democratic Republic of the Congo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1567-72.
41. Iyamba JM, Wambale JM, Lukukula CM, za Balega Takaisi-Kikuni N. High prevalence of methicillin resistant staphylococci strains isolated from surgical site infections in Kinshasa. *Pan Afr Med J* 2014;18:322.
42. Schaumburg F, Alabi AS, Mombo-Ngoma G, Kaba H, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* between mothers and infants in an African setting. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:390-6.
43. Alabi AS, Frielinghaus L, Kaba H, Kusters K, et al. Retrospective analysis of antimicrobial resistance and bacterial spectrum of infection in Gabon, Central Africa. *BMC Infect Dis* 2013;13:455.
44. Kesah C, Ben Redjeb S, Odugbemi TO, Boye CS, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in eight African hospitals and Malta. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:153-6.
45. Conceicao T, Santos Silva I, de Lencastre H, Aires-de-Sousa M. *Staphylococcus aureus* nasal carriage among patients and health care workers in Sao Tome and Principe. *Microbial drug resistance* 2014;20:57-66.
46. Shibabaw A, Abebe T, Mihret A. Antimicrobial susceptibility pattern of nasal *Staphylococcus aureus* among Dessie Referral Hospital health care workers, Dessie, Northeast Ethiopia. *Int J Infect Dis* 2014;25:22-5.
47. Kahsay A, Mihret A, Abebe T, Andualem T. Isolation and antimicrobial susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* in patients with surgical site infection at Debre Markos Referral Hospital, Amhara Region, Ethiopia. *Arch Public Health* 2014;72:16.
48. Ghebremedhin B, Koenig W. Comparative study of nasal bacterial carriage in pediatric patients from two different geographical regions. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012;2:205-9.

49. Naik D, Teclu A. A study on antimicrobial susceptibility pattern in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Eritrea. *Pan Afr Med J* 2009;3:1.
50. Aiken AM, Mutuku IM, Sabat AJ, Akkerboom V, et al. Carriage of *Staphylococcus aureus* in Thika Level 5 Hospital, Kenya: a cross-sectional study. *Antimicrobial Resist Infect Control* 2014;3:22.
51. Maina EK, Kiiyukia C, Wamae CN, Waiyaki PG, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections in patients in Nairobi, Kenya. *Int J Infect Dis* 2013;17:115-9.
52. Rasamiravaka T, Rasooanandrasana S, Zafindraibe NJ, Rakoto Alson AO, et al. Evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in Malagasy patients. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:318-22.
53. Randrianirina F, Soares JL, Ratsima E, Carod JF, et al. In vitro activities of 18 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from the Institut Pasteur of Madagascar. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:5.
54. Komolafe OO, James J, Kalongolera L, Makoka M. Bacteriology of burns at the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi. *Burns* 2003;29:235-8.
55. van der Meeren BT, Millard PS, Scacchetti M, Hermans MH, et al. Emergence of methicillin resistance and Panton-Valentine leukocidin positivity in hospital- and community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in Beira, Mozambique. *Trop Med Int Health* 2014;19:169-76.
56. Picot S, Rakotomalala RS, Farny K, Simac C, et al. Evolution of resistance to antibiotics from 1997 to 2005 in the Reunion Island. *Med Mal Infect* 2010;40:617-24.
57. Ntiringanya C, Manzi O, Muvunyi CM, Ogbuagu O. High prevalence of antimicrobial resistance among common bacterial isolates in a tertiary healthcare facility in Rwanda. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92:865-70.
58. Moyo SJ, Aboud S, Blomberg B, Mkopi N, et al. High nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy Tanzanian under-5 children. *Microbial Drug Resist* 2014;20:82-8.
59. Moremi N, Mushi MF, Fidelis M, Chalya P, et al. Predominance of multi-resistant gram-negative bacteria colonizing chronic lower limb ulcers (CLLUs) at Bugando Medical Center. *BMC Res Notes* 2014;7:211.
60. Seni J, Bwanga F, Najjuka CF, Makobore P, et al. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* from patients with surgical site infections at Mulago Hospital in Kampala, Uganda. *PLoS One* 2013;8:e66153.
61. Yang Z, Wang J, Wang W, Zhang Y, et al. Proportions of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with surgical site infections in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0116079.
62. Li T, Song Y, Zhu Y, Du X, et al. Current status of *Staphylococcus aureus* infection in a central teaching hospital in Shanghai, China. *BMC Microbiol* 2013;13:153.
63. Zhao C, Sun H, Wang H, Liu Y, Hu B, et al. Antimicrobial resistance trends among 5608 clinical Gram-positive isolates in China: results from the Gram-Positive Cocci Resistance Surveillance program (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:174-81.
64. Wang LF, Li JL, Ma WH, Li JY. Drug resistance analysis of bacterial strains isolated from burn patients. *Genet Mol Res* 2014;13:9727-34.
65. Mendes RE, Mendoza M, Banga Singh KK, Castanheira M, et al. Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5721-6.
66. Chou YH, Lee MS, Lin RY, Wu CY. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections in outpatients in Taiwan. *Epidemiol Infect* 2015;143:749-53.
67. Wang JT, Chang SC, Wang HY, Chen PC, et al. High rates of multidrug resistance in *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* isolated from inpatients and outpatients in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:406-11.
68. Anderson M, Luangxay K, Sisouk K, Vorlasan L, et al. Epidemiology of bacteremia in young hospitalized infants in Vientiane, Laos, 2000-2011. *J Trop Pediatr* 2014;60:10-6.
69. Thongkoom P, Kanjanahareutai S, Chantrakooptungool S, Rahule S. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) isolates isolated in Rajavithi Hospital between 1999 and 2009. *J Med Assoc Thai* 2012;95:57-15.
70. Thwaites GE. The management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in the United Kingdom and Vietnam: a multi-centre evaluation. *PLoS One* 2010;5:e14170.
71. Cai Y, Chan JP, Fisher DA, Hsu LY, et al. Vancomycin-resistant Enterococci in Singaporean hospitals: 5-year results of a multi-centre surveillance programme. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:77-81.
72. Getachew Y, Hassan L, Zakaria Z, Zaid CZ, et al. Characterization and risk factors of vancomycin-resistant Enterococci (VRE) among animal-affiliated workers in Malaysia. *J Appl Microbiol* 2012;113:1184-95.
73. Eshwara VK, Munim F, Tellapragada C, Kamath A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in an Indian tertiary care hospital: observational study on clinical epidemiology, resistance characteristics, and carriage of the Panton-Valentine leukocidin gene. *Int J Infect Dis* 2013;17:1051-5.
74. Bhatt P, Patel A, Sahni AK, Praharaj AK, et al. Emergence of multidrug resistant enterococci at a tertiary care centre. *Med J Armed Forces India* 2015;71:139-44.
75. Ansari S, Nepal HP, Gautam R, Rayamajhi N, et al. Threat of drug resistant *Staphylococcus aureus* to health in Nepal. *BMC Infect Dis* 2014;14:157.
76. Ghosh AN, Bhatta DR, Ansari MT, Tiwari HK, et al. Application of WHO-NET in the Antimicrobial Resistance Surveillance of Uropathogens: A First User Experience from Nepal. *J Clin Diagn Res* 2013;7:845-8.
77. Ahmad MK, Asrar A. Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pyogenic community and hospital acquired skin and soft tissues infections. *J Pak Med Assoc* 2014;64:892-5.
78. Babar N, Usman J, Munir T, Gill MM, et al. Frequency and antibiogram of vancomycin resistant *enterococcus* in a tertiary care hospital. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:27-9.
79. Haq JA, Rahman MM, Asna SM, Hossain MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bangladesh-a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:276-7.
80. Akhter S, Asna ZH, Rahman MM. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *enterococcus* species isolated from clinical specimens. *Mymensingh Med J* 2011;20:694-9.
81. Tariq TM. Bacteriologic profile and antibiogram of blood culture isolates from a children's hospital in Kabul. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24:396-9.
82. Baranovich T, Zaraket H, Shabana, II, Nevzorova V, et al. Molecular characterization and susceptibility of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals and the community in Vladivostok, Russia. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:575-82.
83. Jones RN, Flonta M, Gurler N, Cepparulo M, et al. Resistance surveillance program report for selected European nations (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:429-36.

4.1.4 *Haemophilus influenzae* / *Moraxella catarrhalis*

4.1.4.1 *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae ist ein häufig isolierter Erreger von Infektionen des Respirationstraktes, kann aber auch Otitis media, schwere Weichteilinfektionen, Meningitis und Sepsis verursachen. Besonders gefürchtete Infektionen sind Epiglottitis bei Kleinkindern, die lebensbedrohlich verlaufen kann, sowie Meningitis und Sepsis. Der wichtigste Virulenzfaktor ist die Kapsel aus Polyribophosphat, die einen Schutz vor Komplement und Phagozytose bietet. Invasive Infektionen wurden in der Vergangenheit zumeist von Stämmen des Kapseltyps b (Hib) verursacht. Invasive Erkrankungen durch *H. influenzae* treten aufgrund eines Mangels an Antikörpern gegen die Kapselantigene vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auf. Der Häufigkeitsgipfel der Hib-Meningitis/Sepsis liegt in den ersten beiden Lebensjahren, der der Epiglottitis im 3. bis 4. Lebensjahr. Deshalb wird die Impfung mit Hib-Impfstoff im Rahmen der Grundimmunisierung im ersten und zweiten Lebensjahr empfohlen. *H.-influenzae*-Infektionen bei Erwachsenen treten meist als Komplikation bestehender Grundkrankheiten oder bei Abwehrschwäche auf. Seit Einführung der Hib-Impfung hat die Erkrankung bei Kindern deutlich abgenommen. Hingegen ist seit einigen Jahren eine leichte Zunahme invasiver *H.-influenzae*-Infektionen bei älteren Menschen zu beobachten.¹ Sie werden vor allem durch unkapselte Stämme verursacht. Häufigstes Krankheitsbild ist die akute Exazerbation bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Auch als Pneumonieerreger ist *H. influenzae* verbreitet. Bei den ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) macht *H. influenzae* 5–10% der nachweisbaren Erreger aus.²

Für die Therapie werden primär β -Lactamantibiotika empfohlen. Bei schweren Infektionen sind Cephalosporine der Gruppe 3a gemäß der Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (Cefotaxim, Ceftriaxon) indiziert. Die Oralcephalosporine Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor (Gruppe 1) besitzen keine ausreichende Aktivität und die MHK-Werte von Cefuroxim (Gruppe 2) 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 mit fast 15.000 Isolaten aus dem Zeitraum 2004–2012 waren im Mittel 20,2% β -Lactamase-Bildner.³ Bei den 6.322 Isolaten aus europäischen Laboren lag in 14,8% 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 (BLNAR) Stämmen ist die Resistenz auf Veränderungen der Penicillin-Bindeproteine (PBP) 3A und 3B zurückzuführen. Der Anteil von BLNAR an allen Isolaten betrug in der internationalen Surveillance-Studie 1,5% (Europa 1,6%).³

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 wurde die Antibiotikaempfindlichkeit bei 236 Erregerisolaten aus dem ambulanten Bereich, die in dem Zeitraum Oktober bis Dezember in 25 über Deutschland verteilten Laboratorien gesammelt worden waren, bestimmt. Die überwiegende Zahl der Stämme (ca. 90%) stammte von Patienten mit Atemwegsinfektionen und Infektionen des HNO-Bereiches. In 25 Fällen wurden die Isolate aus Augenabstrichen kultiviert. Insgesamt wurden 21 Isolate (8,9%) als Amoxicillin-resistent bewertet, wohingegen alle Isolate gegenüber der Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure sensibel waren, was auf β -Lactamase-Bildung als primäre Ursache der Amoxicillin-Resistenz schließen lässt. Die Rate der Amoxicillin-resistenten Stämme betrug 6,5% in der Gruppe der < 5-Jährigen im Vergleich zu 10,9% in der Gruppe der übrigen Patienten. Vier Isolate (1,7%) wurden als Cefixim-resistent bewertet und zwei Isolate (0,8%) zeigten eine Resistenz gegen Fluorchinolone. Jeweils 100%-ige Sensibilität fand sich für Cefpodoxim und Doxycyclin (Abb. 4.1.4.1.1).⁴ In der PEG-Resistenzstudie 2010 waren von den 230 untersuchten Isolaten 12,6% Amoxicillin-resistent. Auch hierbei handelte es sich ausschließlich um β -Lactamase bildende Stämme (Abb. 4.1.4.1.1).⁵

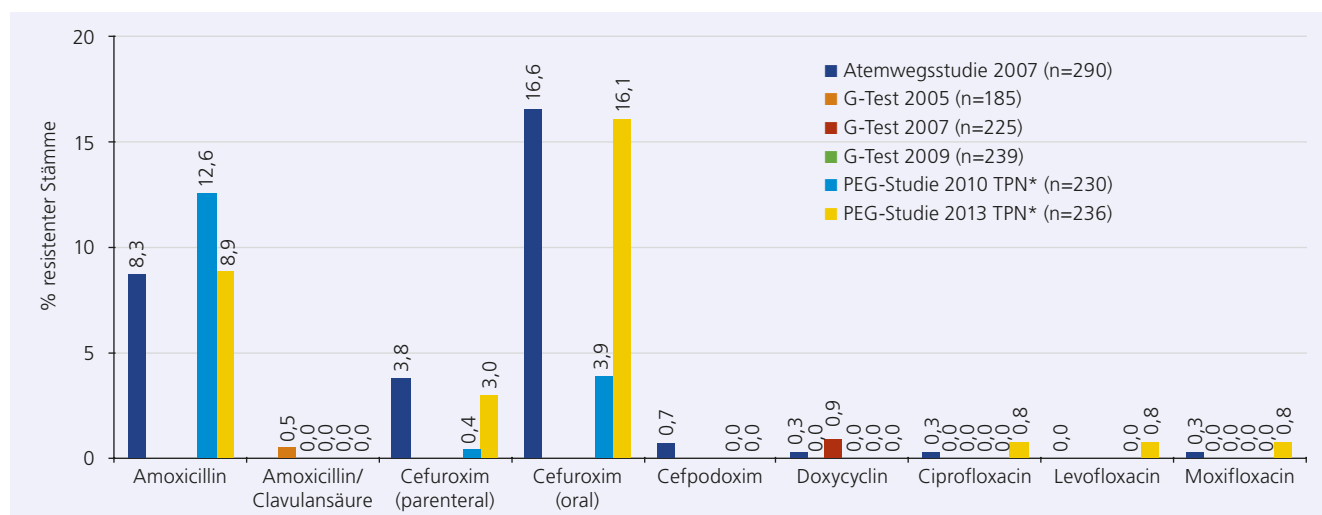


Abb. 4.1.4.1.1: Resistenz von *H.-influenzae*-Isolaten (EUCAST-Grenzwerte, v. 6.0). Die Differenz in der Häufigkeit der Stämme mit Resistenz gegen Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) resultiert aus den unterschiedlichen Grenzwerten, die für Cefuroxim (parenteral) und Cefuroxim (oral) festgelegt wurden.

*TPN, Teilprojekt niedergelassener Bereich

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 8,3% (Abb. 4.1.4.1.1).⁶ Im Rahmen von G-TEST (siehe Kapitel 7.1) wurde die Empfindlichkeit von mehr als 600 Isolaten von hospitalisierten Patienten aus den Jahren 2005, 2007 und 2009 gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin und Fluorchinolone geprüft. Hier wurden 87% der Stämme aus Atemwegsmaterial und 11% aus Wundabstrichen angezüchtet. In fünf Fällen handelte es sich um Blutkulturisolat. Ein Isolat aus dem Jahr 2005 zeigte eine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure und zwei Stämme aus dem Jahr 2007 waren Doxycyclin-resistent. Eine Resistenz gegen Fluorchinolone wurde nicht beobachtet (Abb. 4.1.4.1.1).⁷ Die Blutkulturisolat zeigten keine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin oder Fluorchinolone.

Epidemiologische Situation für invasive Infektionen in Deutschland

Das Konsiliarlabor für *Haemophilus influenzae* wurde 2013 mit dem Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Meningokokken zusammengelegt und heißt seither NRZ für Meningokokken und *H. influenzae* (NRZMHi). Es untersucht seit 2008 im Auftrag des Robert Koch-Instituts Isolate invasiver Erkrankungsfälle durch *H. influenzae*, die nach §6 und §7 IfSG an die Gesundheitsbehörden meldepflichtig sind. Die Serotypisierungsbefunde werden den zuständigen Gesundheitsämtern übermittelt. Die Einsenderate stieg von ursprünglich 41% im Ausgangsjahr 2008 auf 77% (2014) der gesetzlich erfassten invasiven *H.-influenzae*-Infektionen, die die Referenzdefinition des Robert Koch-Instituts erfüllen (SurvStat@RKI, Datenstand 10.06.2015).

Für den Beobachtungszeitraum 2009–2014 stellten unbekapselte, sog. nicht typisierbare *H. influenzae* (NTHi) die Mehrheit der untersuchten invasiven Isolate dar (insgesamt 81%). Der häufigste Kapseltyp war Serotyp f (12%), während der vor Einführung der Impfung am weitesten verbreitete *H. influenzae*-Serotyp b (Hib) nur in 4% gefunden wurde.

Im Jahr 2014 konnte eine phänotypische Ampicillin-Resistenz bei 75 (21%) von 349 getesteten invasiven Isolaten erfasst werden; davon war bei 54 Isolaten (15%) eine β -Lactamase-Produktion nachweisbar. Bei 21 Isolaten (6%) ist von einer BLNAR auszugehen. Für die Jahre 2009–2012 wurde ein insgesamt gleichbleibender Anteil an Ampicillin-resistenten invasiven Isolaten mit einer vergleichsweise geringen Anzahl an BLNAR beobachtet.⁸

Fazit

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

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

1. Vogel U, Elias J, Claus H. Invasive Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae* im Jahr 2008. Robert Koch-Institut. Epid Bull 2009(35);357-8.
2. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:127–35.
3. Tomic V, Dowzicky MJ. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004-2008). Ann Clin Microbiol Antimicrob 2014;13:52.
4. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
5. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
6. 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.
7. Kresken M, Becker K, Seifert H, Leitner E, et al. Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including multidrug-resistant pathogens, in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:1095–103.
8. Läm TT, Claus H, Elias J, Frosch M, et al. Ampicillin resistance of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Germany 2009-2012. Int J Med Microbiol 2015;305:748-55.

4.1.4.2 *Moraxella catarrhalis*

Moraxella catarrhalis ist hauptsächlich ein Erreger von Infektionen des oberen Respirationstraktes, vor allem der Otitis media, Konjunktivitis sowie eitriger Lokalinfektionen. Bei der Otitis media gilt er nach *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* als der dritthäufigste Erreger. Weiterhin kann *M. catarrhalis* Infektionen des unteren Respirationstraktes, besonders bei Patienten mit Vorschädigungen wie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, sowie – sehr selten – 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 Kolonisationskeim des oberen Respirationstraktes vor.¹ Seine pathogene Bedeutung bei Mischinfektionen ist noch unklar.

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

Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 wurde die Antibiotikaempfindlichkeit bei 242 Erregerisolaten, die in dem Zeitraum Oktober bis Dezember in 25 über Deutschland verteilten Laboratorien gesammelt worden waren, bestimmt. Mehr als 96% der Isolate erwiesen sich als β -Lactamase-Bildner, die jedoch zu 100% gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sowie Cefixim und Cefuroxim (i.v.) sensibel waren. Cefpodoxim (MHK_{50/90} 0,5/1 mg/l) zeigte in vitro eine geringere Aktivität als Cefixim

(MHK_{50/90} 0,125/0,25 mg/l). Die MHK-Werte von Cefuroxim (oral) lagen erwartungsgemäß im intermediären Bereich (MHK_{50/90} 1/2 mg/l). Die Mehrzahl der Isolate zeigte zudem Empfindlichkeit gegen Makrolide (Azithromycin 99%, Clarithromycin 95%, Erythromycin 95%, Roxithromycin 98%) sowie Cotrimoxazol (88%). Isolate mit einer Resistenz gegen Doxycyclin oder Fluorchinolone wurden nicht gefunden.²

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

Fazit

Für die gezielte Therapie einer behandlungspflichtigen *M.-catarrhalis*-Infektion des Respirationstraktes oder des HNO-Bereiches empfiehlt sich ein Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor. Alternativ kommen Oralcephalosporine der Gruppe 3 (Cefixim) sowie für Patienten im Kindesalter neuere Makrolide und für Patienten im Erwachsenenalter Doxycyclin oder Fluorchinolone in Betracht. Die Oralcephalosporine der Gruppen 2 und 3 sowie Fluorchinolone sind wegen ihrer Fähigkeit zur Selektion ESBL-bildender Enterobacteriaceae jedoch nicht Mittel der 1. Wahl.

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

1. Sy MG, Robinson JL. Community-acquired *Moraxella catarrhalis* pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:674-8.
2. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antimicrob Infect* 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
3. Khan MA, Northwood JB, Levy F, Verhaegh SJ, et al. *bro* β -lactamase and antibiotic resistances in a global cross-sectional study of *Moraxella catarrhalis* from children and adults. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:91-7.

4.1.5 *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae

4.1.5.1 *Escherichia coli*

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

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Im dem Zeitraum zwischen 1995 und 2010 stieg der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegenüber Ampicillin an den Isolaten aus dem stationären Bereich (Hospitalbereich) kontinuierlich von ca. 35% auf nahezu 60%. Im Jahr 2013 reduzierte sich der Anteil dann erstmals wieder auf 50,8%. Ebenso nahm die Resistenzhäufigkeit gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zunächst stetig zu (von 22,7% im Jahr 1995 auf 34,4% im Jahr 2007), während nach 2007 ein Rückgang auf 29% resistenter Stämme zu beobachten war (Abb. 4.1.5.1.1).^{2, 3}

Zur Evaluierung der Resistenzentwicklung bei den Fluorchinolonen wurden die Empfindlichkeitsdaten für Ciprofloxacin analysiert. In dem Zeitraum zwischen 1995 und 2010 erhöhte sich die Resistenzrate um mehr als 25%-Punkte, und zwar von 5,5% in 1995 auf 32,1% in 2010 (Abb. 4.1.5.1.2). Im Jahr 2013 fiel die Rate dann auf 24,7%. Auffällig ist die unterschiedliche Dynamik der Resistenzentwicklung bei den Isolaten von Patienten verschiedener Altersgruppen (Abb. 4.1.5.1.2). Im Zeitraum zwischen 1995 und 2004 stieg der Anteil der resistenten Stämme an den Isolaten der über 60-Jährigen um ca. 20%-Punkte, während sich das Resistenzniveau bei den Isolaten der unter 21-Jährigen kaum änderte. Danach war bei den Isolaten der älteren Patienten ein geringer und bei den Isolaten der jugendlichen Patienten ein starker Anstieg der Resistenzhäufigkeit zu beobachten. Das höchste Resistenzniveau wurde jeweils im Jahr 2010 erreicht. Es betrug bei den < 21-Jährigen nahezu 20% und bei den 21–60-Jährigen sowie den > 60-Jährigen jeweils mehr als 30%. Anschließend fiel die Resistenzrate bei den unter 21-Jährigen um fast 18% auf das Niveau des Jahres 1995 (< 2%), während bei den 21–60-Jährigen und > 60-Jährigen ein Resistenzrückgang von ca. 10% bzw. ca. 5% zu beobachten war. Der höhere Anteil resistenter Stämme bei älteren Patienten war bisher mit der über die Jahre kumulierten Einnahme von Fluorchinolonen erklärt worden. Möglicherweise hängt die beobachtete Resistenzdynamik aber

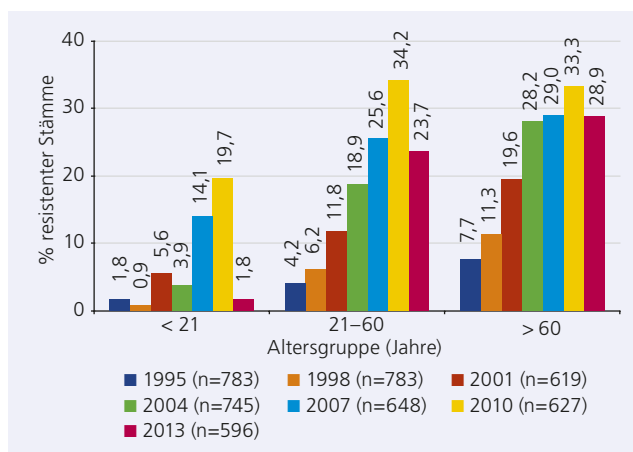


Abb. 4.1.5.1.2: Prozentuale Anteile Ciprofloxacin-resistenter Stämme von *E. coli* aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten, 1995–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

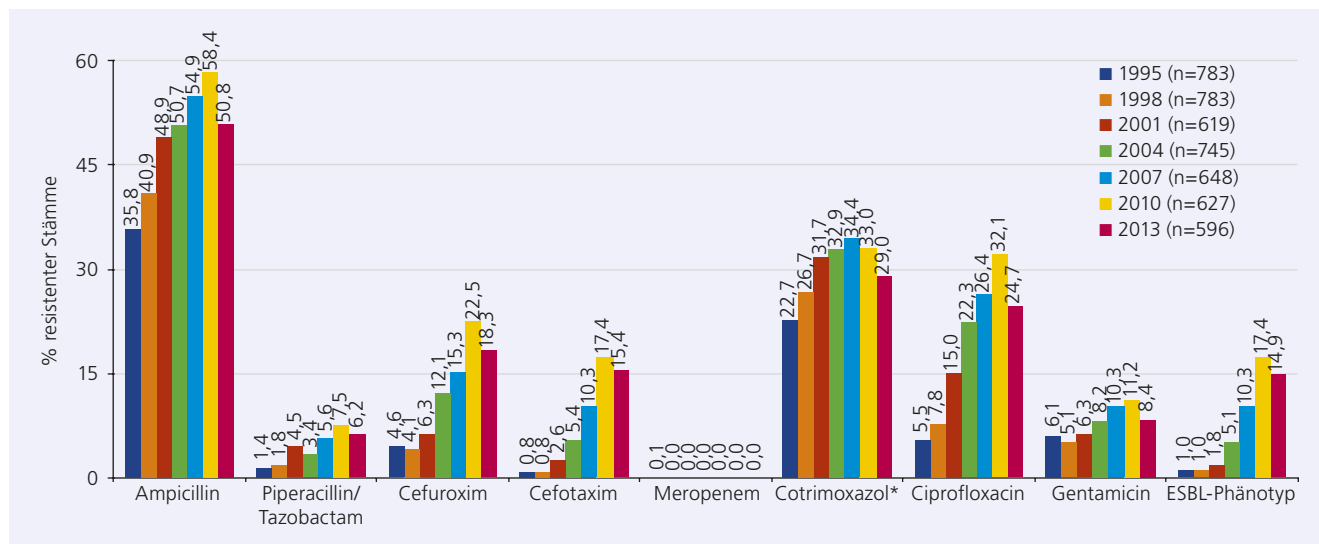


Abb. 4.1.5.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus dem Hospitalbereich, 1995–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

mit unterschiedlichen Krankheitsbildern in den verschiedenen Altersgruppen zusammen.

Die zunächst starke Änderung der Resistenzrate gegen Fluorchinolone bei den Isolaten der unter 21-Jährigen geht sehr wahrscheinlich auf die wechselnde Häufigkeit von Infektionen durch Stämme mit dem Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Phänotyp und gleichzeitig vorliegender Fluorchinolon-Resistenz zurück (Abb. 4.1.5.1.3). War die Rate der Fluorchinolon-Resistenz zunächst dem Lebensalter und dem damit verbundenen Ausmaß der Antibiotikaexposition proportional, waren die Stämme mit kombinierter Resistenz in den Jahren 2007 und 2010 vermehrt auch bei jugendlichen Patienten nachweisbar.

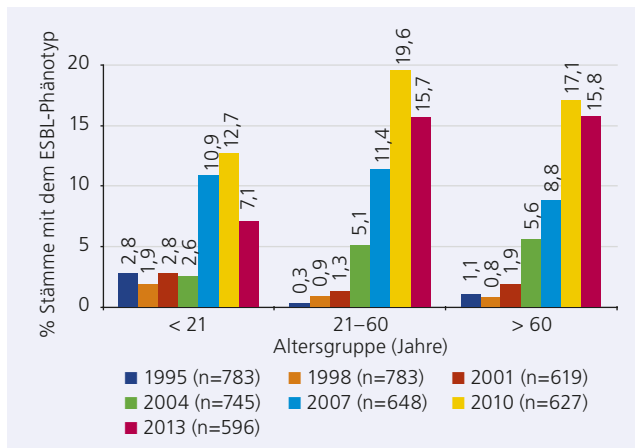


Abb. 4.1.5.1.3: Prozentuale Anteile von *E.-coli*-Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten, 1995–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

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

Im Hospitalbereich war zwischen 1995 und 2010 zunächst ein konstanter Anstieg des Anteils der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp an allen *E.-coli*-Isolaten zu beobachten (von 1% auf 17,4%) (Abb. 4.1.5.1.1). Zeitgleich stieg die Resistenzhäufigkeit gegenüber Cefuroxim und Cefotaxim von < 5% auf 22,5% bzw. von < 1% auf 17,4%. Im Untersuchungsjahr 2013 ging der Anteil der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp aber zum ersten Mal wieder

zurück (14,9%). Parallel fiel die Resistenz gegen Cefuroxim und Cefotaxim auf 18,3% bzw. 15,4%. Die Carbapeneme (z.B. Meropenem) zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum hohe Empfindlichkeitsraten von über 99%. Demgegenüber stieg die Resistenzhäufigkeit gegenüber der Kombination Piperacillin/Tazobactam von 1,4% im Jahr 1995 auf 7,5% in 2010 und betrug zuletzt 6,2%, während die Resistenzhäufigkeit gegenüber Gentamicin zunächst von 6,1% auf 11,2% zunahm und am Ende des Beobachtungszeitraumes bei 8,4% lag. Dabei kann Ko-Selektion als Ursache für die Entwicklung der Gentamicin-Resistenz vermutet werden, da der Verbrauch an Aminoglykosiden in den letzten beiden Jahrzehnten stark zurückgegangen ist.

Das wahre Gefahrenpotenzial, 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 anfangs eine stetige Abnahme des Anteils der Stämme, die gegen alle fünf Substanzen sensibel waren, und zwar von 56,4% im Jahr 1995 auf 37,5% im Jahr 2010. Im letzten Beobachtungsjahr nahm der Anteil aber wieder auf 43,1% zu. Umgekehrt stieg der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen drei oder mehr Wirkstoffe erst einmal von 7,0% (1995) auf 29,5% (2010) und verringerte sich danach auf 22,7%. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen alle fünf Antibiotika lag zu Beginn bei 0,4%, erreichte 5,3% im Jahr 2010 und lag schließlich bei 3,4% im Jahr 2013 (Abb. 4.1.5.1.4). Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN gemäß der KRINKO-Definition⁵ an allen Isolaten erhöhte sich von 0,6% im Jahr 1995 auf 14,5% im Jahr 2010 und ging anschließend auf 10,9% im Jahr 2013 zurück. Im Jahr 2013 wurde kein Stamm als 4MRGN bewertet.

Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin sind mögliche Alternativen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente *E. coli*. Der Anteil von *E.-coli*-Isolaten mit Fosfomycin-Resistenz betrug 1,8% im Jahr 2013. Ein Isolat war Colistin-resistent. Als Resistenzgen wurde das übertragbare Gen *mcr-1* nachgewiesen. Die Testung von Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp gegenüber Tigecyclin ergab, dass alle getesteten Isolate sensibel waren.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudien 2010 und 2013 wurde auch die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterienspezies

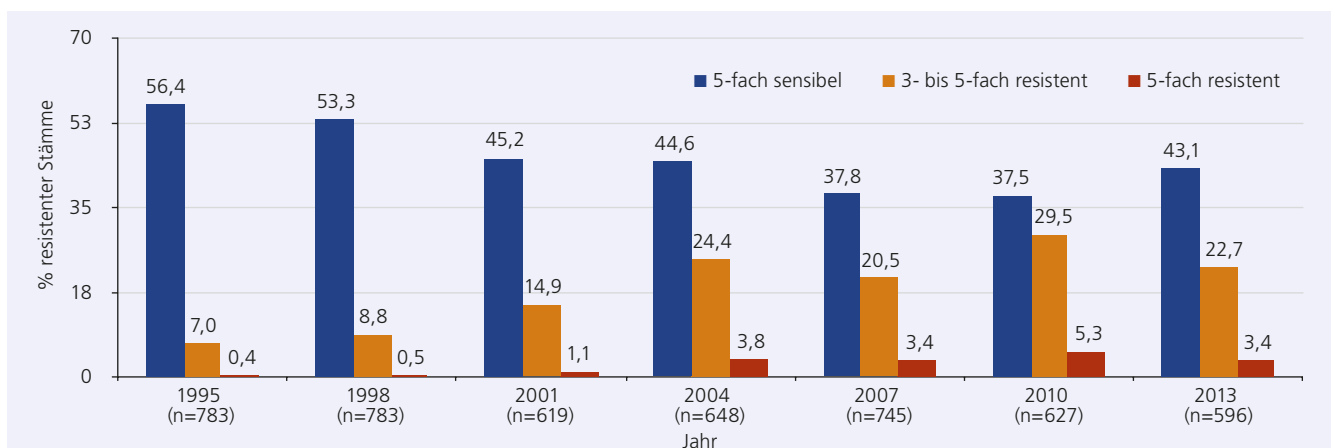


Abb. 4.1.5.1.4: Prozentuale Anteile sensibler *E.-coli*-Stämme und solcher mit einer Resistenz gegen mindestens drei bzw. fünf Wirkstoffen unterschiedlicher Antibiotikaklassen* aus dem Hospitalbereich, 1995–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Berücksichtigt wurden Ampicillin (Penicilline), Cefuroxim (Cephalosporine), Ciprofloxacin (Fluorchinolone), Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Gentamicin (Aminoglykoside)

gegenüber Antibiotika aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich untersucht. In jeder Untersuchung wurden nahezu 500 *E.-coli*-Urinisolate getestet. Die Resistenzhäufigkeit der geprüften Wirkstoffe variierte zwischen 0,8-1% für Nitrofurantoin und lag bei ca. 43% für Amoxicillin (Abb. 4.1.5.1.5). Die Rate der Isolate mit dem ESBL-Phänotyp betrug 8% im Jahr 2010 und verringerte sich auf 4,7% im Jahr 2013. Zeitgleich sank nicht nur die Resistenzhäufigkeit gegenüber den breit wirksamen Oral-Cephalosporinen der Gruppen 2 (Cefuroxim) und 3 (Cefixim, Cefpodoxim), sondern auch die gegenüber Fluorchinolonen und Cotrimoxazol.^{6, 7}

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

Die aus den an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten erlauben eine Auswertung der Resistenzdaten nach dem Versorgungsbereich (ambulant vs. stationär) sowie, aufgrund der hohen Fallzahl getesteter Bakterienstämme, nach der Versorgungsstufe der Krankenhäuser. Allerdings ist die Aussagekraft der Daten dadurch gemindert, dass die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei unterschiedlichen Kollektiven von Stämmen erfasst wird.⁸

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Resistenzsituation gegen Antibiotika bei den Isolaten von Patienten aus dem ambulanten

Versorgungsbereich (erwartungsgemäß) deutlich günstiger dar als bei denjenigen aus dem stationären Versorgungsbereich, wobei das höchste Resistenzniveau jeweils bei den Erregern von Patienten auf Intensivstationen zu beobachten ist (Abb. 4.1.5.1.6; Daten von 2014).

Wie bereits im GERMAP-Bericht von 2008 gezeigt wurde, kann die Resistenzsituation von Krankenhaus zu Krankenhaus bzw. von Region zu Region sehr unterschiedlich sein.⁹ Dabei hängt die Resistenzrate in einem Krankenhaus zum einen mit dem Patienten-gut und zum anderen mit der Versorgungsspezifität der betreffenden Klinik für bestimmte Krankheiten zusammen. Die ARS-Daten zeigen für *E. coli*, dass Antibiotika-Resistenzen bei Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung ebenso häufig zu finden sind wie bei Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Schwerpunkt- und Maximalversorgung (Abb. 4.1.5.1.7; Daten von 2014).

Demgegenüber zeigen die Daten aus der ambulanten Medizin teilweise große Unterschiede in den Resistenzraten zwischen Isolaten von Patienten in verschiedenen Versorgungsbereichen (Abb. 4.1.5.1.8; Daten von 2014). Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass bei Patienten, die in allgemeinmedizinischen/inter-nistischen und urologischen Fachambulanzen behandelt werden, fast ebenso häufig Isolate mit einer Resistenz gegen bestimmte

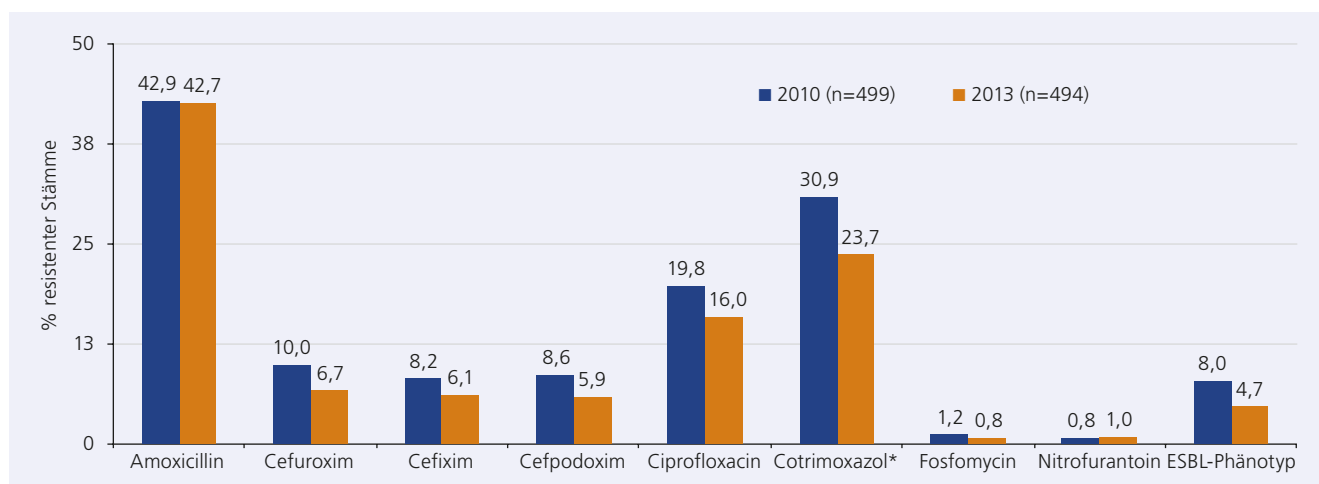


Abb. 4.1.5.1.5: Prozentuale Anteile resistenter Urinisolate von *E. coli* aus dem ambulanten Versorgungsbereich, 2010 und 2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

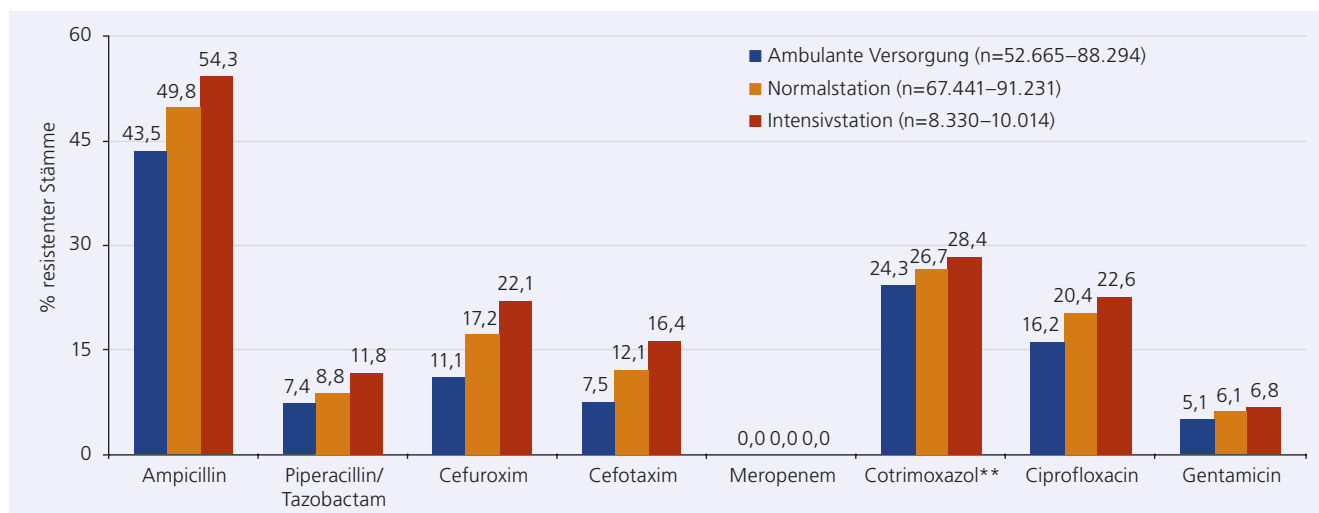
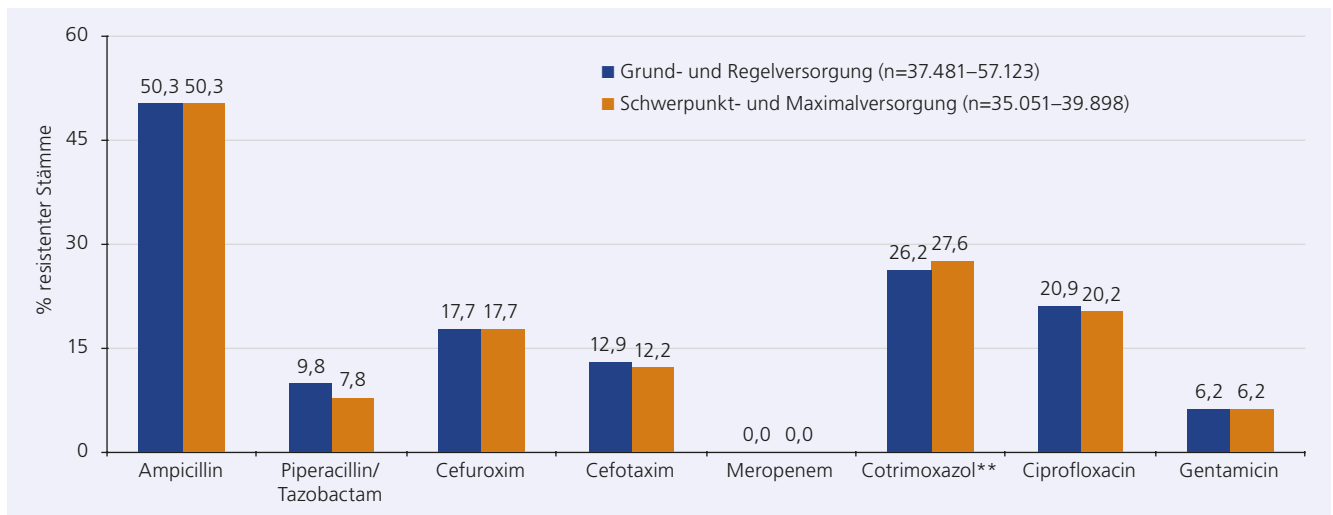
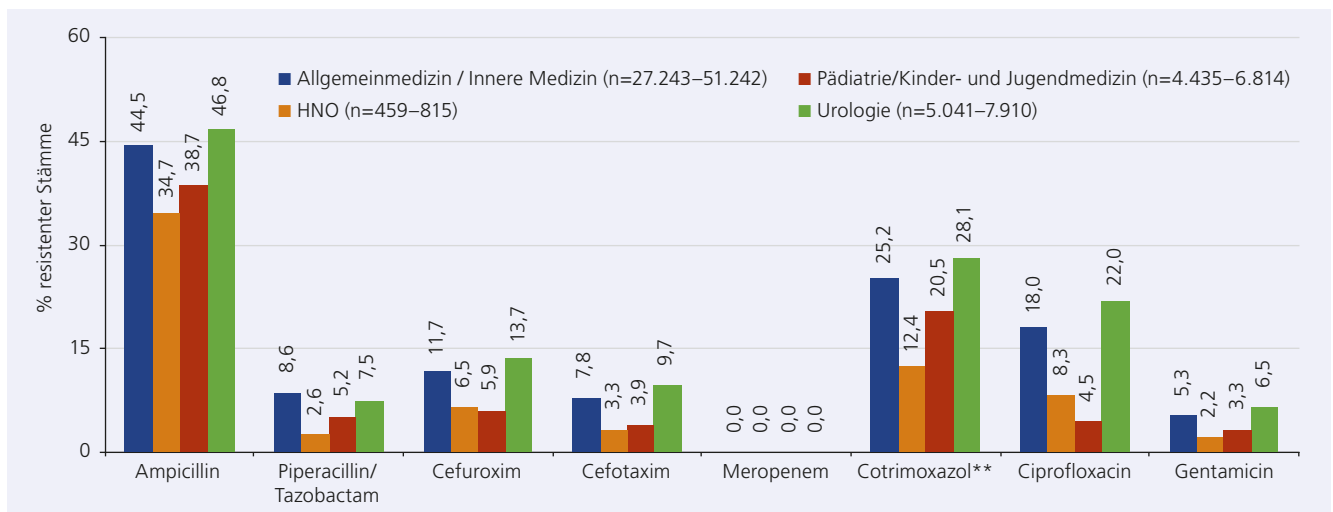


Abb. 4.1.5.1.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus dem ambulanten Versorgungsbereich sowie auf Normalstationen und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.5.1.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.5.1.8: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* verschiedener Fachrichtungen der ambulanten Versorgung (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Antibiotika (Ampicillin, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Gentamicin) zu finden sind wie bei Patienten auf Normalstationen im Klinikbereich. Dazu zählen auch die für die kalkulierte parenterale Initialtherapie von nosokomialen Infektionen empfohlenen Standardantibiotika (z. B. Cephalosporine der Gruppen 2 und 3, Piperacillin/Tazobactam, Fluorchinolone).

Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)

Die Zahl aller Bakterienstämme, die im Zeitraum 2000–2014 von Patienten auf den beteiligten Intensivstationen isoliert wurden, betrug 248.138.¹⁰ Hierunter befanden sich 42.159 *E.-coli*-Isolate. Auch wenn bei dieser Datenerfassung Copy-Stämme nicht sicher ausgeschlossen werden können, sind die Ergebnisse der SARI-Studie bedeutsam. So stieg die Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) von 7,4% im Jahr 2000 auf 27,8% im Jahr 2011 und ist danach annähernd gleich geblieben. Im Jahr 2014 betrug der Anteil der Fluorchinolon-resistenten Stämme 25,5%. Die Resistenzhäufigkeit gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 1,3% im Jahre 2000 auf 17% im Jahr 2011 und lag im Jahr 2014 bei 17,6%.¹⁰

Die Inzidenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg im Mittel (Mittelwert) von 0,16 pro 1.000 Patiententage in 2001 auf 1,39 im Jahr 2008¹¹ und dann weiter auf 2,6 im Jahr 2011.¹² Im Jahr 2014 lag der Wert dann bereits bei deutlich über 3 pro 1.000 Patiententage.¹⁰ Der Anstieg der Resistenzraten für Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 führte bei den Carbapenemen zwischen 2001 und 2012 zu einer deutlichen Zunahme der Anwendungsdichte. In der Folge war dann aber kein weiterer Anstieg und im Jahr 2014 sogar ein Rückgang des Verbrauchs zu beobachten.¹⁰ Der Anteil von Isolaten mit einer Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem) lag im gesamten Beobachtungszeitraum unter 1%.¹⁰

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

In dem Zeitraum zwischen 2003 und 2014 wurden von 12–22 an der Studie beteiligten deutschen Laboren pro Jahr die Daten von 850 bis 6.251 Blutkulturisolaten mitgeteilt.¹³ Die Resistenz gegen Aminopenicilline lag zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei 47% und am Ende bei 52%. Der höchste Wert betrug 60% (im Jahr 2006). Die Resistenzrate für Fluorchinolone stieg von anfangs 14% auf 30% (in 2007), streute in den folgenden vier Jahren zwischen 23% und 25% und betrug am Ende des Beobachtungs-

zeitraums 21%. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 erhöhte sich zunächst von < 1% in 2003 auf 8% in 2007, war anschließend bis 2011 nahezu unverändert und stieg dann auf 11% im Jahr 2014. Die Resistenzhäufigkeit gegen Aminoglykoside lag bis 2007 durchweg bei 4–6%; jedoch wurde in 2006 eine Resistenzrate von 10% ermittelt. Nach 2007 fand sich jeweils eine Rate im Bereich von 7–9%.¹³ Die Carbapenem-Resistenz betrug in keinem Jahr mehr als 0,7%.

German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (G-TEST)

Die Studie endete im Jahr 2009. Die in den Jahren 2005, 2007 und 2009 ermittelten Resistenzraten wurden in dem Bericht GERMAP 2012 vorgestellt.¹⁴

Anmerkungen

Das Resistenzniveau von *E. coli* im ambulanten Versorgungsbereich kann anhand der Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie und der Daten von ARS möglicherweise nur grob geschätzt werden, da ein überproportional hoher Anteil der aus dem ambulanten Versorgungsbereich an mikrobiologische Labore gesendeten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger, zum Beispiel mit Antibiotika vorbehandelten Patienten, stammt.¹⁵

Vor diesem Hintergrund sind Daten der ARESC-Studie zur Resistenzsituation bei *E.-coli*-Isolaten von Patienten mit akuter unkomplizierter Zystitis interessant. Von den 243 in Deutschland isolierten Stämmen aus dem Zeitraum September 2003 bis Juni 2006 zeigten jeweils weniger als 5% eine Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Ciprofloxacin, Fosfomycin

oder Nitrofurantoin. Der Anteil von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cefuroxim oder Fosfomycin betrug sogar weniger als 1%. Demgegenüber lagen die Resistenzraten für Ampicillin und Cotrimoxazol bei 34,9% bzw. 25,9%.^{16, 17}

ESBL bildende *E. coli*

Nahezu alle in den letzten Jahren durchgeführten epidemiologischen Studien wiesen eine Zunahme der Prävalenz von ESBL bildenden Isolaten in Deutschland aus. In der PEG-Resistenzstudie 2013 war jedoch sowohl bei den Isolaten von Patienten aus dem ambulanten als auch bei den Isolaten von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich ein Rückgang der ESBL-Rate festzustellen (s.o.).^{3,7}

Die molekulare Charakterisierung von insgesamt 198 Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudien 2010 und 2013 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich isoliert worden waren, ergab, dass mehr als 90% der Stämme eine ESBL vom Typ CTX-M bilden (Abb. 4.1.5.1.9). In beiden Untersuchungsjahren wurde das CTX-M-15-Enzym mit jeweils mehr als 50% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von CTX-M-1 (ca. 24%) und CTX-M-14 (7–9%). Ein vergleichbares Verteilungsmuster zeigte sich bei den insgesamt 63 Urinisolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem ambulanten Bereich (Abb. 4.1.5.1.10).

CTX-M-15 war mit über 50% Anteil auch die dominierende ESBL-Variante in zahlreichen anderen Untersuchungen humaner *E.-coli*-Isolate aus Krankenhaus, ambulantem Bereich, Pflegeheim und der Normalbevölkerung.^{18,19,20} Insbesondere im

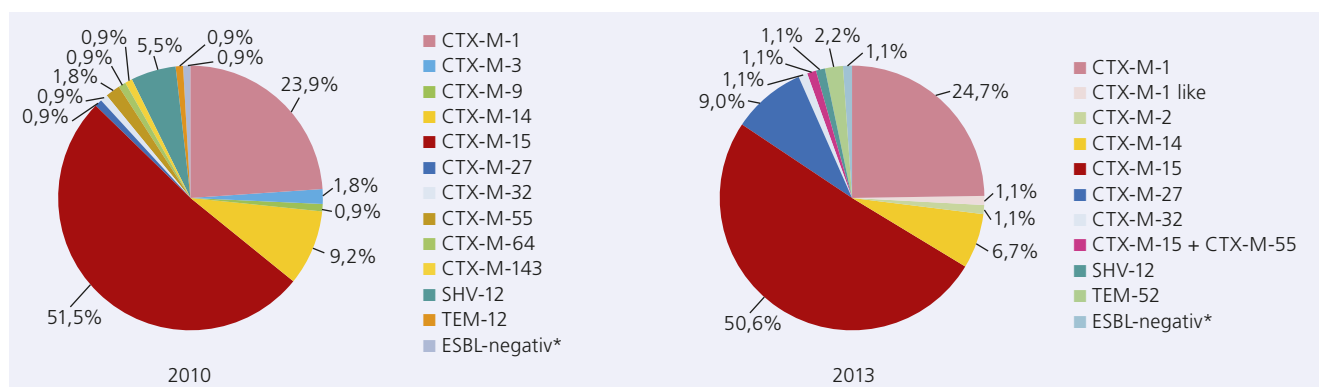


Abb. 4.1.5.1.9: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *E.-coli*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich, 2010 (n=109) und 2013 (n=89) (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Es konnte keine ESBL vom Typ CTX-M, SHV oder TEM entsprechend der Bush-Klassifikation nachgewiesen werden.

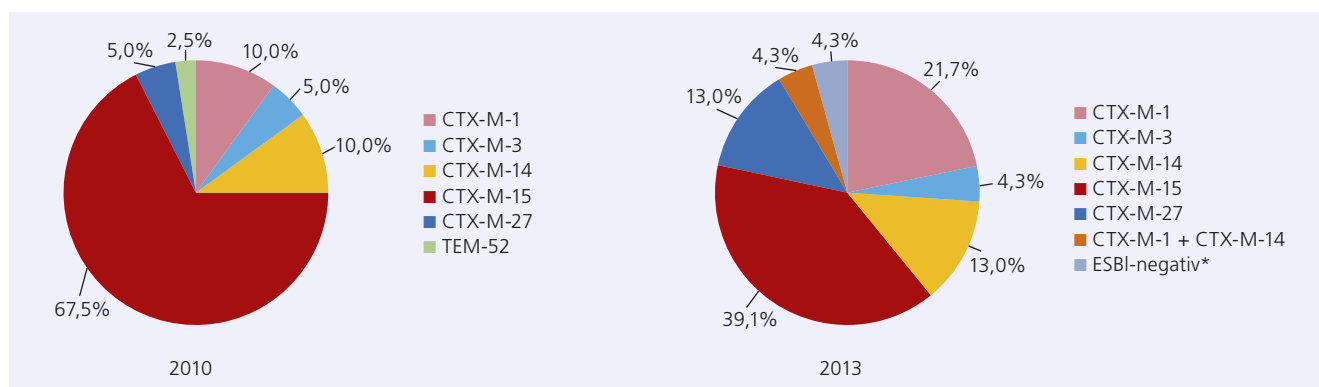


Abb. 4.1.5.1.10: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *E.-coli*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem ambulanten Versorgungsbereich, 2010 (n=40) und 2013 (n=23) (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Es konnte keine ESBL vom Typ CTX-M, SHV oder TEM entsprechend der Bush-Klassifikation nachgewiesen werden.

klinischen und ambulanten Bereich, aber auch im Pflegeheim, steht das Auftreten von CTX-M-15 in engem Zusammenhang mit der pandemischen Verbreitung des Klon O25b-ST131, dessen Anteil in den Studien bei > 30% aller ESBL-positiven *E. coli* liegt.^{18,19,21,22} Während *E. coli* ST131 beim Tier bisher nur in Einzelfällen nachgewiesen wurde, kommt der Klon *E. coli* ST410 mit CTX-M-15-Bildung bei Mensch und Nutztier gleichermaßen vor. Kürzlich wurde bei Ganzgenom-Analysen ein erster Beweis für die Transmission von Klon *E. coli* ST410 zwischen Mensch und Tier erbracht.^{18,23,24}

Im Gegensatz zu CTX-M-15 werden CTX-M-1 bildende Stämme häufig auch aus veterinärmedizinischem Untersuchungsmaterial angezüchtet und in Nahrungsmitteln nachgewiesen.^{25,26} Eine Untersuchung in den Niederlanden hat mittels mehrerer molekularer Typisierungsverfahren eine hohe Übereinstimmung zwischen ESBL produzierenden *E.-coli*-Isolaten aus Geflügelfleischproben und solchen aus Stuhlproben und Blutkulturen von Patienten nachweisen können. CTX-M-1 war jeweils die dominierende ESBL.^{27,28} Die Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass ESBL bildende *E. coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übergehen können. Das Ausmaß eines Transfers CTX-M-1 bildender Klone oder *bla*_{CTX-M-1} tragender Plasmide von Tier bzw. Tierprodukt zum Menschen ist bisher allerdings nicht bekannt. Hier werden zukünftig umfangreiche Ganzgenom-Analysen die Transferwege ESBL bildender *E. coli* genauer bestimmbar machen.

Carbapenemase bildende *E. coli*

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum einsenden. Im Jahr 2014 wurden dort die Carbapenemase-Typen von 177 *E.-coli*-Isolaten molekularbiologisch charakterisiert.²⁹ In den meisten Fällen handelte es sich um Carbapenemasen vom Typ OXA-48 (n=56), gefolgt von den Typen KPC-2 (n=39, davon 29 im PLZ-Gebiet 6), VIM-1 (n=20), OXA-181 (n=16) und NDM-1 (n=9). Verglichen mit anderen Jahren war die Zahl der KPC-2 produzierenden *E. coli* im Jahr 2014 hoch und auf einen Ausbruch an einem einzigen Standort zurückzuführen, bei dem KPC-2-Plasmide in mehreren Spezies nachgewiesen wurden.

Fazit

Gemäß den Angaben der PEG-Resistenzstudie war bei den Isolaten aus dem Hospitalbereich nach 15-jähriger kontinuierlicher Zunahme im Jahr 2013 kein weiterer Anstieg der Resistenzhäufigkeit gegenüber den besonders häufig im Krankenhaus verwendeten Antibiotikagruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone) festzustellen. Demgegenüber betrug die Resistenzhäufigkeit gegen Carbapeneme nie mehr als 0,1%.

Die Fluorchinolone kommen trotz des sinkenden Resistenzniveaus auf ca. 25% aber weiterhin nur bedingt zur kalkulierten Behandlung von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Im Gegensatz hierzu haben die Carbapeneme nach wie vor einen hohen Stellenwert bei der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Sollte die Häufigkeit von ESBL bildenden Erregern, die nicht mehr mit Cephalosporinen und häufig auch nicht mehr mit Fluorchinolonen therapiert werden können, sich langfristig

stabilisieren oder sogar zurückgehen, könnte der Verbrauch von Carbapenemen in den nächsten Jahren wieder sinken. Das Netzwerk SARI weist bereits für das Jahr 2014 einen Rückgang der Anwendungsdichte von Carbapenemen auf Intensivstationen aus.¹⁰ Bei reduziertem Verbrauch sollte auch das Risiko für die Entstehung und Ausbreitung Carbapenem-resistenter *E.-coli*-Stämme abnehmen.

Das Resistenzniveau im ambulanten Versorgungsbereich ist außer bei allgemeinmedizinischen/internistischen und urologischen Ambulanzen deutlich niedriger als im stationären Bereich, wobei ESBL bildende und/oder Fluorchinolone-resistente *E. coli* verbreitet sind. Bei Isolaten von Patienten aus allgemeinmedizinischen/internistischen und urologischen Ambulanzen finden sich für viele Antibiotika nahezu gleich hohe Resistenzraten wie bei Isolaten im Klinikbereich. Ursache für diese Beobachtung ist hier möglicherweise ein besonders hoher Anteil von Personen mit internistischen und urologischen Grunderkrankungen, die zu rekurrierenden Infektionen prädestinieren und deshalb vermutlich bereits zuvor antibiotisch behandelt wurden. Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten ist das Risiko der Isolierung eines resistenten Erregers deutlich erhöht. Das Beispiel weist auch auf das grundsätzliche Problem bei der Interpretation von Resistenzdaten aus dem ambulanten Bereich hin, weil ein Großteil der an das Labor eingesendeten Proben sehr wahrscheinlich von auffälligen und vermutlich bereits vorbehandelten Patienten stammt, d.h., das wahre Ausmaß der Ausbreitung Antibiotika-resistenter Erreger von bakteriellen Infektionen wird durch solche Laborstatistiken nicht abgebildet.¹⁵

Bei Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen, deren Urinproben in der Regel nicht mikrobiologisch untersucht werden, stellt sich die Resistenzsituation bei *E. coli* vergleichsweise noch sehr günstig dar. Der Nachweis von mehrfachresistenten Klonen mit epidemischer Ausbreitungsdynamik bei dieser Patientengruppe¹⁷ hat aber dazu geführt, dass sich die Resistenzsituation auch bei dieser Patientengruppe in der ersten Hälfte des letzten Jahrzehnts verschlechtert hatte. Dies belegen anschaulich die Ergebnisse der Studien ECO-SENS I (1999-2000) und ECO-SENS II (2007-2008) für Österreich, wo z.T. ein starker Anstieg der Resistenz gegen zahlreiche Wirkstoffe zu beobachten war, z.B. gegen Ampicillin von 17,5% auf 28,8%, Ciprofloxacin von 0% auf 4,1% und Cotrimoxazol von 9,5% auf 14,4%.³⁰ Ein umsichtiger Einsatz von Antibiotika zur Vermeidung der Selektion (multi)resistenter *E. coli* ist daher zwingend auch im ambulanten Bereich geboten.

Bisher ist die Rate Colistin-resistenter *E. coli* erfreulicherweise sehr niedrig. Da nunmehr erstmals Stämme mit einem Plasmidvermittelten Resistenzmechanismus gegen Colistin – auch in Deutschland – beschrieben wurden, ist ein Monitoring auf Colistin-Resistenz und insbesondere auf den neuen Mechanismus MCR-1 entscheidend, um steigende Resistenzraten gegen dieses Reserveantibiotikum erkennen zu können.^{31, 32}

Der in der PEG-Resistenzstudie zwischen 2010 und 2013 beobachtete Rückgang der Resistenzraten gegenüber Cephalosporinen und Fluorchinolonen ließ sich in anderen Surveillance-Instrumenten nicht beobachten. Daher sind weitere Anstrengungen in Form von rationalem Antibiotikaeinsatz sowie Prävention von Transmissionen nötig, um die Resistenzraten gegen diese beiden therapeutisch wichtigen Antibiotikagruppen zu reduzieren.

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

- Becker A, Rosenthal JK, Studiengruppe. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006-2007. Vierte Blutkulturstudie der Arbeitsgemeinschaft „Blutkulturstudie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2010;19:28-39.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Second Informational Supplement, M100-S25, Wayne, PA, 2015.
- Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311-54.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2010. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2013. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
- ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
- GERMAP 2008. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2008. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.de/econtext/germap>.
- SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>.
- 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.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013;303:388-95.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
- GERMAP 2012. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. *Antifinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2014. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.de/econtext/germap>.
- Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1845-51.
- Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13.
- Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, et al. European emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clonal groups O25:H4-ST131 and O15:K52:H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. *J Clin Microbiol* 2008;46:2605-12.
- Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, et al. Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. *Vet Microbiol* 2015 Nov 24. pii: S0378-1135(15)30097-3. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.028. [Epub ahead of print] PMID: 26654217.
- Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Pietsch M, et al. Prevalence and genetic diversity of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in nursing homes in Bavaria, Germany. *Vet Microbiol* 2015 Oct 19. pii: S0378-1135(15)30048-1. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.10.008. [Epub ahead of print] PMID: 26494113.
- Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1228-30.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1-14.
- Arvand M, Moser V, Pfeifer Y. Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and spread of the epidemic clonal lineage ST131 in nursing homes in Hesse, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2686-8.
- Fischer J, Rodríguez I, Baumann B, Guiral E, et al. bla_{CTX-M-15}-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2951-8.
- Schäufli K, Semmler T, Wieler LH, Wöhrmann M, et al. Clonal spread and interspecies transmission of clinically relevant ESBL-producing *Escherichia coli* of ST410 – another successful pandemic clone? *FEMS Microbiol Ecol* 2016;92(1).
- Valentin L, Sharp H, Hille K, Seibt U, et al. Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. *Int J Med Microbiol* 2014;304:805-16.
- Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, et al. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631-4.
- Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, et al. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216-21.
- Kluytmans JA, Overdevest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* 2013;56:478-87.
- Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger - Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014. *Epid Bull* 2016(2),11-4.
- Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:45-51.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161-8.
- Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis* 2016;16:282-3.

ESBL-Prävalenz in Afrika und Asien – eine selektive Literaturrecherche in Bezug auf rezent publizierte Kolonisations- und Infektionsraten

Neben den publizierten Daten aus industrialisierten Staaten liegen mittlerweile auch zunehmend Daten zur Epidemiologie von resistenten Gram-negativen Erregern in Afrika^{1,2} und Asien vor. Von besonderer klinischer und hygienischer Bedeutung sind innerhalb der Gram-negativen Erreger die Extended Spectrum Betalactamase (ESBL)-bildenden Erreger. Sie betreffen häufig *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* und damit typische humanpathogene Gram-negative Erreger. Aufgrund in vielen Fällen vorliegender Koresistenzen z.B. gegenüber Chinolonen, Cotrimoxazol und Aminoglykosiden sind die antibakteriellen Behandlungsoptionen hier oft eingeschränkt. In einigen Ländern Afrikas hat sich mittlerweile die noch relativ neue Ausbreitung von Carbapenemase-bildenden Erregern als relevante klinische Bedrohung erwiesen. Einzelfallberichte und kurze Fallserien liegen mittlerweile auch für diesen Kontinent vor, während die Entwicklung und Ausbreitung von Carbapenemasen in Asien seit vielen Jahren mit Sorge verfolgt wird. Die Ausbreitung von Carbapenemasen kann jedoch hier nicht dargestellt werden.

In den folgenden zwei Tabellen werden die Ergebnisse einer selektiven und umfassenden Literaturrecherche dargestellt. Die jeweils zuletzt publizierten und auf Pubmed (bis 1.5.2015) gelisteten Daten zur Kolonisation und Infektion durch ESBL-Bildner wurden bewertet. In die Auswertung haben nur Daten Eingang

gefunden, die nicht aus Häufungen oder Ausbruchsgeschehen stammten und bei denen es sich nicht um importierte Infektionen oder Kolonisation handelte. Sowohl für Afrika als auch für Asien liegen mittlerweile zunehmend mehr und qualitativ verlässlichere Daten zur Prävalenz vor. Die Einteilung der Staaten erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation der Vereinten Nationen (UN).

Einschränkend muss eingeräumt werden, dass sowohl die Qualität als auch die Repräsentativität der vorliegenden Studien in vielen Fällen nur unzureichend beurteilt werden kann und daher kritisch hinterfragt werden muss. In den meisten Ländern liegen keine nationalen Surveillance-Daten vor, sondern nur punktuell regionale Studien; für einige Länder liegen überhaupt keine Daten vor. Darüber hinaus liegen vielfach keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung der mikrobiologischen Standards in den einzelnen Ländern vor, d.h., die technischen Möglichkeiten und die dazugehörigen Validierungsverfahren, die zur reproduzierbaren in vitro-Empfindlichkeitstestung und zur molekularen oder phänotypischen Charakterisierung von Resistenzmechanismen verwendet werden, sind nicht bekannt.

► A. Mischnik, I. Bekeredjian-Ding, F. Schaumburg, C. Lübbert
Reviewer: W.V. Kern, Y. Pfeifer

- Manenzhe RI, Zar HJ, Nicol MP, Kaba M. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:23-40.
- Tansarli GS, Poulikakos P, Kapaskelis A, Falagas ME. Proportion of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing isolates among Enterobacteriaceae in Africa: evaluation of the evidence-systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1177-84.
- Bouzenoune F, Boudersa F, Bensaad A, Harkat F, et al. Urinary tract infections in Ain M'lila (Algeria). Antibiotic resistance of 239 strains isolated between 2006 and 2007. *Med Mal Infect* 2009;39:142-3.
- Iabadene H, Messai Y, Ammari H, Alouache S, et al. Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among Enterobacteriaceae in Algiers hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:340-2.
- Nedjai S, Barguigua A, Djahmi N, Jamali L, et al. Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamases in *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* group bacteria, in Algeria. *Med Mal Infect* 2012;42:20-9.
- Metwally L, Gomaa N, Attallah M, Kamel N. High prevalence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-mediated resistance in *K. pneumoniae* isolates from Egypt. *East Mediterr Health J* 2013;19:947-52.
- Fam N, Leflon-Guibout V, Fouad S, Aboul-Fadl L, et al. CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Cairo (Egypt), including isolates of clonal complex ST10 and clones ST131, ST73, and ST405 in both community and hospital settings. *Microb Drug Resist* 2011;17:67-73.
- Saied T, Elkholy A, Hafez SF, Basim H, et al. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial bloodstream infections in university hospitals in Egypt. *Am J Infect Control* 2011;39:61-5.
- Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, et al. High rate of faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:350-4.
- Zohoun A, Ngoh E, Bajjou T, Sekhsokh Y, et al. Epidemiological features of multidrug resistant bacteria isolated from urine samples at the Mohammed V Military Teaching Hospital in Rabat, Morocco. *Med Trop (Mars)* 2010;70:412-3.
- Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Zerouali K, et al. Prevalence and types of extended spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* isolates in Moroccan community. *Microb Pathog* 2013;61-62:16-22.
- Thabet L, Messadi A, Mbarek M, Turki A, et al. Surveillance of multidrug resistant bacteria in a Tunisian hospital. *Tunis Med* 2008;86:992-5.
- Ben Haj Khalifa A, Khedher M. Epidemiological study of *Klebsiella* spp. uropathogenic strains producing extended-spectrum beta-lactamase in a Tunisian university hospital, 2009. *Pathol Biol (Paris)*. 2012;60:1-5.
- Hammami S, Boutiba-Ben Boubaker I, Saidani M, Lakhal E, et al. Characterization and molecular epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacter cloacae* isolated from a Tunisian hospital. *Microb Drug Resist* 2012;18:59-65.
- Brink A, Moolman J, da Silva MC, Botha M, National Antibiotic Surveillance Forum. Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. *S Afr Med J* 2007;97:273-9.
- Habte TM, Dube S, Ismail N, Hoosen AA. Hospital and community isolates of uropathogens at a tertiary hospital in South Africa. *S Afr Med J* 2009;99:584-7.
- Brink AJ, Botha RF, Poswa X, Senekal M, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13:43-9.
- Ahoyo AT, Baba-Moussa L, Anago AE, Avogbe P, et al. Incidence of infections due to *Escherichia coli* strains producing extended spectrum betalactamase, in the Zou/Collines Hospital Centre (CHDZ/C) in Benin. *Med Mal Infect* 2007;37:746-52.
- Obeng-Nkrumah N, Twum-Danso K, Krogfelt KA, Newman MJ. High levels of extended-spectrum beta-lactamases in a major teaching hospital in Ghana: the need for regular monitoring and evaluation of antibiotic resistance. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:960-4.
- Isendahl J, Turlej-Rogacka A, Manjuba C, Rodrigues A, et al. Faecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in children in Guinea-Bissau: a hospital-based cross-sectional study. *PLoS One* 2012;7:51981.
- Ahmed SF, Ali MM, Mohamed ZK, Moussa TA, et al. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases and AmpC-producing *Escherichia coli* in a Libyan community. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:22.
- Olowe OA, Grobbel M, Buchter B, Lubke-Becker A, et al. Detection of bla(CTX-M-15) extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* from hospital patients in Nigeria. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:206-7.

Tab. 1: Zuletzt publizierte ESBL-Kolonisations- und Infektionsraten in Afrika nach UN-Regionen

UN-Region	Land	Kolonisation				Infektion			
		ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle	ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle
Nördliches Afrika	Algerien	Keine Daten				4% 16% 31%	Urinkulturen Verschiedene Wundabstriche	2006–2007 2003–2007 2009	3 4 5
	Ägypten	31%	Verschiedene	2011–2012	6	16% 76%	Urinkulturen Blutkulturen	2007–2008 2006–2007	7 8
	Libyen	Keine Daten				Keine Daten			
	Marokko	3% 43%	Rektalabstriche Rektalabstriche	2009–2010 2012	N/A 9	5% 8%	Urinkulturen Urinkulturen	2008 2010–2011	10 11
	Sudan	Keine Daten				Keine Daten			
	Tunesien	Keine Daten				47% 20% 66%	Verschiedene Urinkulturen Urinkulturen	2005–2006 2009 2009	12 13 14
	Westsahara	Keine Daten				Keine Daten			
Südliches Afrika	Botswana	Keine Daten				Keine Daten			
	Lesotho	Keine Daten				Keine Daten			
	Namibia	Keine Daten				Keine Daten			
	Republik Südafrika	Keine Daten				10% 15% 8% 41%	Verschiedene Urinkulturen Urinkulturen Peritoneal-Abstriche	2006 2005–2006 2007–2011 2004–2009	15 16 N/A 17
	Swasiland	Keine Daten				Keine Daten			
Westliches Afrika	Benin	Keine Daten				22%	Verschiedene	2005	18
	Burkina Faso	Keine Daten				Keine Daten			
	Elfenbeinküste	Keine Daten				Keine Daten			
	Gambia	Keine Daten				Keine Daten			
	Ghana	Keine Daten				49%	Verschiedene	2011–2012	19
	Guinea-Conakry	Keine Daten				Keine Daten			
	Guinea-Bissau	33%	Rektalabstriche	2010	20	Keine Daten			
	Kapverden	Keine Daten				Keine Daten			
	Liberia	13%	Rektalabstriche	2001–2007	21	Keine Daten			
	Mali	Keine Daten				Keine Daten			
	Mauretanien	Keine Daten				Keine Daten			
	Niger	Keine Daten				Keine Daten			
	Nigeria	Keine Daten				10% 21% 13% 22% 37%	Verschiedene Verschiedene Verschiedene Verschiedene Verschiedene	2006–2007 2005–2007 2008–2009 2012 2013	22 23 24 25 26
						Keine Daten			
						Keine Daten			
						Keine Daten			
	Sankt Helena	Keine Daten				Keine Daten			
	Senegal	Keine Daten				6% 4%	Urinkulturen Urinkulturen	2001–2003 2004–2006	27 28
	Sierra Leone	Keine Daten				Keine Daten			
	Togo	Keine Daten				Keine Daten			

23. Ogbolu DO, Daini OA, Ogunledun A, Alli AO, et al. High levels of multidrug resistance in clinical isolates of Gram-negative pathogens from Nigeria. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:62-6.
24. Aibinu I, Odugbemi T, Koenig W, Ghebremedhin B. Sequence type ST131 and ST10 complex (ST617) predominant among CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates from Nigeria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:49-51.
25. Motayo BO, Akinduti PA, Adeyakin FA, Okerentugba PO, et al. Antibigram and plasmid profiling of carbapenemase and extended spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Abeokuta, South western, Nigeria. *Afr Health Sci* 2013;13:1091-7.
26. Raji MA, Jamal W, Ojemhen O, Rotimi VO. Point-surveillance of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae isolates from patients in a Lagos Teaching Hospital, Nigeria. *J Infect Public Health* 2013;6:431-7.
27. Dromigny JA, Nabeth P, Juergens-Behr A, Perrier-Gros-Claude JD. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections in Dakar, Senegal. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:236-9.
28. Sire JM, Nabeth P, Perrier-Gros-Claude JD, Bahsoun I, et al. Antimicrobial resistance in outpatient *Escherichia coli* urinary isolates in Dakar, Senegal. *J Infect Dev Ctries* 2007;1:263-8.
29. Schaumburg F, Alabi A, Kokou C, Grobusch MP, et al. High burden of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Gabon. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2140-3.
30. Alabi AS, Frielinghaus L, Kaba H, Kusters K, et al. Retrospective analysis of antimicrobial resistance and bacterial spectrum of infection in Gabon, Central Africa. *BMC Infect Dis* 2013;13:455.
31. Lonchel CM, Melin P, Gangoue-Pieboji J, Assoumou MC, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Cameroonian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:79-87.
32. Magoue CL, Melin P, Gangoue-Pieboji J, Okomo Assoumou MC, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Ngaoundere, Cameroon. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:416-20.
33. Frank T, Arlet G, Gautier V, Talarmin A, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 2006;12:863-5.
34. Bercion R, Mossoro-Kpinde D, Manirakiza A, Le Faou A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Bangui, Central African Republic. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:187-90.
35. Seid J, Asrat D. Occurrence of extended spectrum beta-lactamase enzymes in clinical isolates of *Klebsiella* species from Harar region, eastern Ethiopia. *Acta Trop* 2005;95:143-8.
36. Kohli R, Omuse G, Revathi G. Antibacterial susceptibility patterns of blood stream isolates in patients investigated at the Aga Khan University Hospital, Nairobi. *Afr Med J* 2010;87:74-80.

Tab. 1: Zuletzt publizierte ESBL-Kolonisations- und Infektionsraten in Afrika nach UN-Regionen

UN-Region	Land	Kolonisation				Infektion			
		ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle	ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle
Mittleres Afrika	Angola	Keine Daten				Keine Daten			
	Äquatorialguinea	Keine Daten				Keine Daten			
	Demokratische Republik Kongo	Keine Daten				Keine Daten			
	Gabun	45%	Rektalabstriche	2012	29	15%	Verschiedene	2009–2012	30
	Kamerun	55% 54%	Rektalabstriche Rektalabstriche	2009 2010	31 32	Keine Daten			
	Republik Kongo	Keine Daten				Keine Daten			
	Sao Tomé und Príncipe	Keine Daten				Keine Daten			
	Tschad	Keine Daten				Keine Daten			
	Zentralafrikanische Republik	Keine Daten				4% 12%	Verschiedene Urinkulturen	2003–2005 2004–2006	33 34
Östliches Afrika	Äthiopien	Keine Daten				33%	Verschiedene	2003–2004	35
	Burundi	Keine Daten				Keine Daten			
	Djibuti	Keine Daten				Keine Daten			
	Eritrea	Keine Daten				Keine Daten			
	Kenia	Keine Daten				14% 27%	Blutkulturen Verschiedene	2003–2008 1992–2010	36 37
	Komoren	Keine Daten				Keine Daten			
	Madagaskar	Keine Daten				Keine Daten			
	Malawi	Keine Daten				1%	Blutkulturen	2004–2005	38
	Mauritius	Keine Daten				Keine Daten			
	Mayotte	Keine Daten				Keine Daten			
	Mosambik	Keine Daten				Keine Daten			
	Réunion	Keine Daten				Keine Daten			
	Ruanda	Keine Daten				23%	Urinkulturen	2009	39
	Sambia	Keine Daten				Keine Daten			
	Seychellen	Keine Daten				Keine Daten			
	Simbabwe	Keine Daten				Keine Daten			
	Somalia	Keine Daten				Keine Daten			
	Südsudan	Keine Daten				Keine Daten			
	Tansania	Keine Daten				15% 79%	Blutkulturen Wundabstriche	2001–2002 2011–2012	40 41
	Uganda	Keine Daten				79%	Wundabstriche	2011–2012	42

37. Kiiru J, Kariuki S, Goddeeris BM, Butaye P. Analysis of beta-lactamase phenotypes and carriage of selected beta-lactamase genes among *Escherichia coli* strains obtained from Kenyan patients during an 18-year period. *BMC Microbiol* 2012;12:155.
38. Gray KJ, Wilson LK, Phiri A, Corkill JE, et al. Identification and characterization of ceftriaxone resistance and extended-spectrum beta-lactamases in Malawian bacteraemic Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:661-5.
39. Muvunyi CM, Masaisa F, Bayingana C, Mutesa L, et al. Decreased susceptibility to commonly used antimicrobial agents in bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Rwanda: need for new antimicrobial guidelines. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:923-8.
40. Blomberg B, Olsen BE, Hinderaker SG, Langeland N, et al. Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: implications for public health. *Scand J Infect Dis* 2005;37:262-8.
41. Manyahi J, Matee MI, Majigo M, Moyo S, et al. Predominance of multi-drug resistant bacterial pathogens causing surgical site infections in Muhimbili National Hospital, Tanzania. *BMC Res Notes* 2014;7:500.
42. Seni J, Najjuka CF, Kateete DP, Makobore P, et al. Antimicrobial resistance in hospitalized surgical patients: a silently emerging public health concern in Uganda. *BMC Res Notes* 2013;6:298.
43. Tsu JH, Ma WK, Chan WK, Lam BH, et al. Prevalence and predictive factors of harboring fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing rectal flora in Hong Kong Chinese men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2015;85:15-21.
44. Zhang H, Yang Q, Xiao M, Chen M, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria causing intra-abdominal infections in China: SMART China 2011. *Chinese Med J* 2014;127:2429-33.
45. Yang Q, Zhang H, Wang Y, Xu Y, et al. A 10 year surveillance for antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in China. *J Med Microbiol* 2013;62:1343-9.
46. Kim J, Lee JY, Kim SI, Song W, et al. Rates of fecal transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients in intensive care units in Korea. *An Lab Med* 2014;34:20-5.
47. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh JH, et al. Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:299-307.
48. Kim SH, Kwon JC, Choi SM, Lee DG, et al. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum beta-lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol* 2013;92:533-41.
49. Sato T, Hara T, Horiyama T, Kanazawa S, et al. Mechanism of resistance and antibacterial susceptibility in ESBL-phenotype *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* isolated between 2000 and 2010 in Japan. *J Med Microbiol* 2015;64:538-43.
50. Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, et al. Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* strains producing extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples in the Kinki Region of Japan. *Am J Clin Pathol* 2012;137:620-6.
51. Jean SS, Ko WC, Xie Y, Pawar V, et al. Clinical characteristics of patients with community-acquired complicated intra-abdominal infections: a prospective, multicentre, observational study. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:222-8.
52. Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43:240-8.
53. Shu JC, Chia JH, Kuo AJ, Su LH, et al. A 7-year surveillance for ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a university hospital in Taiwan: the increase of CTX-M-15 in the ICU. *Epidemiol Infect* 2010;138:253-63.

Tab. 2: Zuletzt publizierte ESBL-Kolonisations- und Infektionsraten in Asien nach UN-Regionen

UN-Region	Land	Kolonisation				Infektion			
		ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle	ESBL-Rate	Nachweisort	Erhebungs-zeitraum	Quelle
Östliches Asien	China	41%	Rektalabstriche	2011–2012	43	38-69% 70%	Verschiedene Intraabdominelle Materialien	2011 2002–2011	44 45
	Mongolei	Keine Daten				Keine Daten			
	Korea	28%	Rektalabstriche	2012	46	37% 26%	Gallekulturen Blutkulturen	2006–2008 2007–2008	47 48
	Japan	Keine Daten				2-5% 7%	Verschiedene Verschiedene	2000–2010 2000–2009	49 50
	Taiwan	Keine Daten				16% 5% 10-23%	Abdominelle Blutkulturen Verschiedene	2010–2011 2005–2006 2001–2008	51 52 53
Südöstliches Asien	Myanmar	Keine Daten				21%	Verschiedene	2013–2014	54
	Laos	Keine Daten				9%	Verschiedene	2000–2006	55
	Thailand	Keine Daten				12% 66%	Blutkulturen Verschiedene	2004–2010 2005–2007	56 57
	Kambodscha	Keine Daten				50% 17%	Blutkulturen Atemwegsmaterialien	2007–2010 2007–2009	58 59
	Vietnam	Keine Daten				40-49%	<i>Escherichia-coli</i> - und <i>Klebsiella-pneumoniae</i> - Isolate	2009–2011	60
	Indonesien	10%	Stuhlkulturen	2001–2002	61	36%	Verschiedene	2005	62
	Osttimor	Keine Daten				Keine Daten			
	Singapur	12%	Screeningabstriche	2006–2007	63	33%	Urinkulturen	2009	64
	Malaysia	Keine Daten				11%	<i>Klebsiella</i> -Isolate	2003–2004	65
Südliches Asien	Philippinen	Keine Daten				22%	Verschiedene	1998–2002	66
	Indien	41%	Screeningabstriche	2001		64% 37%	Urinkulturen Urinkulturen	2013 2013	67 68
	Nepal	Keine Daten				14-17%	Urinkulturen	2011–2012	69
	Pakistan	Keine Daten				34% (2005) 60% (2009) 52%	Urinkulturen, Kulturen von Eiter Verschiedene	2005–2009 2002	70 71
	Bangladesch	Keine Daten				12% 67-82% 25%	Urinkulturen, Wundabstriche Urinkulturen Urinkulturen, Wundabstriche	2003–2007 Keine Angabe Keine Angabe	72 73 74
	Bhutan	Keine Daten				Keine Daten			
Zentralasien	Kasachstan	Keine Daten				Keine Daten			
	Usbekistan	Keine Daten				Keine Daten			
	Turkmenistan	Keine Daten				Keine Daten			
	Afghanistan	Keine Daten				Keine Daten			
	Kirgistan	Keine Daten				Keine Daten			
	Tadschikistan	Keine Daten				Keine Daten			
Russland und Kaukasus						0,2% 16% 61%	<i>Salmonella</i> - Stuhlkulturen <i>Escherichia-coli</i> -Isolate <i>Klebsiella-pneumoniae</i> - Isolate	2002–2005 1997–1998	75 76

54. Chalmers L, Cross J, Chu CS, Phyto AP, et al. The role of point of care tests in antibiotic stewardship for urinary tract infections in a resource limited setting on the Thailand-Myanmar border. *Trop Med Int Health* 2015;20:1281-9.
55. Stoesser N, Crook DW, Moore CE, Phetsouvanh R, et al. Characteristics of CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from the Lao People's Democratic Republic, 2004-09. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:240-2.
56. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One* 2013;8:54714.

57. Kiratisin P, Chattammanat S, Sa-Nguansai S, Dansubutra B, et al. A 2-year trend of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Thailand: an alert for infection control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:460-4.
58. Vlieghe ER, Huang TD, Phe T, Bogaerts P, et al. Prevalence and distribution of beta-lactamase coding genes in third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from bloodstream infections in Cambodia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1223-9.
59. Rammaert B, Goyet S, Beaute J, Hem S, et al. *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC Infect Dis* 2012;12:3.

60. Jones SL, Nguyen VK, Nguyen TM, Athan E. Prevalence of multiresistant Gram-negative organisms in a surgical hospital in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Trop Med Int Health* 2006;11:1725-30.
61. Severin JA, Lestari ES, Kloezen W, Lemmens-den Toom N, et al. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among humans in Java, Indonesia, in 2001-2002. *Trop Med Int Health* 2012;17:455-61.
62. Severin JA, Mertaniasih NM, Kuntaman K, Lestari ES, et al. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Surabaya, Indonesia. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:465-9.
63. Young BE, Lye DC, Krishnan P, Chan SP, et al. A prospective observational study of the prevalence and risk factors for colonization by antibiotic resistant bacteria in patients at admission to hospital in Singapore. *BMC Infect Dis* 2014;14:298.
64. Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, et al. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect* 2011;63:114-23.
65. Loh LC, Nor Izran Hanim Bt Abdul S, Rosdara Masayuni Bt Mohd S, Raman S, et al. Hospital Outcomes of Adult Respiratory Tract Infections with Extended-Spectrum B-Lactamase (ESBL) Producing *Klebsiella Pneumoniae*. *Malays J Med Sci* 2007;14:36-40.
66. Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihiro S, et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:323-9.
67. Nandagopal B, Sankar S, Sagadevan K, Arumugam H, et al. Frequency of extended spectrum beta-lactamase producing urinary isolates of Gram-negative bacilli among patients seen in a multispecialty hospital in Vellore district, India. *Indian J Med Microbiol* 2015;33:282-5.
68. Bajpai T, Pandey M, Varma M, Bhatambare GS. Prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing uropathogens and their antibiotic resistance profile in patients visiting a tertiary care hospital in central India: Implications on empiric therapy. *Indian J Pathol Microbiol* 2014;57:407-12.
69. Chander A, Shrestha CD. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes* 2013;6:487.
70. Habeeb MA, Sarwar Y, Ali A, Salman M, et al. Rapid emergence of ESBL producers in *E. coli* causing urinary and wound infections in Pakistan. *Pakistan J Med Sci* 2013;29:540-4.
71. Jabeen K, Zafar A, Hasan R. Frequency and sensitivity pattern of Extended Spectrum beta Lactamase producing isolates in a tertiary care hospital laboratory of Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2005;55:436-9.
72. Lina TT, Khajanchi BK, Azmi IJ, Islam MA, et al. Phenotypic and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Bangladesh. *PLoS One* 2014;9:108735.
73. Yesmin T, Hossain MA, Paul SK, Mahmud C, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of ESBL producing isolates. *Mymensingh Med J* 2013;22:625-31.
74. Farzana R, Shamsuzzaman SM, Mamun KZ, Shears P. Antimicrobial susceptibility pattern of extended spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacteria isolated from wound and urine in a tertiary care hospital, Dhaka City, Bangladesh. *South Asian J Trop Med Public Health* 2013;44:96-103.
75. Egorova S, Kaftyreva L, Grimont PA, Weill FX. Prevalence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant nontyphoidal *Salmonella* isolates in adults in Saint Petersburg, Russia (2002-2005). *Microbial Drug Resist* 2007;13:102-7.
76. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3724-32.

4.1.5.2 Andere Enterobacteriaceae

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

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 o.g. Enterobacteriaceae-Spezies für bis zu sieben exemplarisch ausgewählte Antibiotika (Cefuroxim, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Gentamicin) aus dem stationären Bereich (Hospitalbereich) sowie die Raten der „extended-spectrum β -lactamase“ (ESBL) bildenden Isolate (nicht bei *E. cloacae*) dargestellt.^{1,2}

In dem Zeitraum von 1995 bis 2013 erhöhte sich der Anteil von *E.-cloacae*-Stämmen mit Resistenz gegen Cefotaxim zunächst von 30,7% auf 43,5% in 2007, ging im Jahr 2010 auf 28,4% zurück und lag zuletzt bei 34% (Abb. 4.1.5.2.1). Die Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam variierte zwischen 7,5% und

26,6%. Häufigste Ursache der β -Lactam-Resistenz bei *E. cloacae* ist die induzierbare oder konstitutive Expression von chromosomal kodierten AmpC- β -Lactamasen. Cefepim ist gegen AmpC- β -Lactamase bildende Stämme in vitro wirksam. Deswegen ist bei Cefepim-resistenten Stämmen die Bildung einer ESBL sehr wahrscheinlich. Im Jahr 2013 waren 7,1% der Isolate Cefepim-resistent. Die Resistenz gegen Ciprofloxacin stieg von 2,2% im Jahr 1995 auf 10,3% im Jahr 2001 und betrug zuletzt 8,1%. Die Resistenz gegen Cotrimoxazol stieg zunächst ebenfalls, und zwar von < 5% in den 1990er-Jahren auf 17% im Jahre 2007 und betrug im letzten Untersuchungsjahr 13,7%. Die Resistenzrate für Meropenem lag in allen Untersuchungsjahren bei < 1%.

Bei *K. pneumoniae* war im Untersuchungszeitraum ein z.T. deutlicher Anstieg der Resistenzhäufigkeit zu beobachten, z.B. gegen Cefuroxim von 8% auf 25,3%, Cefotaxim von 2,3% auf 17,8%, Piperacillin/Tazobactam von 3,3% auf 13,5% und Gentamicin von 4,6% auf 10,5% (Abb. 4.1.5.2.2). Die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin nahm ebenfalls deutlich zu. Allerdings wurde hier die höchste Resistenzrate mit 19,1% im Jahr 2010 erreicht. Zum Nachweis des ESBL-Phänotyps wurde die Empfindlichkeit von Isolat mit Cefotaxim- oder Ceftazidim-MHK-Werten von > 1 mg/l gegenüber Cefotaxim \pm Clavulansäure und Ceftazidim \pm Clavulansäure entsprechend den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) getestet.³ Der Anteil von

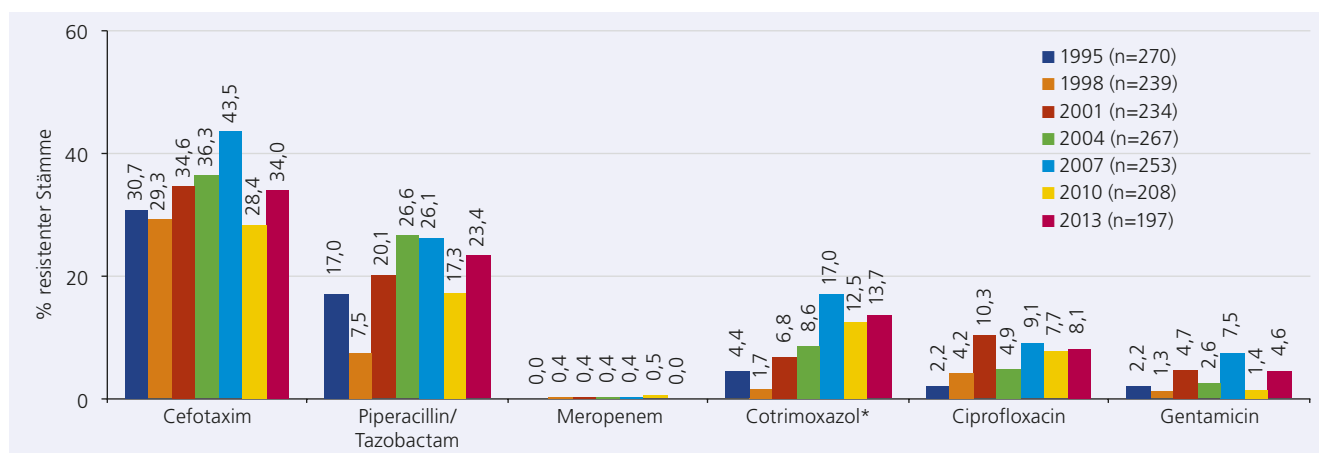


Abb. 4.1.5.2.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

* Trimethoprim/Sulfamethoxazol

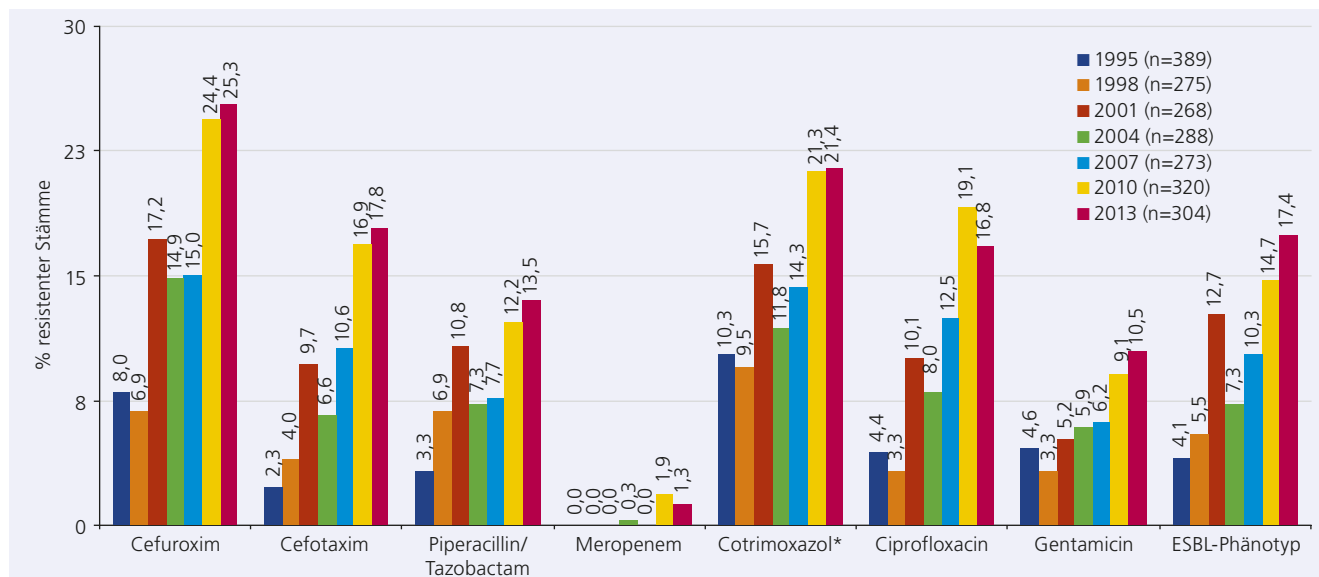


Abb. 4.1.5.2.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

* Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp nahm ebenfalls zu, und zwar von 4,1% im Jahr 1995 auf 17,4% im Jahr 2013. Die Resistenzrate gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Testsubstanz Meropenem) lag in den beiden letzten Untersuchungsjahren jeweils bei 1–2%.

Die Resistenzentwicklung von *K. oxytoca* gegen Cefuroxim war zunächst durch einen Anstieg der Resistenzrate von 10,7% im Jahr 1995 auf 29% im Jahr 2004 und anschließend durch einen Rückgang auf 20% im Jahr 2010 gekennzeichnet (Abb. 4.1.5.2.3). Im Jahr 2013 erreichte die Resistenzrate mit 18,2% ein vergleichbares Niveau. Ein entsprechender Trend der Resistenzentwicklung war auch für die Substanzen Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam zu beobachten. Der Anteil Cefotaxim-resistenter Stämme stieg zunächst von 2,1% auf 11,4% im Jahr 2007 und fiel anschließend auf 5,3%. Eine gleiche Entwicklung zeigte der Anteil der Stämme mit dem ESBL-Phänotyp. Für Gentamicin und Meropenem war keine Änderung der Resistenzlage zu erkennen.

Bei *P. mirabilis* wies die Resistenzhäufigkeit gegen β -Lactamantibiotika kaum Änderungen auf (Abb. 4.1.5.2.4). Demgegenüber wurden für Ciprofloxacin und Cotrimoxazol tendenziell steigende Resistenzraten ermittelt. Der Anteil der ESBL bildenden Isolate streute zwischen 0% und 3,1%.

Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN (gemäß der KRINKO-Definition⁴) an allen Isolaten im Zeitraum 1995–2013 erhöhte sich bei *K. pneumoniae* von 1,0% auf 13,2%, bei *E. cloacae* zunächst von 1,1% auf 9,1% im Jahr 2007 und lag zuletzt bei 7,6%, bei *K. oxytoca* von 0% auf 7,1% im Jahr 2010 und betrug danach 6,1% und bei *P. mirabilis* von 0,4% im Jahr 1995 auf 2,3%. Fünf Stämme von *K. pneumoniae* (1,6%) sowie ein Stamm von *E. cloacae* (0,5%) wurden im Jahr 2013 als 4MRGN bewertet.

Mögliche Alternativen zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente Enterobacteriaceae sind Colistin, Fosfomycin und Tigecyclin. Die Spezies *P. mirabilis* ist von Natur aus gegen Colistin und Tigecyclin resistent. Die Resistenzhäufigkeit gegenüber

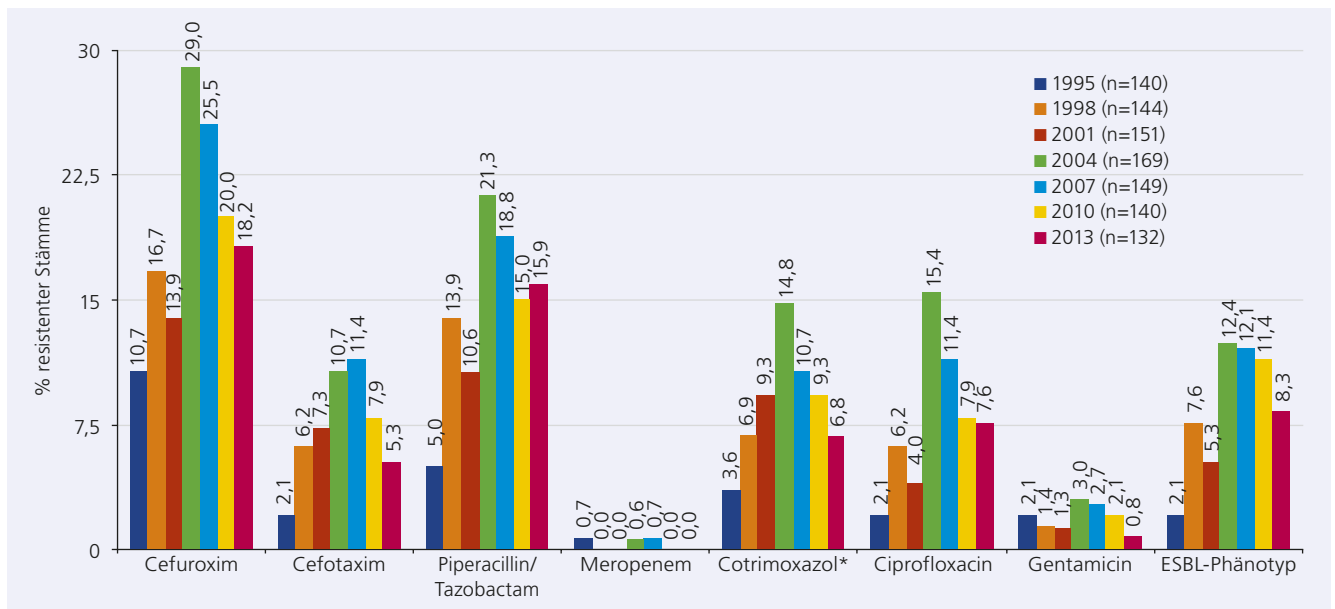


Abb. 4.1.5.2.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

* Trimethoprim/Sulfamethoxazol

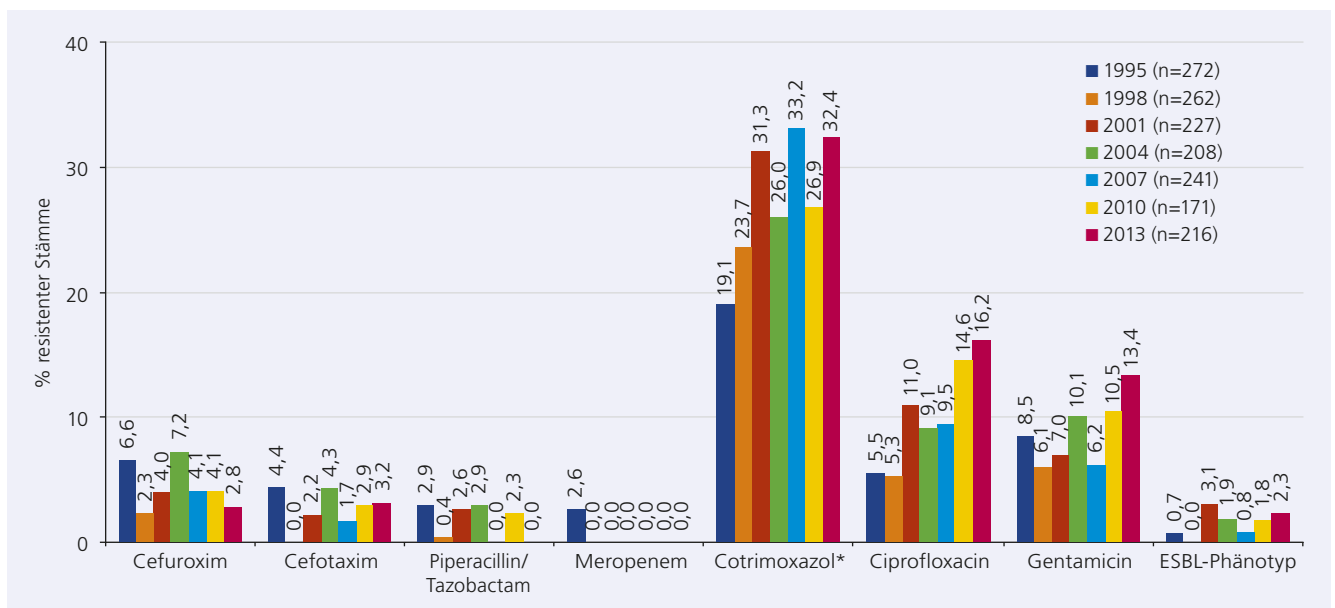


Abb. 4.1.5.2.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* aus dem Hospitalbereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

* Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Colistin betrug im Jahr 2013 bei *E. cloacae* 4,6% (nach 7,2% in 2010), bei *K. pneumoniae* 3,9% (nach 1,3% in 2010) und bei *K. oxytoca* 0,8% (nach 0% in 2010). Der Anteil von Stämmen mit Fosfomycin-Resistenz variierte von Spezies zu Spezies und betrug im Jahr 2013 bei *E. cloacae* 35,5%, *K. oxytoca* 22,7%, *K. pneumoniae* 20,1% und *P. mirabilis* 15,7%. Die Testung der *Klebsiella*-Stämme mit dem ESBL-Phänotyp gegenüber Tigecyclin ergab, dass alle getesteten Isolate von *K. oxytoca* sowie 94,3% der Isolate von *K. pneumoniae* sensibel waren.¹

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

Die aus den bislang an ARS beteiligten Laboren erfassten Resistenzdaten ermöglichen auch eine Auswertung nach dem Versorgungsbereich (Normalstation vs. Intensivstation). Bei *K. pneumoniae* stellte sich die Resistenzsituation bei den Isolaten von Patienten auf Normalstationen durchweg günstiger dar als bei denjenigen von intensivmedizinisch betreuten Patienten, während bei *E. cloacae*, *K. oxytoca* und *P. mirabilis* z.T. kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zu beobachten war (Abb. 4.1.5.2.5–4.1.5.2.8).⁵

Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)

Die Zahl aller Bakterienstämme, die im Zeitraum 2000–2011 von Patienten auf Intensivstationen isoliert wurden, betrug 248.138.⁶

Hierunter befanden sich 15.979 Isolate von *K. pneumoniae* und 12.512 Isolate von *E. cloacae*.

Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 2,2% im Jahr 2000 auf 20,1% im Jahr 2010 und betrug im Jahr 2014 16,5%.⁶ Die Inzidenzdichte von Isolaten mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von 0,25 pro 1.000 Patiententage in 2001 auf 0,82 im Jahr 2008⁷, betrug 1,19 im Jahr 2011⁸ und schließlich ca. 1,3 pro 1.000 Patiententage im Jahr 2014.⁶ Mit dem Anstieg der Resistenzraten für die Cephalosporine der Gruppe 3 ging zwischen 2001 und 2012 eine Zunahme des Verbrauchs an Carbapenemen einher. In der Folge war dann aber kein weiterer Anstieg und im Jahr 2014 sogar ein Rückgang des Verbrauchs zu beobachten.⁸ Der Anteil von Imipenem-resistenten Stämmen an allen *K.-pneumoniae*-Isolaten lag bis einschließlich 2010 bei einer Ausnahme stets unter 1%, im Jahr 2011 bei 1,2% (Meropenem) bzw. 1,5% (Imipenem) und im Jahr 2014 bei 2,1% (Meropenem) bzw. 1,7% (Imipenem).⁶ Die Resistenzrate bei den Fluorchinolonen (Testsubstanz Ciprofloxacin) lag zu Beginn der Untersuchungen bei 2,2%, dann bis 2007 zwischen 4,2% und 9,3%, im Jahr 2011 bei 16,7% und zuletzt bei 15,3%.⁶

Bei *E. cloacae* betrug der Anteil der Stämme mit Resistenz gegenüber den Cephalosporinen der Gruppe 3 meist 30–40% und der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) anfangs unter 5% und variierte dann zwischen 5,3% und 10,7%.⁶

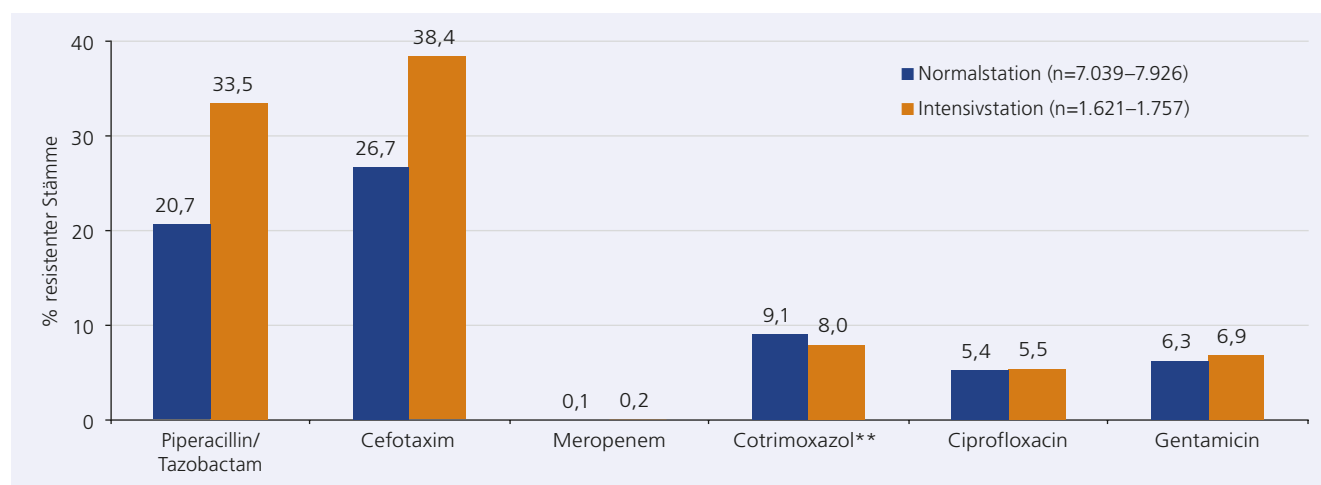


Abb. 4.1.5.2.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

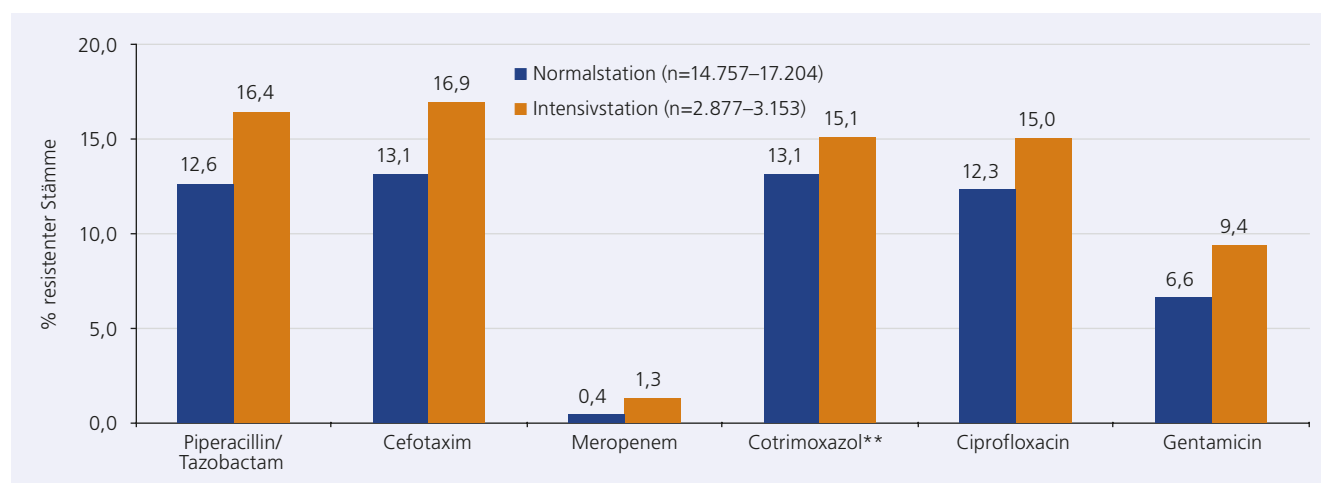
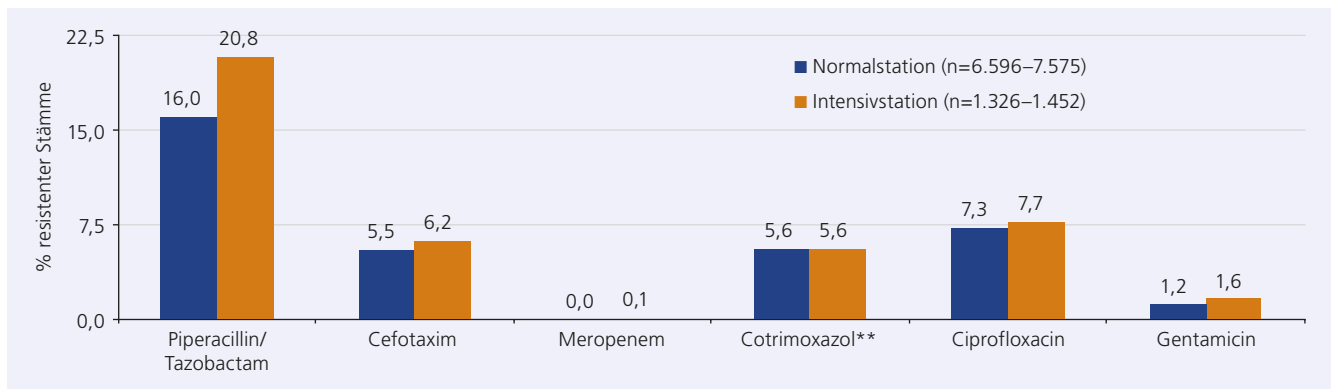
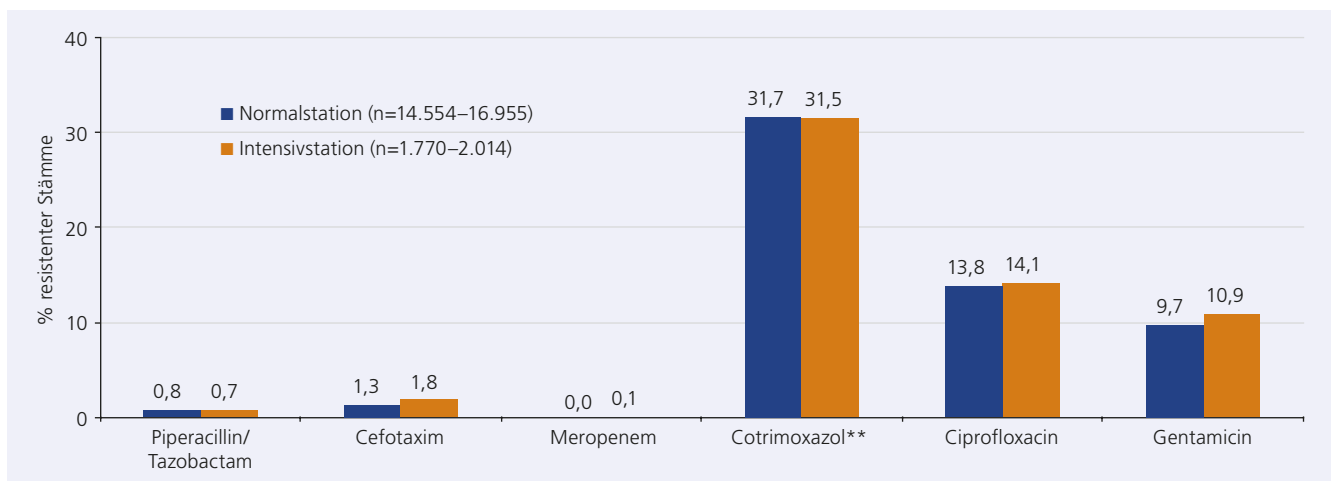


Abb. 4.1.5.2.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.5.2.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.5.2.8: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

In dem Zeitraum zwischen 2005 und 2014 wurden von den 10–21 an der Studie beteiligten deutschen Laboren pro Jahr die Daten von 105 bzw. 1.008 Blutkulturisolaten von *K. pneumoniae* mitgeteilt.⁹ Bis zum Jahr 2004 konnten weder die Anzahl der beteiligten Labore noch die Anzahl der dort untersuchten Isolate die Resistenzsituation in Europa repräsentieren. Im Zeitraum 2009–2014 lag die Resistenzhäufigkeit gegen Aminoglykoside bei 7–10%, Fluorchinolone bei 13–15%, Cephalosporine der Gruppe 3 bei 13–16% und Carbapeneme bei < 1%.

German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (G-TEST)

Die Studie endete im Jahr 2009. Die in den Jahren 2005, 2007 und 2009 ermittelten Resistenzraten wurden in dem Bericht GERMAP 2012 vorgestellt.¹⁰

ESBL bildende Enterobacteriaceae

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

Die molekulare Charakterisierung von 100 *K.-pneumoniae*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudien 2010 und 2013 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich isoliert worden waren, ergab, dass jeweils

mehr als 85% der Isolate eine ESBL vom Typ CTX-M bilden (Abb. 4.1.5.2.9). Am häufigsten wurde das CTX-M-15-Enzym (71–75%) nachgewiesen. Eine ESBL vom Typ SHV wurde in 6–10% der Isolate gefunden. Jeweils ein Isolat bildete das Enzym VEB-1 bzw. TEM-92. Bei einigen Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp konnte keine ESBL vom Typ CTX-M, SHV, TEM oder VEB nachgewiesen werden.

Von den 11 *K.-oxytoca*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Jahr 2013 bildete lediglich ein Stamm eine ESBL (CTX-M-1). Bei den übrigen 10 als ESBL-Phänotyp klassifizierten Isolaten war die Ursache eine Überproduktion der chromosomalen OXY-2- β -Lactamase (ältere Bezeichnungen K1 bzw. KOXY), die den Plasmid-kodierten ESBL-Phänotyp vortäuschen kann.¹¹

Bei 12 von 14 Cefepim-resistenten *E.-cloacae*-Isolaten konnte mindestens eine ESBL nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei in vier Fällen um CTX-M-15, in fünf Fällen um CTX-M-9 plus SHV-12, in zwei Fällen um SHV-12 allein und in einem Fall um CTX-M-9 allein. Bei den fünf *P.-mirabilis*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp im Jahr 2013 konnten die ESBL-Typen CTX-M-65 (n=2), CTX-M-9, TEM-94-like und VEB-5-like nachgewiesen werden.

Routineeinsendungen von ESBL bildenden *K. pneumoniae* und *E. cloacae* an das Robert Koch-Institut zur molekularen Charakterisierung zeigen, dass es jedes Jahr auf mehreren, insbesondere neonatologischen Stationen zu kleineren Ausbruchsgeschehen (klonaler Transfer eines ESBL bildenden Stammes auf 2–10 Patien-

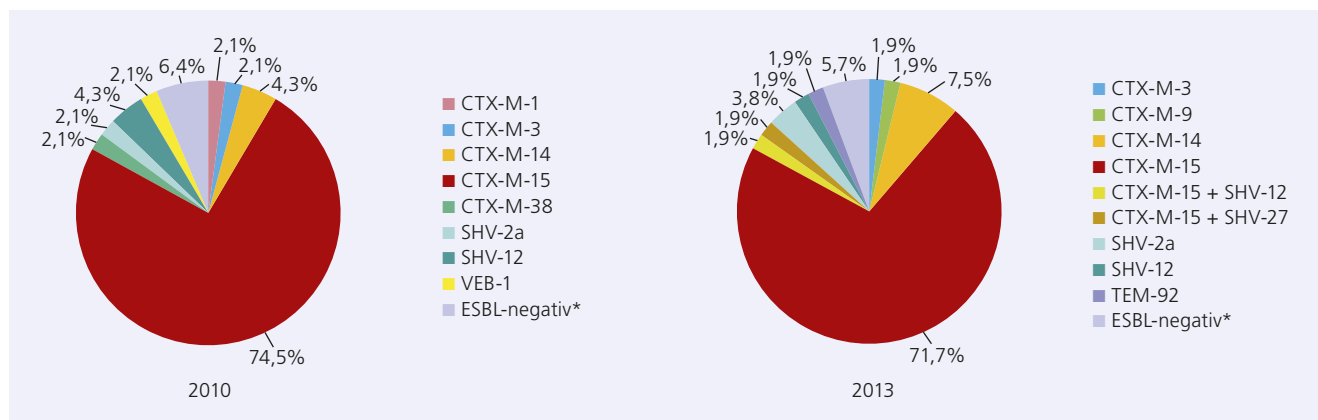


Abb. 4.1.5.2.9: Prozentuale Anteile von ESBL-Varianten an *K. pneumoniae*-Isolaten mit dem ESBL-Phänotyp aus dem Hospitalbereich, 2010 (n=47) und 2013 (n=53) (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Es konnte keine ESBL vom Typ CTX-M, SHV, TEM oder VEB entsprechend der Bush-Klassifikation nachgewiesen werden.

ten) kommt (Pfeifer Y., persönliche Mitteilung). Die Besiedelung von Risikopatienten wie z.B. Neugeborenen durch ESBL bildende Enterobacteriaceae kann fatale Folgen haben. Beispielsweise kam es in 2011/2012 auf einer neonatologischen Intensivstation eines Bremer Krankenhauses durch Verbreitung eines multiresistenten CTX-M-15 bildenden *K. pneumoniae*-Stammes zu mehreren Todesfällen.¹²

Carbapenemase bildende Stämme

Bei 2,5% der Isolate von *E. cloacae* und 2% der Isolate von *K. pneumoniae*, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 von Patienten aus dem stationären Versorgungsbereich isoliert worden waren, wurde eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit gegen Carbapeneme der Gruppe 2 (Ertapenem) beobachtet. Von den *K. pneumoniae*-Stämmen zeigten vier Stämme (1,3%) zudem eine Resistenz gegen Carbapeneme der Gruppe 1 (Imipenem, Meropenem, s. Abb. 4.1.5.2.2). Bei diesen Stämmen sowie einem *E. cloacae*-Stamm konnte eine Carbapenemase als Ursache der Resistenz nachgewiesen werden.¹ Die molekulare Charakterisierung der fünf Stämme ergab das Vorhandensein der Metallo- β -Lactamase GIM-1 bei *E. cloacae* sowie der Serin- β -Lactamasen KPC-3 (n=3) und KPC-2 bei *K. pneumoniae*.

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger in Bochum einsenden. Im Jahr 2014 wurden im NRZ die Carbapenemasen von 672 *K. pneumoniae*-, 98 *E. cloacae*-, und 57 *K. oxytoca*-Stämmen molekularbiologisch charakterisiert. Von allen Enterobacteriaceae-Spezies fanden sich Carbapenemasen mit Abstand am häufigsten in *K. pneumoniae*. Bei *K. pneumoniae* zeigte sich hauptsächlich OXA-48 (n=241), gefolgt von NDM-1 (n=141), KPC-2 (n=110), KPC-3 (n=42) und VIM-1 (n=20), während VIM-1 bei *E. cloacae* (n=61) und KPC-2 bei *K. oxytoca* (n=27) dominierte (Kaase M., persönliche Mitteilung).¹³ Dass bei *K. oxytoca* KPC-2 im Jahr 2014 die häufigste Carbapenemase war, lag an einem Ausbruch in einer einzigen Einrichtung, bei dem KPC-2-Plasmide in multiplen Spezies involviert waren. Im langjährigen Verlauf ist demgegenüber bei *K. oxytoca* VIM-1 die häufigste Carbapenemase, die bei dieser Bakterienspezies im Jahr 2014 in 22 Fällen gefunden wurde.

Fazit

Die Therapie von *Klebsiella*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppen 3 und 4 wird seit mehreren Jahren durch das Auftreten von Stämmen mit dem ESBL-Phänotyp eingeschränkt. Die Rate von ESBL-Bildnern an allen *K. pneumoniae*-Isolaten wird auf 15–18% geschätzt. Bei *Enterobacter* spp. finden sich häufig Isolate mit konstitutiv gebildeten β -Lactamasen vom AmpC-Typ, die u.a. eine Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon) bewirken. Die Cephalosporine der Gruppe 3 sind auch bei schweren Infektionen durch Bakterien mit induzierbaren AmpC- β -Lactamasen und in vitro-Empfindlichkeit gegen Cefotaxim nicht indiziert, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC- β -Lactamase-Expression selektiert werden. Piperacillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor stellt bei *Enterobacter*-Infektionen keine therapeutische Alternative dar.

Das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen ist nach wie vor niedriger als das bei *Escherichia coli*. Für die Carbapeneme zeigte sich weiterhin eine insgesamt günstige Resistenzsituation. Da der Carbapenem-Verbrauch in den letzten beiden Jahren nicht weiter gestiegen ist, besteht Anlass zur Hoffnung, dass es in den nächsten Jahren nicht zu der befürchteten deutlichen Zunahme Carbapenem-resistenter Stämme, insbesondere der Spezies *K. pneumoniae*, in Deutschland kommen wird.

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

1. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
2. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Second Informational Supplement, M100-S25, Wayne, PA, 2015.
4. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:1311-54.

5. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
6. SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>
7. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113.
8. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013;303:388-95.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
10. GERMAP 2012. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.de/econtext/germap>.
11. Potz NA, Colman M, Warner M, Reynolds R, et al. False-positive extended-spectrum beta-lactamase tests for *Klebsiella oxytoca* strains hyperproducing K1 beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:545-7.
12. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open* 2015;5:e007397.
13. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauskeime - Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014. *Epid Bull* 2016;2:11-4.

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

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Im dem Zeitraum zwischen 1995 und 2013 hat die Resistenz gegen Antibiotika, die häufig zur kalkulierten initialen Behandlung von Infektionen mit Verdacht auf Beteiligung von *P. aeruginosa* verwendet werden (d.h. β -Lactame und Fluorchinolone), tendenziell zugenommen (Abb. 4.1.6.1.1).^{1,2} Im Jahr 2013 lag das Resistenzniveau jedoch unter dem von 2010. Der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen *Pseudomonas*-wirksame Cephalosporine (Ceftazidim, Cefepim) sowie Piperacillin (\pm Tazobactam) lag bis zum Jahr 1998 jeweils deutlich unter 10%, variierte von 2001 bis 2007 zwischen 10% und 15% und erreichte im Jahr 2010 ein

Niveau von 15–20%. Im Jahr 2013 zeigten dann weniger als 15% der Stämme eine Resistenz gegen Ceftazidim und Cefepim und 16–20% eine Resistenz gegen Piperacillin (\pm Tazobactam). Bei den Carbapenemen der Gruppe 1 lag die Resistenzrate zuletzt bei 8,6% (Imipenem) bzw. 8% (Meropenem). Der Anteil der Stämme, der im Jahr 2013 gegen Imipenem oder Meropenem sensibel war, betrug 82,5% bzw. 81,9%.

Die Resistenzhäufigkeit gegen Ciprofloxacin und Levofloxacin im Untersuchungszeitraum variierte zwischen 14% und 23%, wobei das Resistenzniveau im letzten Untersuchungsjahr bei 16,6% bzw. 20,9% lag. Vor 1990 hatte der Anteil Fluorchinolone-resistenter Stämme an allen Isolaten noch weniger als 3% betragen. Bei den Aminoglykosiden zeigte sich bis 2001 ein Anstieg der Resistenzhäufigkeit und anschließend entweder ein annähernd gleichbleibendes Resistenzniveau (Amikacin, Tobramycin) oder ein Resistenzrückgang (Gentamicin). In der letzten Studie bewegten sich die Resistenzraten zwischen 1,4% für Amikacin und 5,5% für Gentamicin (Abb. 4.1.6.1.1).

Der Anteil der multiresistenten Stämme vom Typ 3MRGN gemäß der KRINKO-Definition³ an allen Isolaten betrug zunächst 3,3% im Jahr 1995 und 1,5% im Jahr 1998, erhöhte sich dann auf 4,2% im Jahr 2001 und dann weiter auf 6% im Jahr 2010. Im letzten Studienjahr betrug die Rate 4,6%. Der Anteil der Stämme vom Typ 4MRGN lag zu Beginn bei 1,6%, im Jahr 2001 bei 3,5%, im Jahr 2010 bei 6,8% und zuletzt bei 5,0%.

Für Isolate von Patienten auf Intensivstationen wurden durchweg höhere Resistenzraten ermittelt als für Isolate von Patienten auf Allgemeinstationen. Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 wurden zum zweiten Mal auch Daten zur Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterienspezies gegenüber Antibiotika aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich erhoben. Insgesamt wurden 246 Isolate von Non-CF-Patienten in die Untersuchung einbezogen. Hier erreichte das Resistenzniveau der getesteten Wirkstoffe maximal 10,6% (Levofloxacin).⁴ In allen Versorgungsbereichen wurden keine Colistin-resistenten Stämme entdeckt (Abb. 4.1.6.1.2).

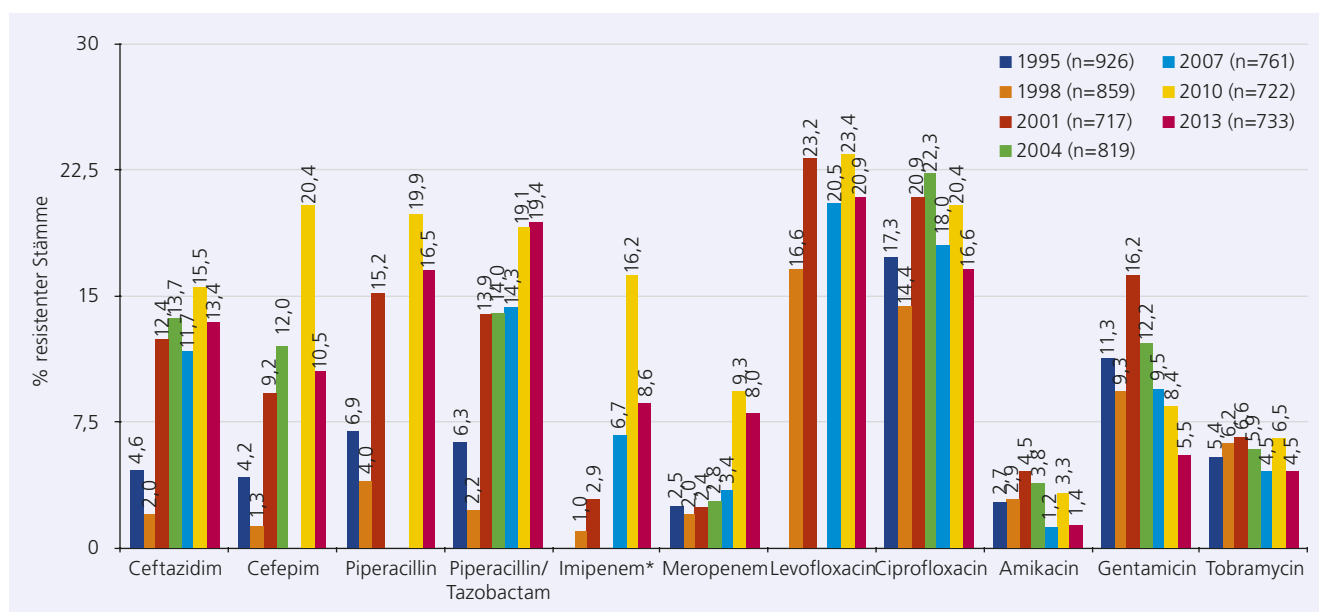


Abb. 4.1.6.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* aus dem Hospitalbereich, 1995–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

*Imipenem wurde im Jahr 2004 nicht berücksichtigt.

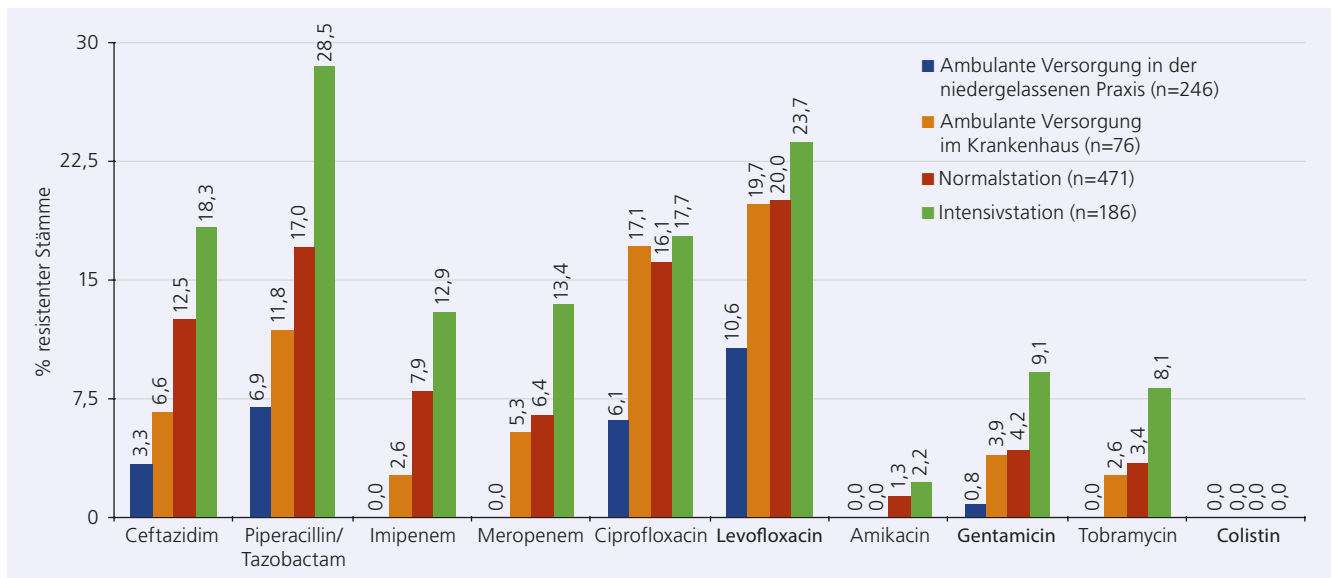


Abb. 4.1.6.1.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* aus dem ambulanten Versorgungsbereich sowie auf Normalstationen und Intensivstationen (Quelle: PEG-Resistenzstudie 2013)

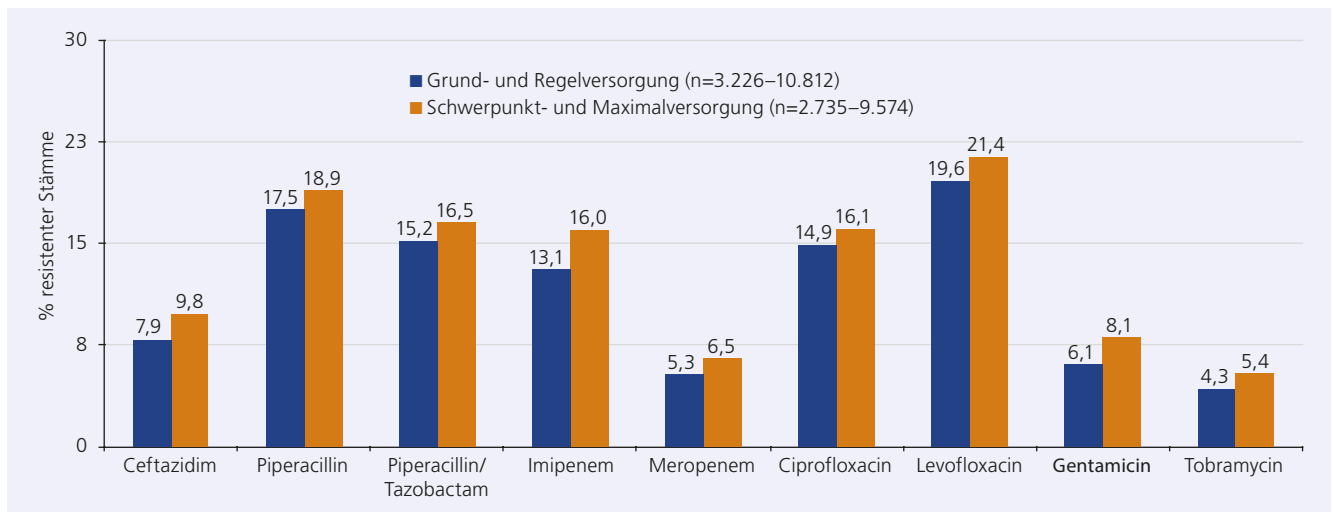


Abbildung 4.1.6.1.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* aus Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

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

Vor diesem Hintergrund wurden größere Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Isolaten von Patienten in Krankenhäusern der Grund-/Regelversorgung und der Schwerpunkt-/Maximalversorgung nicht beobachtet (Abb. 4.1.6.1.3; Daten von 2014).

Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)

Die Zahl der Bakterienstämme, die im Zeitraum 2000–2014 von Patienten auf den beteiligten Intensivstationen isoliert wurden, betrug 248.138.⁶ Hierunter befanden sich 25.691 *P.-aeruginosa*-

Isolate. Eine wesentliche Änderung der Fluorchinolon-Resistenz war im Untersuchungszeitraum nicht zu beobachten. Im Jahr 2001 lag der Anteil der Stämme mit Ciprofloxacin-Resistenz bei 19,7%, im Jahr 2008 bei 16,5% und im Jahr 2014 bei 21,2%. Das Resistenzniveau bei Imipenem war bis 2008 mit ca. 25% stabil und stieg dann auf ca. 30%. Die Resistenzrate für Meropenem lag im Jahr 2001 bei 8,9%, im Jahr 2008 bei 16,9% und zuletzt bei 18,6%. Die durchschnittliche Inzidenzdichte (Mittelwert) bei den Isolaten mit einer Resistenz gegen Imipenem betrug bis 2005 zumeist < 2 und danach durchweg > 2,5 pro 1.000 Patiententage.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

In dem Zeitraum 2012–2014 wurden in 20 bzw. 21 Laboren pro Jahr zwischen 438 und 643 Blutkulturisolat untersucht. Die Resistenzrate für die Aminoglykoside lag bei 6–11%, Fluorchinolone bei 13–20%, Piperacillin/Tazobactam bei 16–18%, Ceftazidim bei 10% und Carbapeneme bei 11–17%.⁷ Dabei war für die Aminoglykoside und Fluorchinolone ein rückläufiger und für die Carbapeneme eine steigender Resistenztrend zu beobachten.

Carbapenemase bildende Stämme

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 konnte bei 16/30 (53,3%) Stämmen mit einer Resistenz gegen Imipenem, Meropenem und Ceftazidim eine Metallo- β -Lactamase (MBL) als Ursache der Carbapenem-Resistenz nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine VIM- β -Lactamase (5x VIM-1, 7x VIM-2). Die übrigen vier Stämme produzierten eine MBL vom Typ IMP.¹

Seit Mitte 2009 können mikrobiologische Labore in Deutschland multiresistente Gram-negative Bakterien mit Verdacht auf das Vorhandensein einer Carbapenemase an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger einsenden. Im Jahr 2014 wurden im NRZ die Carbapenemasen von 279 Stämmen molekularbiologisch charakterisiert. Zumeist handelte es sich um MBL vom Typ VIM-2 (n=223); es fanden sich aber auch andere MBL, hauptsächlich der Typen IMP und VIM.⁸

Fazit

Das Resistenzniveau bei den *Pseudomonas*-wirksamen β -Lactamen und Fluorchinolonen hat in den letzten beiden Jahrzehnten tendenziell zugenommen, hat sich zuletzt aber stabilisiert. Demgegenüber ist bei den Aminoglykosiden seit dem Jahr 2001 ein stabiler oder rückläufiger Trend zu beobachten. Vor diesem Hintergrund können die Aminoglykoside wieder zunehmend in die kalkulierte Therapie von Infektionen mit Verdacht auf *P. aeruginosa* einbezogen werden. Die Resistenzhäufigkeit bei den Isolaten von Patienten auf Intensivstationen liegt durchweg deutlich über dem auf Normalstationen und im ambulanten Bereich. Dies betrifft vor allem die β -Lactame. Demgegenüber finden sich auf Allgemeinstationen, mit Ausnahme der Fluorchinolone, oft noch Resistenzraten von < 10%. Colistin stellt bei Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa*-Stämme meist die einzige therapeutische Alternative dar.

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

1. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antinfectives Intelligence*, Rheinbach, 201. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
2. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Individuelle Datenbankabfrage der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz*. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>.
3. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311-54.
4. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem ambulanten Versorgungsbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. *Antinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
5. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
6. SARI – Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. Verfügbar unter <http://sari.eu-burden.info/>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
8. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger - Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014. *Epid Bull* 2016;2:11-4.

4.1.6.2 *Pseudomonas aeruginosa* bei CF-Patienten

Resistenzsituation bei Mukoviszidose

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

Im Rahmen der meist lebenslangen pulmonalen Persistenz von *P. aeruginosa* in der CF-Lunge und der zahlreichen Antibiotikatherapien werden zunehmend angepasste subklonale Varianten von *P. aeruginosa* selektiert. Diese fallen in der meist vierteljährlich durchgeführten mikrobiologischen Routinediagnostik v.a. in Form verschiedener Morphotypen und durch die zum Teil sehr unterschiedlichen Antibiotikaempfindlichkeiten auf. So kommen multiresistente Varianten meist gleichzeitig im Rahmen einer „Mischinfektion“ mit empfindlicheren Varianten vor. Ein im chronischen Infektionsstadium typischer Morphotyp von *P. aeruginosa* sind mukoiden Isolate, die durch eine sehr starke Schleimproduktion (Alginate) gekennzeichnet sind und im Vergleich zu nonmukoiden Isolaten meist weniger Antibiotikaresistenzen aufweisen.

Im Rahmen der vorherigen GERMAP-Projekte wurde die Resistenzsituation von 2000–2008 und 2009–2011 sowohl für Erwachsene als auch für Kinder dargestellt. Aufgrund der Reduzierung auf nur ein Konsiliarlabor für Mukoviszidose-Bakteriologie stammen die hier aktuell dargestellten Daten nur noch aus dem Konsiliarlabor an der Medizinischen Hochschule Hannover. Gezeigt werden soll der Besiedlungsstatus bei CF-Patienten über einen 14-Jahres-Zeitraum und die aktuelle Resistenzsituation der letzten drei Jahre.

Besiedlungsstatus von CF-Patienten am Konsiliarlabor mit *Pseudomonas aeruginosa*

In der Zusammenstellung der Kolonisationsrate von CF-Patienten wurde nach Altersklassen getrennt untersucht, welcher Anteil der CF-Patienten kulturell *P. aeruginosa*-positiv war.

Die Übersichtsgrafik zeigt eine stetige Zunahme der Rate der mit *Pseudomonas* besiedelten CF-Patienten in den ersten 16

Lebensjahren. Häufig wird *Pseudomonas* aus der Umgebung akquiriert oder es passiert, dass trotz sorgfältiger hygienischer Maßnahmen *P. aeruginosa*-Isolate innerhalb eines Kollektivs übertragen werden. Die Auswertung wurde in den aufgeführten 3-Jahres-Zeiträumen durchgeführt, um ggf. Änderungen in der Kolonisationsdynamik über die Zeit erfassen zu können, die evtl. mit Fortschritten im Patientenmanagement erreicht wurden. Erfreulicherweise sieht man im Vergleich über die letzten 15 Jahre altersklassenbezogen eine stetige Abnahme des Anteils *Pseudomonas*-besiedelter Patienten. Dies mag ein Hinweis auf erfolgreiche hygienische Maßnahmen, frühe Eradikationstherapien und besser angewendete Therapieschemata sein (siehe Abb. 4.1.6.2.1).

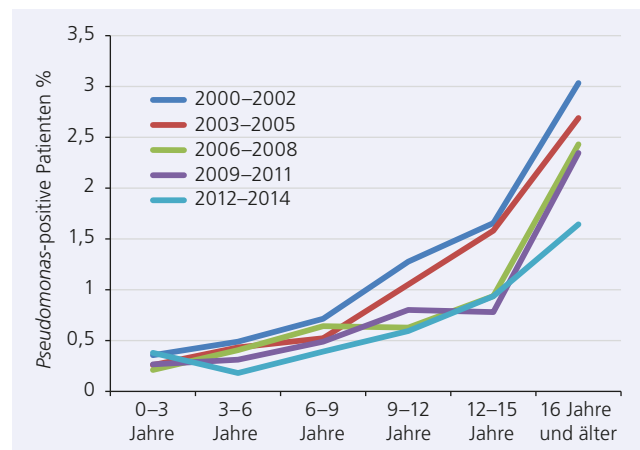


Abb. 4.1.6.2.1: Prozentuale Anteile *P. aeruginosa*-besiedelter CF-Patienten in verschiedenen Alterstufen über einen 15-Jahres-Zeitraum

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

Die Resistenzraten sind im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven insgesamt höher, was auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden kann: Bei CF-Patienten persistiert meist zeitlebens ein *Pseudomonas*-Klon. Die zahlreichen bei chronischer *P. aeruginosa*-Lungeninfektion durchgeführten Intervallbehandlungen führen schrittweise zur Selektion immer resistenterer *P. aeruginosa*-Isolate. Darüber hinaus besteht trotz sorgfältiger hygienischer Maßnahmen die Möglichkeit, dass *P. aeruginosa*-Isolate innerhalb eines Kollektivs übertragen werden. Dieses Risiko ist heute durch eine strikte Trennung von *Pseudomonas*-besiedelten Patienten, nicht besiedelter Patienten und Patienten mit multiresistenten Isolaten minimiert.

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

Im vorherigen Untersuchungszeitraum von 2009–2011 konnte bei erwachsenen CF-Patienten (18 Jahre und älter) ein leicht-

ter Anstieg in den Resistenzraten im Vergleich zu den Jahren 2000–2008 bei den *Pseudomonas*-aktiven Substanzen beobachtet werden. Im Vergleich zu den Vorjahren waren die Resistenzraten im Zeitraum 2012–2014 für Ceftazidim mit 43,4–45,0% (2009–2011: 41,4–48,7%) und Ciprofloxacin mit 51,3–59% (52,9–56,4%) gleich, für Meropenem mit 38,5–44,3% (35,5–40,3%) und für Colistin mit 5,3–8,8% (3,3–6,2%) angestiegen. Für Tobramycin fanden sich nach Raten von 57,6–62,5% in den Jahren 2009–2011 in 2012 mit 56,4% eine nahezu unveränderte Rate, während diese in 2013 und 2014 nur noch 23,6% bzw. 19,6% betrug. Der bemerkenswerte Rückgang der Resistenzrate beim Aminoglykosid Tobramycin steht im Widerspruch zu der anhaltend hohen Verwendung bei CF, sowohl zur systemischen als auch zur inhalativen Therapie und einer Zunahme der Resistenz in den Jahren bis 2011. Dem hier beobachteten rapiden Abfall der Resistenz in den Jahren 2013/14 liegen zwei Effekte zugrunde: Zum einen stehen nun andere Therapeutika für die inhalative Anwendung zur Verfügung und werden zunehmend auch eingesetzt, was den Selektionsdruck für Tobramycin-Resistenzen reduziert. Zum anderen fand die Umstellung der Resistenztestung von der DIN-Norm auf EUCAST in unserem Laborbereich statt. Durch die geänderten Bewertungsgrenzen sank damit der Anteil der als resistent ausgewiesenen Isolate. Basierend auf den MHK-Daten, die aufgrund der fehlenden Unterdrückung von *copy strains* etwas andere Werte ergeben, betrugen die Resistenzraten nach unserem Bewertungsmodus (intermediär-empfindlich gleich resistent gesetzt) in 2012 nach DIN 53,5%, nach EUCAST 21,6%, in 2013 40,2% vs. 15,3% und in 2014 32,7% vs. 12,8%. Somit zeigt sich auch unabhängig von der Bewertungsnorm ein deutlicher Rückgang der Tobramycin-Resistenz.

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. Hier zeigt sich jedoch leider eine leichte Zunahme der Resistenz in den letzten drei Jahren. Die mit Abstand geringsten Resistenzraten (jedoch ebenfalls leicht ansteigend) finden sich für das hauptsächlich inhalativ eingesetzte Colistin (s.u.). Die Colistin-Resistenz unter *P.-aeruginosa*-Isolaten von CF-Patienten ist jedoch ebenfalls höher als bei Isolaten anderer Patienten. Daten

zur Resistenz gegenüber Aztreonam werden für den nächsten GERMAT-Bericht vorbereitet.

Resistenzen bei CF-Patienten unter 18 Jahren

Im Vergleich zu erwachsenen CF-Patienten sind in den letzten Jahren (2012–2014) bei Patienten unter 18 Jahren keine großen Unterschiede zu den Jahren 2009–2011 festzustellen. Bereits bei Kindern und Jugendlichen sind relativ häufig resistente *P.-aeruginosa*-Stämme nachweisbar. Für die einzelnen Substanzklassen zeigen sich im Vergleich zum Erwachsenenkollektiv erwartungsgemäß etwas geringere Resistenzraten, was sich durch die altersbedingte kürzere Exposition gegenüber Antibiotika erklären lässt. Für die Behandlung der Mukoviszidose besteht für Ciprofloxacin bereits eine Zulassung für Patienten unter 18 Jahren, weshalb Resistenzen in dieser Altersklasse ebenfalls relativ häufig sind (19,8–29,8%; 2009–2011: 18,2–30,1%). Durch den bei Kindern dennoch eingeschränkten Gebrauch von Ciprofloxacin ist der Unterschied in den jährlichen Resistenzraten im Vergleich zu Erwachsenen größer als in den anderen Antibiotikagruppen (im Durchschnitt 25% versus 56%).

Colistin

Eine Ausnahme in Bezug auf die Höhe der Resistenzraten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern stellt, wie bereits erwähnt, das Peptidantibiotikum Polymyxin E (Colistin) dar, für das über die Jahre gleichbleibend wesentlich geringere Resistenzraten zu verzeichnen sind (< 9% bei Erwachsenen, < 5% bei Kindern). Colistin wurde bei Mukoviszidose früher ausschließlich inhalativ verabreicht und nur in Ausnahmefällen bei austerapiertem Lungenerkrankung auch systemisch eingesetzt. Seit 2012 besteht für Deutschland die Zulassung von Colistin für die systemische Anwendung. Inwieweit sich dies in den Resistenzstatistiken der folgenden Jahre zeigen wird, bleibt abzuwarten.

Multiresistenz (MDR)

Derzeit existiert keine international einheitliche Definition von MDR („Multi-Drug-Resistance“). Die Definition der KRINKO (Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Stäbchen, BGB Oktober 2012) unterscheidet in 3MRGN und 4MRGN (Multiresistente Gram-negative Erreger). Diese Definition bildet die Besonderheiten bei *P.-aeruginosa*-Stämmen von CF-Patienten nur zum Teil ab, sodass wir hier den Begriff der MDR bei *P.-aeruginosa*-CF-Stämmen anwenden, die nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika

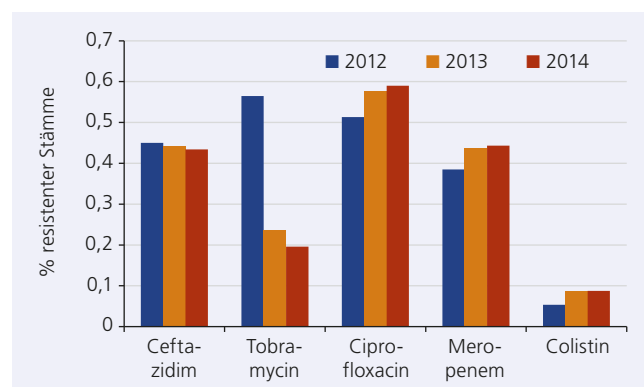


Abb. 4.1.6.2.2: Prozentuale Anteile Ceftazidim-, Tobramycin-, Ciprofloxacin-, Meropenem- und Colistin-resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate bei CF-Patienten der Altersstufe 18 Jahre und älter

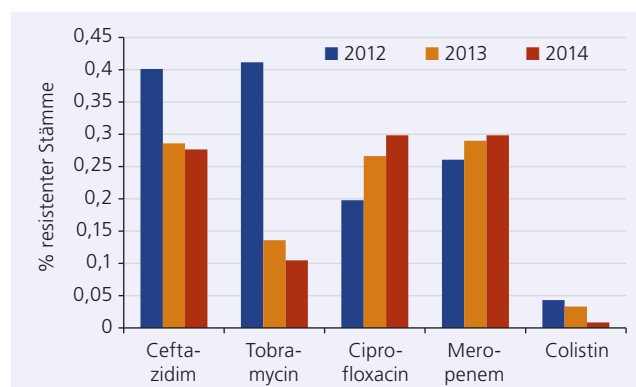


Abb. 4.1.6.2.3: Prozentuale Anteile Ceftazidim-, Tobramycin-, Ciprofloxacin-, Meropenem- und Colistin-resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate bei CF-Patienten der Altersstufe unter 18 Jahren

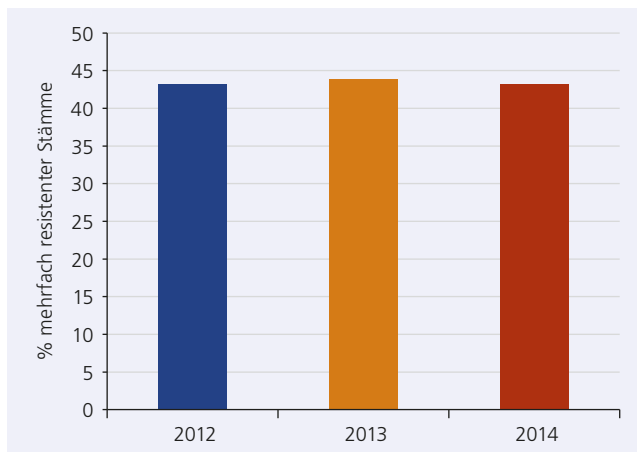


Abb. 4.1.6.2.4: Prozentualer Anteil mehrfach resistenter *P.-aeruginosa*-Isolate (empfindlich nur noch gegenüber einem oder keinem der Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem). Dargestellt sind Isolate von CF-Patienten der Altersstufe >18 Jahre. Jeder Phänotyp wurde pro Patient pro Jahr nur einmal gezählt.

Ceftazidim, Ciprofloxacin und Meropenem empfindlich sind. Da nicht für alle Isolate eine Testung der Monosubstanz Piperacillin vorliegt, sondern häufig nur für die Kombination mit Tazobactam, ist eine Auswertung strikt nach der KRINKO-Definition nur eingeschränkt möglich. Die Autoren werden im kommenden GERMAB-Bericht auch die Häufigkeiten von 3MRGN/4MRGN-Stämmen nach KRINKO-Definition bestimmen.

Da Tobramycin nur mäßig lungengängig ist und deshalb bei intravenöser Therapie nur als Kombinationspartner eingesetzt wird, ist Tobramycin in dieser Definition nicht berücksichtigt/eingeschlossen. Bei dieser Auswertung wurden Isolate mit gleichem Resistenzmuster pro Patient und Jahr nur einmal gewertet. Hinsichtlich des Nachweises multiresistenter *P.-aeruginosa*-Isolate zeigt sich über die letzten drei Jahre hinweg eine nahezu konstante Rate von ca. 43%. Diese Rate von *P.-aeruginosa*-Isolaten mit MDR ist das Resultat der lebenslänglichen Persistenz einzelner Klone in den Atemwegen von CF-Patienten.

Im Vergleich zu den vorherigen Untersuchungen (GERMAP 2012) ist die Rate – bezogen auf das Konsiliarlabor Hannover – konstant geblieben, bezüglich der Gesamtwertung beider ehemaliger Konsiliarlaboratorien (37%) angestiegen. Die erhöhte Resistenzrate im Vergleich zum vorherigen gesamten Kollektiv ist wahrschein-

lich dadurch zu erklären, dass die Isolate des Endstadiums der Lungeninfektion zahlreiche vorherige Kontakte mit *Pseudomonas*-aktiven Substanzen hatten und es in Hannover zudem einen Schwerpunkt für Lungentransplantation bei CF-Patienten gibt.

Fazit

Den Daten der früheren Konsiliarlaboratorien für Mukoviszidose-Bakteriologie (für Norddeutschland: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Medizinischen Hochschule Hannover [MHH] und für Süddeutschland: Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians Universität München [MvP]) zufolge war die Resistenzsituation der am häufigsten bei CF eingesetzten *Pseudomonas*-Antibiotika in den Jahren 2000–2011 annähernd stabil und man sah nur einen leichten Anstieg der Resistenzraten bei *Pseudomonas*-Isolaten von erwachsenen CF-Patienten.

In dem neuen Untersuchungszeitraum 2012–2014 ist nur der Bezug auf den Datenpool des aktuellen Konsiliarlabors für Mukoviszidose-Bakteriologie (Hannover) möglich. Man sieht weiter eine langsame Zunahme der Resistenzsituation, wenn auch nicht für jede Substanz, bei einer insgesamt reduzierten Besiedlungsrate von *P. aeruginosa* bei CF-Patienten in Deutschland.

Insgesamt befinden sich die Resistenzraten von *P. aeruginosa* bei CF-Patienten auf hohem Niveau. In welcher Weise sich dieser Status entwickelt, muss durch eine kontinuierliche Surveillance beobachtet werden, insbesondere um Veränderungen in der Häufigkeit und Ausbreitung dieser Resistenzen und die Resistenzentwicklung bei neuen Therapieoptionen frühzeitig zu erkennen.

Die insgesamt hohen Resistenzraten bei Patienten mit CF (besonders auch bei Patienten vor/während einer Lungentransplantation) machen eine regelmäßige mikrobiologische Untersuchung (Erregerisolierung, Antibiotogramm) von respiratorischen Proben unabdingbar. Die mikrobiologische Diagnostik bei CF sollte wegen dieser vielen Besonderheiten in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden.

► L. Sedlacek, S. Suerbaum und S. Ziesing
Reviewer: N. Schnitzler

4.1.6.3 *Acinetobacter* spp.

Die wichtigsten humanpathogenen Erreger der Gattung *Acinetobacter* sind *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* (vormals: *Acinetobacter* Genospezies 3), und *Acinetobacter nosocomialis* (vormals *Acinetobacter* Genospezies 13TU), die zur sogenannten *Acinetobacter-baumannii*-Gruppe (gelegentlich auch als *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii*-Komplex bezeichnet) zusammengefasst werden.¹ Sie verursachen überwiegend nosokomiale und nur sehr selten ambulant erworbene Infektionen, hauptsächlich bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Krankheitsbilder sind u.a. Pneumonien, vor allem bei beatmeten Patienten, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und – oft katheterassoziierte – Sepsis. Aufgrund von Natur aus vorhandener Resistenzmechanismen sind die Stämme dieser Arten relativ resistent. So sind Penicilline und Cephalosporine durch Bildung chromosomal kodierter AmpC- β -Lactamasen in der Regel nicht wirksam. Zusätzlich können durch Punktmutationen Resistenzen gegen Fluorchinolone und andere Antibiotikaklassen erworben werden. Die Carbapenem-Resistenz wird maßgeblich durch Carbapenemasen verursacht, deren Gene horizontal übertragen werden können.

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

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

Resistenz am häufigsten verantwortlichen β -Lactamasen sind die Oxacillinasen OXA-23, OXA-40, OXA-58 und OXA-143.² Ausbrüche sind nahezu ausschließlich auf Intensivstationen beschränkt. Außerhalb von Intensivstationen stellt *A. baumannii* in der Regel weder ein klinisches noch ein krankenhaushygienisches Problem dar.

Trends in der Resistenzentwicklung

PEG-Resistenzstudie

Informationen über die Empfindlichkeit von Isolaten der *A.-baumannii*-Gruppe liegen aus den Jahren 2001 (n=158), 2004 (n=176), 2007 (n=168), 2010 (n=200) und 2013 (n=173) vor. Im Beobachtungszeitraum war, unter Verwendung der EUCAST-Grenzwerte ($\leq 5,0$), eine deutliche Zunahme der Resistenzrate gegen Carbapeneme zu beobachten (Abb. 4.1.6.3.1). Ein kleinerer Teil dieser Resistenzentwicklung kann allerdings auch auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass in früheren Jahren die Identifizierung von *Acinetobacter*-Spezies mit konventionellen Methoden weniger zuverlässig war und daher auch Spezies außerhalb der *A.-baumannii*-Gruppe eingeschlossen wurden, bei denen eine Carbapenem-Resistenz praktisch nicht vorkommt. Im Jahr 2013 waren ca. 25% der Isolate gegenüber den Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin) und ca. 15% gegenüber Carbapenemen (Imipenem, Meropenem) resistent. Die Resistenzraten für Amikacin und Tobramycin lagen bei 10–15% und für Gentamicin bei über 15%.³

Von den 173 Isolaten aus dem Jahr 2013 wurden 88 als *A. baumannii* und 85 als *A. pittii* identifiziert. Dabei zeigte sich, dass die Isolate von *A. baumannii* deutlich häufiger Antibiotika-resistent waren als die Isolate von *A. pittii* (Abb. 4.1.6.3.2). Von den 28 Isolaten mit intermediärer Sensibilität oder Resistenz gegen Imipenem und/oder Meropenem gehörten 27 zur Spezies *A. baumannii* und einer zur Spezies *A. pittii*. Acht der 88 (9,1%) *A.-baumannii*-Isolate und 9 der 85 (10,6%) *A.-pittii*-Isolate zeigten zusätzlich zu ihrer intrinsischen Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen auch eine Unempfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen, waren aber Carbapenem-sensibel (formal 3MRGN entsprechend KRINKO-Definition).⁴ Eine Unempfindlichkeit gegen Carbapeneme (4MRGN entsprechend KRINKO-Definition) fand sich bei 27 der 88 (30,7%) *A.-baumannii*-Isolate und bei einem *A.-pittii*-Isolat.

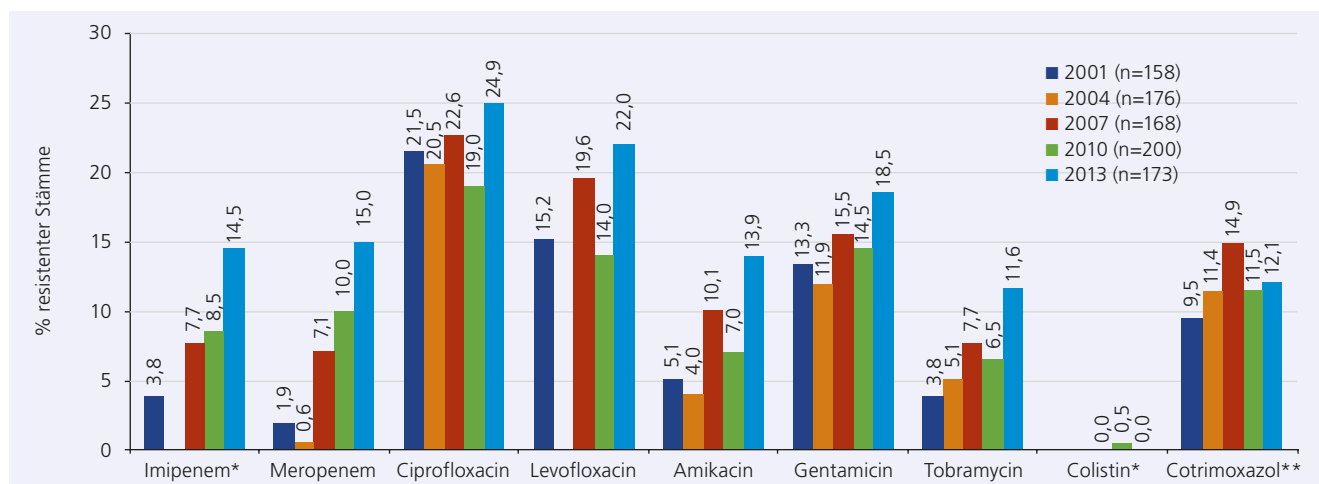
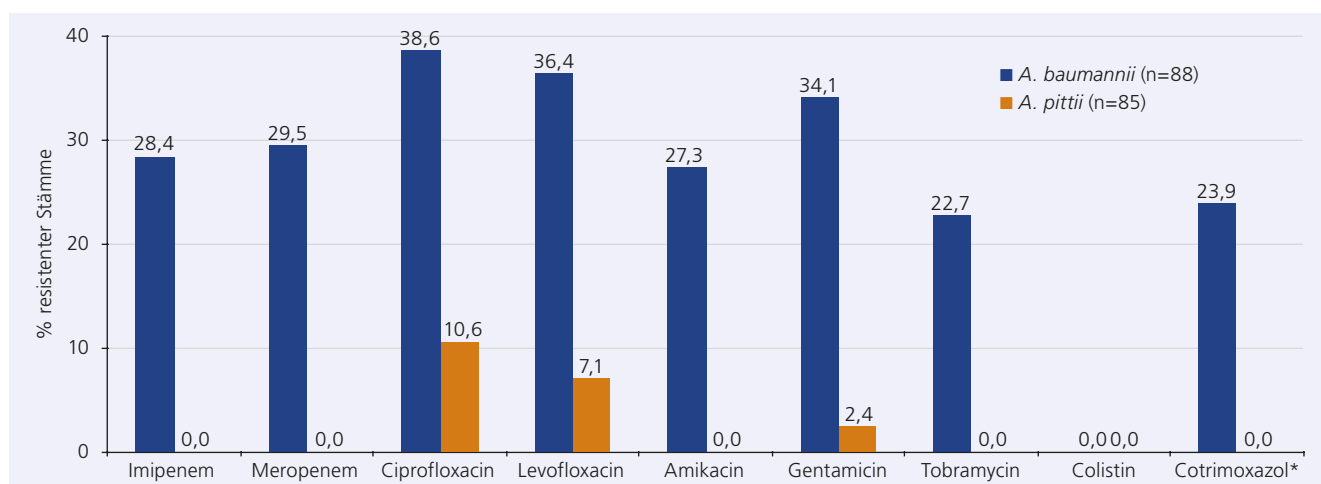
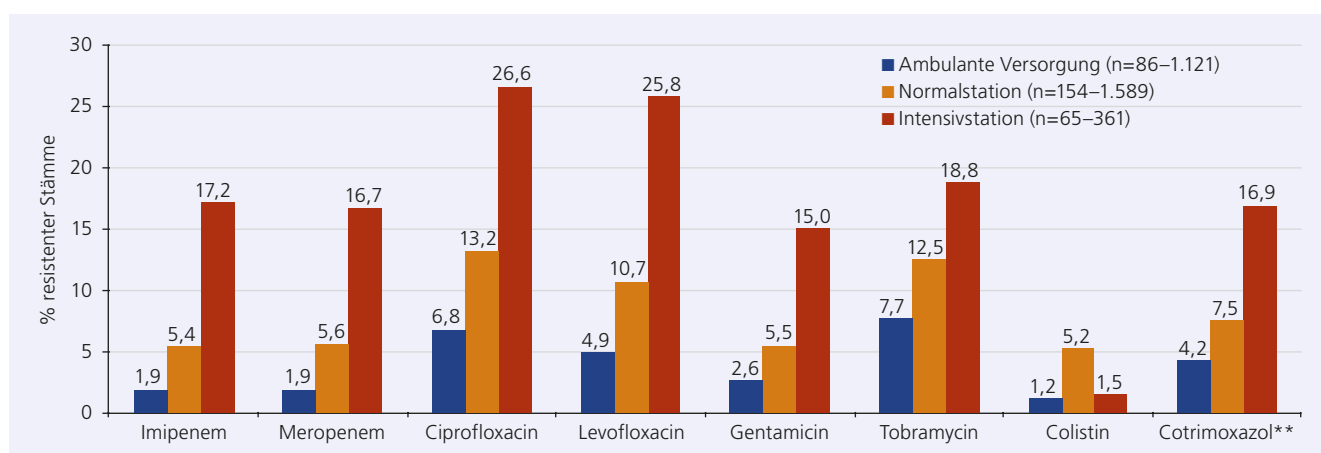


Abb. 4.1.6.3.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme der *A.-baumannii*-Gruppe, 2001–2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Hospitalbereich).

*Imipenem und Levofloxacin wurden nicht im Jahr 2004 und Colistin ab dem Jahr 2007 getestet; ** Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

Abb. 4.1.6.3.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme bei *A.-baumannii* und *A. pittii* im Jahr 2013 (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Hospitalbereich)

*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Abb. 4.1.6.3.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme der *A.-baumannii*-Gruppe aus dem ambulanten Versorgungsbereich sowie auf Normalstationen und Intensivstationen (Quelle: ARS, Daten von 2014*)

*Datenstand: 1.7.2015; **Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Colistin stellt eine therapeutische Option in der Behandlung bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Isolate der *A.-baumannii*-Gruppe dar. In der Studie von 2013 erwiesen sich alle getesteten Isolate als Colistin-sensibel. Tigecyclin war in Gegenwart einer Konzentration von 1 mg/l gegen 23 und in Gegenwart einer Konzentration von 2 mg/l gegen 27 der 28 Isolate mit intermediärer Sensibilität oder Resistenz gegenüber Carbapenemen in vitro wirksam.³

Antibiotic Resistance Surveillance System (ARS)

Aus dem ARS-Projekt liegen für die Jahre 2008 bis 2014 Daten für den stationären und ambulanten Versorgungsbereich vor.⁵ Allerdings wird die Aussagekraft der Daten dadurch gemindert, dass die Resistenz gegen verschiedene Antibiotika bei unterschiedlichen Kollektiven von Stämmen untersucht wurde. Abbildung 4.1.6.3.3 verdeutlicht anhand der Daten von 2014, dass das Resistenzniveau der relevanten Antibiotika für die Isolate von Patienten auf Intensivstationen ca. dreifach über dem für die Isolate von Patienten auf Normalstationen und im ambulanten Bereich liegt.

Nachfolgend werden die Daten zur Resistenzentwicklung bei den Isolaten der *A.-baumannii*-Gruppe im stationären Bereich veranschaulicht. Die Resistenzhäufigkeit gegen Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) stieg zunächst von < 5% im Jahr 2008

auf ca. 14% im Jahr 2012 und fiel dann auf 7–8% im Jahr 2014 (Datenstand: 1.7.2015). Bei den Aminoglykosiden zeigte sich eine vergleichbare Entwicklung mit Resistenzhäufigkeiten für Gentamicin und Tobramycin von 8,6% bzw. 1,6% in 2008, 14,9% bzw. 16,3% in 2012 und 7,1% bzw. 14,4% in 2014. Demgegenüber war für die Fluorchinolone und Cotrimoxazol jeweils ein rückläufiger Resistenztrend von 2008 bis 2014 festzustellen, und zwar für Ciprofloxacin von 29,9% auf 15,5%, Levofloxacin von 22,8% auf 13,2% und für Cotrimoxazol von 19,7% auf 9,1%. Die beobachteten Resistenzrends stimmen somit nur bedingt mit den Ergebnissen der PEG-Resistenzstudie überein, die für 2013 eine weiter steigende Resistenzhäufigkeit gegenüber den relevanten Antibiotikagruppen ausweist.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Identifizierung von *Acinetobacter* spp. bis auf Speziesebene aufgrund der routinemäßig verwendeten Labormethoden oft nicht eindeutig ist, sodass die angegebenen Resistenzraten von *A. baumannii* als zu niedrig anzusehen sind.

German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (G-TEST)

Die Studie endete im Jahr 2009. Die in den Jahren 2005, 2007 und 2009 ermittelten Resistenzraten wurden in dem Bericht GERMAP 2012 vorgestellt.⁶

Charakterisierung der Carbapenem-resistenten Stämme

Die molekulare Charakterisierung der o.g. 28 Isolate mit intermediärer Sensibilität oder Resistenz gegen Imipenem und Meropenem aus der PEG-Resistenzstudie 2013 ergab, dass 21 *A.-baumannii*-Isolate eine OXA-23-like Carbapenemase und vier *A.-baumannii*-Isolate sowie das einzige *A.-pittii*-Isolat mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen eine OXA-24-like Carbapenemase exprimierten. Ein Isolat von *A. baumannii* besaß eine OXA-58-like Carbapenemase und ein weiteres Isolat eine NDM-1 Carbapenemase.³ 24 der 27 Carbapenem-resistenten *A.-baumannii*-Isolate konnten der in Europa vorherrschenden klonalen Linie IC 2 zugeordnet werden.²

Die Dominanz von OXA-23 zeigte sich auch im Untersuchungsgut der im Jahr 2014 an das Nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger eingesandten *A.-baumannii*-Isolate mit Verdacht auf Carbapenemasen. Bei 346 von 467 Stämmen wurde eine OXA-23 Carbapenemase nachgewiesen. An zweiter und dritter Stelle fanden sich OXA-72 (n=63) und OXA-58 (n=37).⁷ Unter den 30 Carbapenemase-positiven *A.-pittii*-Isolaten zeigt sich eine größere Diversität von Carbapenemasen, wobei die Metallo- β -Lactamase GIM-1 am häufigsten beobachtet wurde (n=12), gefolgt von VIM-4 (n=6), VIM-2 (n=5) und OXA-72 (n=4).

Fazit

Nach den Angaben der PEG-Resistenzstudie 2013 liegt die Resistenzhäufigkeit bei Stämmen der *A.-baumannii*-Gruppe gegen Carbapeneme im Mittel bei ca. 15%, mit einem deutlich höheren Anteil von unempfindlichen *A.-baumannii*-Isolaten (ca. 30%) als *A.-pittii*-Isolaten (1,2%). Laut ARS-Projekt wiesen im Jahr 2014 7,6% der Isolate der *A.-baumannii*-Gruppe eine Resistenz gegen Carbapeneme auf. Dabei unterschieden sich die Resistenzraten auf Intensivstationen und Allgemeinstationen erheblich (ca. 17% vs. 5–6%). Diese Diskrepanzen sind zum Teil darauf zurückzuführen, dass die eindeutige Identifizierung von *A. baumannii* in der Vergangenheit mit semiautomatisierten Systemen wie VITEK, Phoenix und Microscan nicht möglich war und der Einschluss

der außerhalb von Intensivstationen häufigeren und nur selten eine Carbapenem-Resistenz aufweisenden Spezies *A. pittii* zu einer niedrigen Carbapenem-Resistenzrate beiträgt. Dies führt insgesamt zu erheblichen Unschärfen bei der Beurteilung der Resistenzentwicklung.

Im internationalen Vergleich stellt sich die Resistenzlage in Deutschland aber immer noch vergleichsweise günstig dar. Die gezielte Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erfolgt gemäß Antibiotogramm. Bei schweren Infektionen werden nach wie vor die Carbapeneme der Gruppe 2 (Imipenem, Meropenem) empfohlen. Bei Vorliegen einer Resistenz gegen Carbapeneme und Fluorchinolone kommt der Einsatz von Colistin in Betracht. Gelegentlich wird auch Tigecyclin zur Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erwogen.

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

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:538-82.
2. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2010;65:233-8.
3. Kresken M, Hafner D, Körber-Irrgang B für die Studiengruppe. Epidemiologie und Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich gegenüber Antibiotika. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2016. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien>.
4. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-54.
5. ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. Verfügbar unter <https://ars.rki.de>.
6. GERMAP 2012. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2014. Verfügbar unter <http://www.p-e-g.de/econtext/germap>.
7. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger - Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2014. Epid Bull 2016;2:11-4.

4.1.6.4 *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia ist neben *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. ein weiterer wichtiger nosokomialer Infektionserreger aus der Gruppe der Non-Fermenter (Übersicht bei: Brooke 2012¹; Looney et al. 2009²). Zwar gilt er nicht als hoch virulent, ist aber ein von Natur aus multiresistenter Erreger. Häufig ist er mit Biofilm- und Plastik-„device“-assoziierten Infektionen verbunden. Er verursacht in erster Linie Pneumonien, insbesondere „late-onset“-beatmungsassoziierte Pneumonien. Hier kann er auf Atemwegsepithelzellen in Biofilmen wachsen.³ Häufig wird dieser fakultativ pathogene Umweltkeim aus Atemwegsmaterialien aber lediglich als kolonisierender Begleitkeim isoliert. An zweiter Stelle verursacht er katheterassoziierte Bakteriämien. Prädisponiert sind Patienten aus der Hämato-/Onkologie, Intensivpflege-Patienten, katheterisierte Patienten und solche nach Breitspektrum-Antibiose. Häufig wird er in fortgeschrittenen Stadien der Mukoviszidose isoliert, wobei seine Bedeutung in Mischinfektionen kontrovers beurteilt wird. Auf Intensivpflegestationen variiert die Häufigkeit des Nachweises im Vergleich zu anderen Erregern oder pro 1.000 Patiententagen stark und korreliert in einer multivariaten Analyse mit der Anwendungsdichte von Carbapenemen und der Größe der Station.⁴

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

S. maltophilia besitzt zwei Plasmid-kodierte, induzierbare β -Lactamasen. Die L1 Metallo- β -Lactamase hydrolysiert nahezu alle β -Lactame außer Aztreonam. Die L2 Serin- β -Lactamase ist Clavulansäure-hemmbar. Beide zusammen exprimiert hydrolysieren sie die meisten β -Lactamantibiotika. In der Resistenz gegenüber Tetracyclinen und Chinolonen spielen verschiedene

Familien von Multidrug-Resistance-Effluxpumpen eine wesentliche Rolle. Dabei scheinen die neueren Fluorchinolone wie Moxifloxacin stärker wirksam zu sein als die älteren wie Ciprofloxacin. Die Mehrzahl klinischer Isolate zeigt eine Colistin-MHK > 4 mg/l (<http://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?id=22939>, Datenstand: 15.5.2015).

Therapieoptionen und Resistenzentwicklung

Die in vitro-Resistenztestung von *S. maltophilia* zeigt Diskrepanzen, sowohl was den Vergleich verschiedener Methoden und Inkubationsbedingungen als auch die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit betrifft.^{8,9} In Biofilmen ist der Erreger gegenüber Antibiotika deutlich resistenter als in der planktonischen Form – wie er in der in vitro-Resistenztestung verwendet wird.¹⁰ Allerdings fehlt bislang der Beleg, dass eine Testung in Biofilmen die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von Antibiotika verbessert.

Die Standardtherapie von *S.-maltophilia*-Infektionen erfolgt mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Als Alternativen – zum Beispiel bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit – gelten die auf dem deutschen Markt vertriebenen Fluorchinolone und gegebenenfalls Tigecyclin. Kombinationstherapien mit Fluorchinolonen, Tigecyclin oder mit einer Colistin-Inhalationstherapie sind weitere Alternativen, die im Einzelfall nach Vorlage von MHK-Werten diskutiert werden können. Berichte von wenigen oder einzelnen Fällen legen nahe, dass auch Ceftazidim erfolgreich eingesetzt werden könnte (Übersicht bei: Samonis et al. 2012¹¹; Falagas et al. 2008¹²; Nicodemo u. Paez 2007¹³).

Besondere Aufmerksamkeit erfordern Berichte über Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Resistenzen und deren molekulare Basis.^{14,15} Diese Resistenzen werden von mobilen genetischen Elementen kodiert, die möglicherweise zu einer raschen Verbreitung dieser Resistenz führen könnten.

In vitro-Resistenzlage

Verschiedene Resistenzstudien in Deutschland liefern ein vergleichsweise zeitnahes Bild der Resistenzlage (Tab. 4.1.6.4.1): Die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft mit klinischen Infektionsisolaten von 2013, die Antibiotika-Resistenz-Surveillance des Robert Koch-Instituts (ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 15.5.2015) mit Angaben zu Isolaten aus dem stationären Versor-

Tab. 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 V/2013 (EUCAST)	Cotrimoxazol	286	2,4
	Cotrimoxazol	2.161	4,2
SARI 01/2009–12/2014 (DIN, CLSI, EUCAST)	Ceftazidim	2.276	48,2
	Ciprofloxacin	2.067	28,8
	Levofloxacin	943	18,7
	Cotrimoxazol	3.405	4,9
ARS 2013 (DIN, CLSI, EUCAST)	Ceftazidim	2.259	62,1
	Moxifloxacin	1.545	16,0
	Tigecyclin	1.432	20,0
	Colistin	798	45,6
	Cotrimoxazol	829	5,3
ARS 2008 (DIN, CLSI)	Ceftazidim	792	40,7
	Moxifloxacin	583	9,3
	Tigecyclin	120	14,2
	Colistin	41	17,1

gungsbereich sowie das Projekt „Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units“ (SARI). Dabei erfolgt ggf. eine kategoriale Bewertung auf Basis der unterschiedlichen von den Mikrobiologie-Laboratorien verwendeten Normen (DIN, CLSI oder EUCAST). Demnach liegen die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol übereinstimmend bei 5%. Im Vergleich der letzten Jahre zeigen die Daten aus ARS jedoch eine Resistenzentwicklung mit zunehmenden Resistenzraten bei Moxifloxacin, Ceftazidim und Tigecyclin.

Außer im Fall von Cotrimoxazol ist in Deutschland bei allen übrigen Antibiotika in den vergangenen Jahren eine deutliche Zunahme der Resistenzraten zu beobachten. Resistenzraten von Cotrimoxazol können aber bei Isolaten von Mukoviszidose-Patienten oder in anderen Weltregionen deutlich höher liegen.^{16,17}

Fazit

Auf Basis von EUCAST existieren bisher nur Breakpoints für Cotrimoxazol. Die Frage nach geeigneten Methoden der Empfindlichkeitstestung zur Vorhersage einer klinischen Wirksamkeit ist 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 Resistenzen muss kontrolliert werden. Therapiealternativen mit in Deutschland vertriebenen Antibiotika sind Tigecyclin und Moxifloxacin, deren Wirksamkeit jedoch abzunehmen scheint, ohne dass der Resistenzmechanismus geklärt ist. Kombinationen, wie z.B. mit einer Colistin-Inhalationstherapie, sind eine klinisch wirksame Alternative.

► D. Jonas
Review: W.V. Kern

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012;25:2-41.
2. Looney WJ, Narita M, Muhlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis 2009;9:312-23.
3. Pompilio A, Crocetta V, Confalone P, Nicoletti M, et al. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients. BMC Microbiol 2010;10:102.
4. 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). Journal of Hospital Infection 2006;64:238-43.
5. Kaiser S, Biehler K, Jonas D. A *Stenotrophomonas maltophilia* multilocus sequence typing scheme for inferring population structure. J Bacteriol 2009;191:2934-43.
6. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. Genome Biol 2008;9:R74.
7. 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.
8. 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.
9. Tatman-Otkun M, Gurcan 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.
10. Wu K, Yau YC, Matukas L, Waters V. Biofilm compared to conventional antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1546-8.
11. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. PLoS One 2012;7:e37375.
12. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2008;62:889-94.
13. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:229-37.
14. 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.
15. 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.
16. Milne KE, Gould IM. Combination antimicrobial susceptibility testing of multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4071-7.
17. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial Susceptibilities of a Worldwide Collection of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Tested against Tigecycline and Agents Commonly Used for *S. maltophilia* Infections. Antimicrob Agents and Chemother 2010;54:2735-7.

4.1.7 *Neisseria meningitidis*

Der Erreger *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) verursacht Sepsis und Meningitis, vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Die meldepflichtige invasive Meningokokken-Erkrankung ist aufgrund einer Sterblichkeit von ca. 8% (Epidemiologisches Bulletin, Nr. 39/2012) und eines ebenso hohen Risikos von dauerhaften Folgeschäden gefürchtet. Zudem werden bei der Meningokokken-Erkrankung Sekundärfälle und Ausbrüche beobachtet. Die jährliche Inzidenz liegt in Deutschland derzeit unter 0,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und ist somit als niedrig einzustufen, auch wenn von einer leichten Untererfassung ausgegangen werden muss. Im Gegensatz dazu wurden seit Jahrzehnten im afrikanischen Meningitisgürtel Ausbrüche mit teilweise mehr als 10.000 Erkrankungsfällen beobachtet, die mittlerweile durch die Einführung eines speziell für Afrika entwickelten Serogruppe-A-Impfstoffs (MenAfriVac™) deutlich reduziert wurden.¹

Die wichtigste präventive Maßnahme gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen ist somit die Impfung. Zu den bisher verfügbaren Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W und Y, die überwiegend auf konjugierten Kapselpolysacchariden basieren, ist in Europa seit 2012 ein auf Außenmembranproteinen basierender Impfstoff gegen Serogruppe-B-Meningokokken (Bexsero®) gekommen, der ab dem 2. Lebensmonat zur Anwendung zugelassen und seit Ende 2013 auf dem deutschen Markt erhältlich ist. In den USA ist seit 2014 ein weiterer Serogruppe-B-Impfstoff zugelassen, der auch auf einem Außenmembranprotein basiert.² Die proteinbasierten Impfstoffe sind allerdings nicht gegenüber allen Serogruppe-B-Stämmen wirksam.³ In Deutschland besteht seit 2006 eine STIKO-Empfehlung für die Verwendung konjugierter Meningokokken-C-Impfstoffe ab Beginn des 2. Lebensjahres. Für Reisende, gesundheitlich Gefährdete, enge Kontaktpersonen von Erkrankten und Mitarbeiter von mikrobiologischen Laboratorien stehen bei Indikation tetravalente Konjugatimpfstoffe (ACWY) zur Verfügung. Für den Serogruppe-B-Impfstoff gibt es bisher keine generelle Impfempfehlung der STIKO. Jedoch ist die Verwendung des Serogruppe-B-Impfstoffs für gesundheitlich Gefährdete, enge Kontaktpersonen von Erkrankten und Mitarbeiter von mikrobiologischen Laboratorien neu in die aktuellen STIKO-Empfehlungen aufgenommen worden (Epidemiologisches Bulletin, Nr. 34/2015).

In industrialisierten Ländern stellen β -Lactamantibiotika die wichtigste Säule der antibiotischen Therapie invasiver Meningokokken-Infektionen dar. Zur prophylaktischen Behandlung von engen Kontaktpersonen (z.B. im häuslichen Umfeld der Erkrankten) werden die Antibiotika Rifampicin oder Ciprofloxacin, bei Schwangeren ggf. Ceftriaxon herangezogen (vgl. aktuelle Empfehlungen der STIKO, Epidemiologisches Bulletin, Nr. 34/2015). Der Einsatz von Azithromycin wird auf europäischer Ebene als Alternative diskutiert.⁴

Im Gegensatz zur Situation bei der verwandten Art *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken) ist die Resistenzsituation bei Meningokokken nicht beunruhigend. Ein Versagen der antibiotischen Therapie ist selten für letale Infektionsverläufe verantwortlich, bei denen ein rasch progredienter toxischer Verlauf trotz Therapie und effektivem Abtöten der Bakterien zumeist nicht aufgehoben werden kann. Es gibt experimentelle Hinweise, dass sowohl Penicillin-Resistenz⁵ als auch Rifampicin-Resistenz⁶ die Fitness

der Bakterien negativ beeinflussen. Nichtsdestoweniger zeigten die 2015 von NRZMHI, RKI und lokalen Gesundheitsbehörden bearbeiteten Sekundärfälle eines Ausbruchs mit Rifampicin-resistenten Isolaten bei Patienten, die eine Rifampicin-Prophylaxe erhalten hatten, dass die Rifampicin-Resistenzentwicklung sorgsam überwacht werden muss (unveröffentlicht). Dieses Geschehen belegen auch frühere Berichte aus anderen Ländern.⁷

Die molekularen Mechanismen der verschiedenen Antibiotikaresistenzen sind bei Meningokokken aufgeklärt worden. Mutationen in der Transpeptidaseregion des Penicillin-Bindeproteins 2 (PBP2) sind für eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin verantwortlich. Eine Vielzahl an allelen Varianten des *penA*-Gens, das das PBP2 kodiert, zirkulieren bei Meningokokken.⁸ Plasmid-kodierte β -Lactamasen spielen bei Meningokokken im Gegensatz zu Gonokokken keine Rolle. Die seltene Rifampicin-Resistenz wird durch Punktmutationen im *rpoB*-Gen verursacht, das die β -Untereinheit der RNA-Polymerase kodiert.⁹ Resistenzen gegenüber Gyrasehemmern werden Mutationen in den Genen *gyrA* und *parC* zugeschrieben.¹⁰ Eine internationale Neisserien-Sequenzdatenbank, die Resistenzgene umfasst, wurde etabliert und wird auf Referenzlaborebene verwendet (<http://pubmlst>).

Das Referenzzentrum ermittelt für alle eingesendeten Meningokokken-Isolate die Empfindlichkeit gegenüber den Antibiotika Penicillin G, Rifampicin, Ciprofloxacin und Cefotaxim. Zur Anwendung kommen Agardiffusionstests mit Etest-Streifen. Seit 2011 werden die EUCAST-Grenzwerte zur Beurteilung herangezogen. Resistenzen gegenüber Rifampicin, Ciprofloxacin und Cefotaxim sind in Deutschland überaus selten. Seit 2002 waren über 99% der getesteten Stämme sensibel gegenüber Rifampicin und Ciprofloxacin. Im Zeitraum 2013/2014 wurde ein einziger invasiver Stamm beobachtet, der gegenüber Rifampicin resistent war. Cefotaxim wird seit 2010 getestet. Bisher wurden keine Resistenzen gegenüber Cefotaxim am NRZMHI beobachtet.

Trends der Resistenzentwicklung gegenüber Penicillin

Gemäß EUCAST wird bei einer MHK über 0,06 mg/l von einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Penicillin gesprochen. Als resistent werden Meningokokken-Stämme mit einer MHK über 0,25 mg/l eingestuft. Von 2002 bis 2012 lag der durchschnittliche Anteil von Stämmen mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit bei 17%. Im Jahr 2013 wurde ein Höchstwert von 40% beobachtet, der jedoch 2014 wieder auf 22% sank (Abb. 4.1.7.1). Der Anteil Penicillin-resistenter Stämme blieb 2013 (2,4%) und 2014

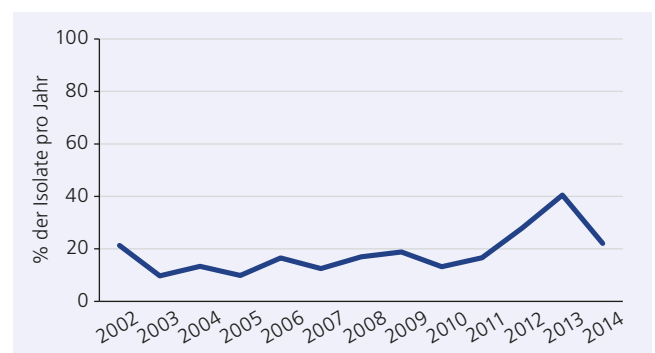


Abb. 4.1.7.1: Entwicklung des Anteils von Meningokokken-Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Penicillin (MHKs über 0,06 mg/l; 2002–2014).

(2,9%) auf ähnlich hohem Niveau wie 2012 (2,2%). Diese Entwicklung wird am NRZ für Meningokokken sorgfältig beobachtet. Die Schwankungen über die Zeit können mit dem variablen Auftreten von Meningokokken-Klonen oder klonalen Komplexen zusammenhängen, zu denen genetisch ähnliche Meningokokken zusammengefasst werden. So sind 23% der Meningokokken, die zum sogenannten ST-11-Komplex gehören, der einen Großteil der Serogruppe-C-Erkrankungen in Deutschland verursacht, nicht mehr sensibel gegenüber Penicillin. Im Gegensatz dazu ist dies nur bei 5% der Meningokokken der Fall, die zum ST-41/44-Komplex gehören. Dieser klonale Komplex ist für einen großen Teil der Serogruppe-B-Erkrankungen in Deutschland verantwortlich.

Fazit

Die Resistenzsituation bleibt bei Meningokokken relativ entspannt, sodass Therapie und Postexpositionsprophylaxe mit bewährten Regimen betrieben werden können, wie sie u.a. in einer ECDC *Guidance* ⁴ veröffentlicht wurden. Rifampicin-resistente Isolate können bei Ausbrüchen nach Rifampicin-Prophylaxe beobachtet werden. Der seit 2011 beobachtete Trend einer Zunahme von Stämmen mit intermediärer Penicillin-Empfindlichkeit hat sich 2014 nicht mehr fortgesetzt; der Anteil der sensiblen Stämme nähert sich wieder 80% an. Dennoch muss die Entwicklung weiter beobachtet werden.

► H. Claus, U. Vogel
 Reviewer: R. Berner, W. Hellenbrand

1. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *The Lancet* 2014;383:40-7.
2. Oviedo-Orta E, Ahmed S, Rappuoli R, Black S. Prevention and control of meningococcal outbreaks: The emerging role of serogroup B meningococcal vaccines. *Vaccine* 2015;33:3628-35.
3. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-25.
4. ECDC Guidance. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. October 2010.
5. Zarantonelli ML, Skoczynska A, Antignac A, El Ghachi M, et al. Penicillin resistance compromises Nod1-dependent proinflammatory activity and virulence fitness of *Neisseria meningitidis*. *Cell Host Microbe* 2013;13:735-45.
6. Taha MK, Zarantonelli ML, Ruckly C, Giorgini D, et al. Rifampin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis* 2006;12:859-60.
7. Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA. Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains. *Commun Dis Public Health* 1999;2:215-6.
8. Taha MK, Vazquez JA, Hong E, Bennett DE, et al. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2784-92.
9. Taha MK, Hedberg ST, Szatanik M, Hong E, et al. Multicenter study for defining the breakpoint for rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* by *rpoB* sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3651-8.
10. Hong E, Thulin Hedberg S, Abad R, Fazio C, et al. Target gene sequencing to define the susceptibility of *Neisseria meningitidis* to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1961-4.

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 (entzündliche Beckenerkrankung) zu nennen. Eine durch hämatogene Streuung disseminierte Gonokokkeninfektion kann mit einer Arthritis oder hämorrhagisch-pustulösen Hautläsionen assoziiert sein. 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.¹ Für 2010 werden im europäischen Ausland Inzidenzraten von 0,6 bis 30/100.000², in den USA von 100,8/100.000 angegeben.³

Trends der Resistenzentwicklung

Für Deutschland existieren nur wenige publizierte Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*. Durchgeführte Studien vor 2010 sind darüber hinaus lokal und zeitlich begrenzt und erlauben somit keine deutschlandweite Bewertung der Resistenzsituation bzw. Resistenzentwicklung. Für den Vergleich der Studiendaten kommt erschwerend hinzu, dass die Beurteilungskriterien für die Antibiotikaempfindlichkeit verschiedenen Normen (DIN, CLSI, etc.) entnommen sind. Unter Betrachtung der Rohdaten⁴⁻⁶ und Anwendung der in Tabelle 4.1.8.1 dargelegten Interpretationskriterien lässt sich die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* jedoch zeitlich und regional vergleichend einschätzen (Abb. 4.1.8.1).

Gegenüber Penicillin, früher das Mittel der Wahl zur Behandlung der Gonorrhoe, zeigten sich bereits in den frühen Studien deutliche Resistenzraten von über 20% im Raum Frankfurt am

Tab. 4.1.8.1: Grenzwerte für die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* (Quelle: CLSI, 2009)

Antibiotikum	Grenzwerte (MHK in mg/l)		
	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2
Cefixim	≤ 0,25	–	–
Ceftriaxon	≤ 0,25	–	–
Tetracyclin	≤ 0,25	0,5–1	≥ 2
Ciprofloxacin	≤ 0,06	0,12–0,5	≥ 1
Spectinomycin	≤ 32	64	≥ 128
Azithromycin*			≥ 1

*vorläufiger Grenzwert nach CDC

Tab. 4.1.8.2: Grenzwerte für die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* (Quelle: EUCAST Version 5.0, 2015)

Antibiotikum	MHK-Grenzwerte (mg/l)		
	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin	≤ 0,06	0,12–1	> 1
Cefixim	≤ 0,12		> 0,12
Ceftriaxon	≤ 0,12		> 0,12
Tetracyclin	≤ 0,5	1	> 1
Ciprofloxacin	≤ 0,03	0,06	> 0,06
Spectinomycin	≤ 64		> 64
Azithromycin	≤ 0,25	0,5	> 0,5

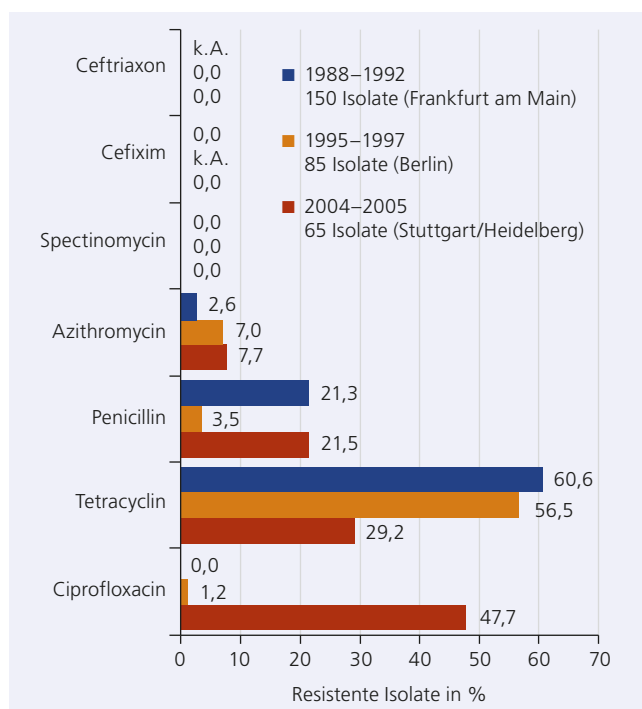


Abb. 4.1.8.1: Zeitliche und räumliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei *N. gonorrhoeae* (Quellen: Referenzen⁴⁻⁶)

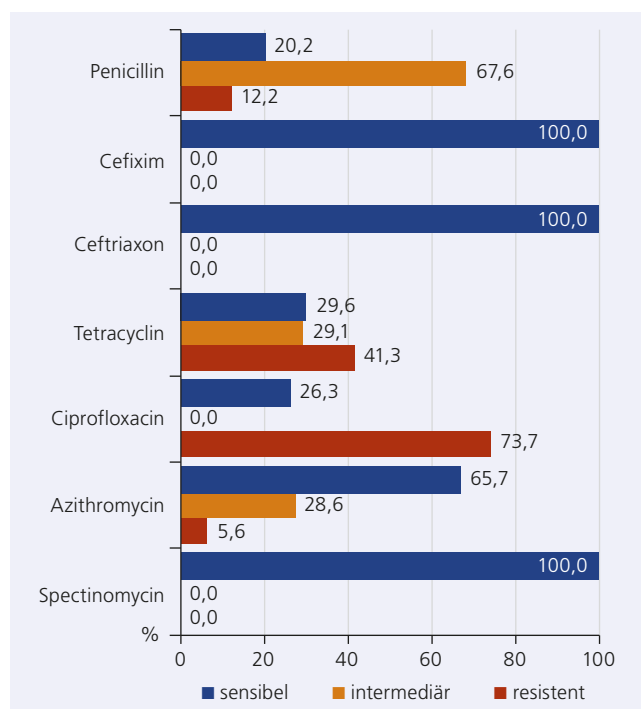


Abb. 4.1.8.2: Antibiotikaempfindlichkeit bei *N. gonorrhoeae* (n = 213) in Deutschland. PEG-Resistenzstudie, 1.10.2010–31.12.2011⁹

Main und im Südwesten Deutschlands. Aber auch im Raum Berlin ließen sich neben 3,5% Penicillin-resistenten Isolat 22,3% der Gonokokken als lediglich intermediär empfindlich beurteilen, sodass Penicillin nicht für die kalkulierte Therapie geeignet ist. Auch Tetracyclin mit Resistenzraten zwischen 29,2% und 60,6% und einem zusätzlich beträchtlichen Anteil intermediär empfindlicher Isolate ist kein Antibiotikum der Wahl. Bezüglich des Chinolons Ciprofloxacin zeigte sich weniger räumlich als vielmehr im zeitlichen Verlauf beurteilt eine bedrohliche Zunahme der Resistenzsituation (innerhalb von 10 Jahren ein Anstieg von 1,2% auf 47,7% Resistenz). Bestätigt werden konnte diese hohe Chinolon-Resistenz durch Erhebungen in Norddeutschland, 34% Ciprofloxacin-Resistenz im Jahr 1999⁷, und im Rhein-Main-Gebiet, 64% Ciprofloxacin-Resistenz im Jahr 2008⁸. Azithromycin gilt als Reservesubstanz in der Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe. Aber auch gegenüber dem Azalid zeigte sich bereits in der Studie aus den 90er-Jahren eine Resistenzrate von über 5%. Lediglich die Cephalosporine der Gruppe 3 (Ceftriaxon und Cefixim) sowie das Aminoglykosid Spectinomycin zeigten 100% Wirksamkeit in vitro.

Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie konnte erstmalig die Antibiotika-Empfindlichkeit und molekulare Epidemiologie für Gonokokken deutschlandweit erfasst werden. 213 Gonokokken-Isolate aus 23 Zentren wurden im Zeitraum vom 1.10.2010 bis 31.12.2011 an das Referenzlabor, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main, zur Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit und Erregertypisierung gesandt. Die Daten, basierend auf den Kriterien zur Empfindlichkeitsbewertung nach EUCAST (Tab. 4.1.8.2), zeigen eine Nichtempfindlichkeit gegenüber Penicillin von 80%, gegenüber Cefixim von 0%, gegenüber Ceftriaxon von 0%, gegenüber Tetracyclin von 70%, gegenüber Ciprofloxacin von 74%, gegenüber Azithromycin von 34% und gegenüber Spectinomycin von 0% (Abb. 4.1.8.2).

Die molekulare Charakterisierung der 213 Gonokokken-Isolate aus Deutschland zeigte die Dominanz der weltweit am häufigsten vorkommenden Genogruppe G1407 sowie mit 99 verschiedenen Sequenztypen (ST) insgesamt eine ausgeprägte Heterogenität.

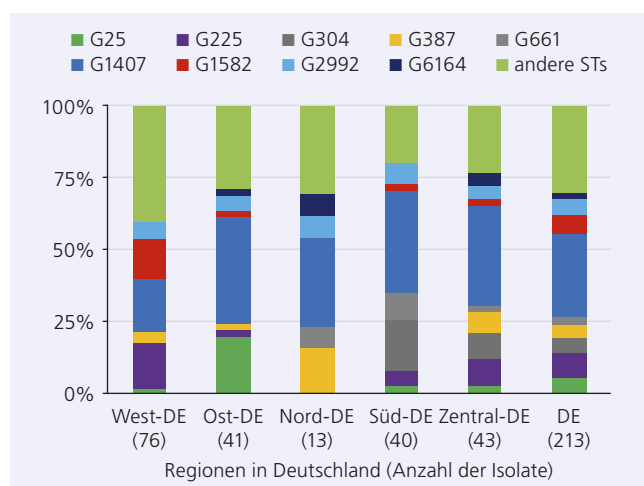


Abb. 4.1.8.3: Anteil der verschiedenen *N. gonorrhoeae*-Genogruppen in unterschiedlichen Regionen in Deutschland⁹

Mit der Etablierung des Konsiliarlabors für Gonokokken in 2010 wird auch für Deutschland auf Basis freiwilliger Isolate-Einsendungen die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*

überwacht. Berichten des Konsiliarlabors zufolge lassen sich in Deutschland Gonokokken-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 nachweisen.¹⁰⁻¹² Die Daten für das 1. Halbjahr 2014 belegen eine Nichtempfindlichkeit gegenüber Penicillin von 75%, gegenüber Cefixim von 1%, gegenüber Ceftriaxon von 0%, gegenüber Ciprofloxacin von 70%, gegenüber Azithromycin von 39% und gegenüber Spectinomycin von 0% (Abb. 4.1.8.4). Das Gonokokken-Resistenz-Netzwerk (GORENET) wurde 2014 am RKI in Zusammenarbeit mit dem Konsiliarlabor für Gonokokken etabliert mit dem Ziel, eine Verbesserung der Datenlage zur Gonokokken-Resistenz in Deutschland zu erlangen.

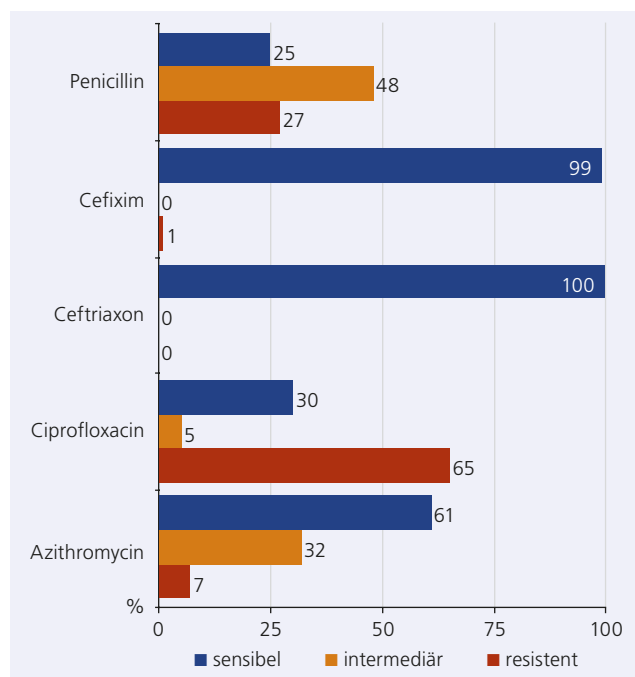


Abb. 4.1.8.4: Antibiotikaempfindlichkeit bei *N. gonorrhoeae* (n = 100) in Deutschland. Daten aus dem Konsiliarlabor für Gonokokken, 1. Halbjahr 2014¹⁰

Antibiotikaresistenz kennt keine geografischen 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 sowie Berichte aus Frankreich über das Auftreten von High-level Cefixim- und Ceftriaxon-resistenten *N. gonorrhoeae* sind besorgniserregend und deuten auf mögliche Therapielimitierungen in der Zukunft hin.^{13,14}

Fazit

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* wurde in Deutschland erstmalig durch die PEG-Resistenzstudie systematisch erfasst. Eine kontinuierliche Surveillance der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* ist seit 2010 durch das Konsiliarlabor/GORENET gegeben. Mit der Etablierung des Konsiliarlabors für Gonokokken sowie GORENET ist die Aufrechterhaltung und Förderung eines Surveillance-Systems gewährleistet. 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 aktuell nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin sicher erreichbar. Die Bedeutung einer dualen Therapie (Ceftriaxon + Azithromycin) bedarf der Evaluierung bzgl. klinischer Evidenz und Resistenzselektion.

► T.A. Wichelhaus

Reviewer: V. Bremer, S. Buder, S. Dudareva-Vizule, K. Jansen

1. RKI: Gonorrhoe und Syphilis in Deutschland bis zum Jahr 2000. *Epid Bull* 2001;38:287-91.
2. ECDC: Annual epidemiological report Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data 2012, ISBN 978-92-9193-443-0.
3. <http://www.cdc.gov/std/stats10/gonorrhea.htm>
4. 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.
5. Wagner J, Tebbe B, Hornle R, Chahin M, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin. *Hautarzt* 2000;51:666-9.
6. 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.
7. Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I. Stark zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. *Chemother J* 2001;10:35-6.
8. Rosenthal EJK, Lemberg U, Riegel H. Zum Auftreten von Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* im Rhein-Main-Gebiet. *Epid Bull* 2009;13:122-3.
9. Horn NN, Kresken M, Körber-Irrgang B, Göttig S, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany. *Int J Med Microbiol* 2014;304:586-91.
10. http://www.vivantes.de/uploads/GORENET_1_Hlbj_2014_Zahlen_und_Diagramme.pdf
11. ECDC: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2010, ISBN 978-92-9193-343-3.
12. ECDC: Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2011, ISBN 978-92-9193-450-8.
13. de Vries HJ, van der Helm JJ, Schim van der Loeff MF, van Dam AP, et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, The Netherlands. *Eurosurveillance* 2009;14:19330.
14. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1273-80.

4.1.9 *Legionella* spp.

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. Reise-assoziiert. *L. pneumophila* Serogruppe 1 verursacht mehr als 90% aller Legionellenpneumonien. Dieser wichtigste Vertreter der Legionellen ist phänotypisch und genotypisch außerordentlich heterogen. Es gilt als gesichert, dass wenige virulente „Klone“ für einen Großteil der Erkrankungen im ambulanten Bereich verantwortlich sind.¹ Die Stammspezifische Virulenz dieser Klone kann noch nicht an definierten genetischen Markern festgemacht werden. Es ist jedoch bekannt, dass 90% aller ambulant erworbenen und Reise-assoziierten Legionellosen 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 ist, macht nur 10–20% aller in Wassersystemen nachgewiesenen Legionellen aus. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass ein größerer Teil der Legionellen in der Umwelt wenig virulent ist.²

Bestimmte Personengruppen sind prädisponiert, eine Legionelleninfektion zu erleiden. Dies sind besonders Patienten mit Immunsuppression nach Organtransplantation, bei Tumorleiden oder längerer Therapie mit Kortikoiden oder TNF-Antagonisten. Auch starke Raucher sind gefährdet. Etwa 20% der Legionelleninfektionen treten jedoch bei Patienten ohne typische Risikofaktoren auf.

Zahlreiche Studien belegen, dass eine Legionellenpneumonie klinisch nicht von Pneumonien anderer Ätiologie abgegrenzt werden kann. Insofern sind die nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten, labordiagnostisch gesicherten zuletzt 922 Fälle im Jahr 2013 nur ein Bruchteil der tatsächlich aufgetretenen Erkrankungen. Laut CAPNETZ werden in Deutschland etwa 4% aller ambulant erworbenen Pneumonien durch Legionellen verursacht.³ Die Schwere der klinischen Erkrankung kann sehr variabel sein. Die Letalität lag 2013 bei den in Deutschland gemeldeten Fällen bei 5,2%.¹

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. Bruin et al. untersuchten die epidemiologischen cut-off values (ECOFF) für 183 klinische *L. pneumophila*-SG 1-Isolate. In vitro erwiesen sich in dieser Untersuchung Fluorchinolone (Levofloxacin am aktivsten), Makrolide (Clarithromycin am aktivsten) und Rifampicin als aktivste Substanzen.⁴ Ein neues Fluoroketolid besitzt nach in vitro-Untersuchungen eine noch höhere Aktivität gegen intrazelluläre Legionellen. Ergebnisse klinischer Studien liegen jedoch z.Zt. noch nicht vor.⁵

In vitro-Resistenzlage

Die in vitro-Resistenztestung ist wegen der komplexen Zusammensetzung der erforderlichen Nährmedien für Legionellen

problematisch. Es liegen nur wenige Untersuchungen zur Resistenzprüfung vor. Mit Ausnahme der Arbeit von Bruin et al., die ein klinisches Wildtyp-Isolat mit erhöhten MHK-Werten sowohl gegen Ciprofloxacin als auch gegen Azithromycin beschrieb⁶, wurden Resistenzen gegen die therapeutisch eingesetzten Substanzen aus der Gruppe der Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline oder Rifampicin bei klinischen Isolaten bisher nicht gefunden. Bei diesem einen Isolat konnte eine typische Mutation in der QRDR-Region des *gyrA*-Gens nachgewiesen werden, die die erhöhte MHK erklärt. Untersuchungen aus dem Konsiliarlabor für Legionellen 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 leicht möglich, Mutanten zu identifizieren, die gegen Erythromycin, Rifampicin oder Fluorchinolone resistent sind. Diese Mutanten weisen auch die typischen Mutationen in den entsprechenden Genen (*gyrA*, *gyrB*, *rpoB*, 23sRNA, ribosomale Proteine) auf. Es muss also weiter beobachtet werden, ob eine Resistenzentwicklung bei klinischen und Umweltisolaten auftritt. Die routinemäßige Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit scheint zum jetzigen 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 bezüglich der Hospitalisierungsdauer leicht überlegen.⁷

In einigen wenigen Studien wurde die Kombination mit Rifampicin bzw. die Kombination von Chinolon plus Azithromycin untersucht. Insgesamt hatte eine Kombinationstherapie keinen positiven Einfluss auf den Verlauf, war aber häufiger mit Nebenwirkungen assoziiert und kann daher nicht uneingeschränkt empfohlen werden. Ob Patienten mit schwerer CAP und Schock von einer Kombinationstherapie profitieren, wird noch kontrovers diskutiert.

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

Fazit

Therapie der Wahl bei der Legionellenpneumonie ist heute Levofloxacin oder ein anderes geeignetes 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 klinischem Verlauf wird eine längere Therapie-dauer bis zu 21 Tagen empfohlen.⁸

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

1. Robert-Koch-Institut: Legionärskrankheit in Deutschland (2001 bis 2013) Epid Bull 2015(13),95-106.
2. Lück C, Steinert M. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Legionella-Infektion. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2006;49:439-49.
3. von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, et al. Community acquired *Legionella pneumoniae*. New insights from the German competence network CAPNETZ. Clin Inf Dis 2008;46:1356-64.
4. Bruin JP, Ijzerman EPF, den Boer JW, Mouton JW, et al. Wild-type MIC distribution and epidemiological cut-off values in clinical *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:103-8.
5. Mallegol J, Fernandes P, Melano RG, Guyard C. Antimicrobial activity of solithromycin against clinical isolates of *Legionella pneumophila* serogroup 1. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:909-15.
6. Bruin JP, Koshkolda T, Ijzerman EP, Lück C, et al. Isolation of ciprofloxacin-resistant *Legionella pneumophila* in a patient with severe pneumonia. J Antimicrob Chemother 2014;69:2869-71.
7. Burdet C, Lepeule R, Duval X, Caseris M, et al. Quinolones versus macrolides in the treatment of legionellosis: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69:2354-60.
8. Höffken, Lorenz J, Kern WV, Welte T, 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>.

4.1.10 *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkulose ist weltweit eine der wichtigsten Ursachen von Krankheit und Tod. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2013 rund neun Millionen Menschen an einer Tuberkulose und 1,5 Millionen Menschen starben an den Folgen der Erkrankung. Die meisten Erkrankungen betreffen die Lunge und Atemwege, und bei mehr als einem Drittel aller Patienten 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 folgenden Medikamente sind aufgrund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit Mittel der ersten Wahl: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z) und Ethambutol (E). Streptomycin (S) wird aufgrund der Notwendigkeit einer parenteralen Gabe nur noch selten eingesetzt. Die antituberkulotische Standardtherapie (sogenannte Kurzzeittherapie) beginnt mit einer Kombination von vier Medikamenten (HRZE) und wird nach 2(-3) Monaten mit zwei Medikamenten (HR) über weitere vier Monate (d.h. sechs Monate Gesamtbehandlungsdauer) fortgeführt. Bei Verdacht auf das Vorliegen von Resistenzen wird das initiale Therapieregime unter Berücksichtigung der patientenbezogenen Faktoren (z.B. Vorbehandlung) erweitert und gemäß dem Ergebnis der Resistenztestung des kulturellen Isolates angepasst.

Die Hauptursachen für die Resistenzentstehung liegen in einer inadäquaten Therapie, wie beispielsweise bei der Verordnung nicht effektiver Therapieregime oder bei einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme, was zu unzureichenden Wirkstoffspiegeln führt. Bei Monotherapie, d.h. der (bewussten oder unbewussten) Gabe nur eines wirksamen Medikaments, kommt es obligat zur Selektion von resistenten Erregern. Dies beruht darauf, dass ein kleiner Teil der Bakterienpopulation jeweils gegen ein Antituberkulotikum von Natur aus resistent ist (beispielsweise ist 1 von 10^6 Tuberkulosebakterien gegenüber Isoniazid und 1 von 10^8 gegenüber Rifampicin resistent). Unter einer Monotherapie können sich die von Natur aus resistenten Erreger ungehemmt vermehren, sodass nach kurzer Zeit die sensiblen Erreger, die durch das Antituberkulotikum abgetötet wurden, durch resistente Bakterien ersetzt werden. Insbesondere in Regionen mit hohen Resistenzraten werden diese resistenten Bakterienstämme übertragen und die Patienten erkranken dann primär an einer resistenten Tuberkulose.

Liegen Resistenzen gegen die Medikamente der ersten Wahl vor, so muss auf Ersatzantibiotika (sogenannte Zweitangmedikamente) zurückgegriffen werden. Diese Medikamente sind in der Regel jedoch schlechter verträglich und die Therapie muss zudem deutlich länger – teilweise über mehr als zwei Jahre – durchgeführt werden, da einige dieser Medikamente nur bakteriostatisch wirken. Auch ist eine Therapie mit Zweitangmedikamenten um ein Vielfaches teurer. Es werden daher dringend neue, gut verträgliche und hochwirksame Antituberkulotika benötigt, die zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen sorgfältig und gezielt zu verordnen sind. Zur Behandlung von multi- und extensiv resistenter Tuberkulose stehen neuerdings die Medikamente Delamanid und Bedaquilin zur Verfügung.

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 wird bei Tuberkulosefällen bundesweit das Vorliegen einer Resistenz gegenüber den oben genannten Standardmedikamenten (HREZS) erfasst und an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Neben deren Erfassung ist seit dem Jahr 2011 zusätzlich auch die Erfassung von Resistenzen gegenüber sog. Zweitangmedikamenten vorgesehen.

Die in diesem Kapitel dargestellte Resistenzsituation basiert auf den Tuberkulose-Meldedaten, die dem RKI bis zum Stichtag 1.3.2014 übermittelt wurden.

Tuberkulose und Resistenzsituation in Deutschland im Jahr 2013

Für das Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 4.318 neu diagnostizierte Erkrankungen an Tuberkulose registriert, was einer Inzidenz von 5,3 Erkrankungen je 100.000 Einwohner entspricht. Gegenüber dem Vorjahr waren die Fallzahlen um 2,4% höher (2012: 4.217 Fälle, Inzidenz 5,2) und vergleichbar mit jenen aus dem Jahr 2011 (4.307 Fälle, Inzidenz 5,3). Demnach sind die langjährig rückläufigen Zahlen mittlerweile in ein Plateau übergegangen mit weitgehend gleichbleibender Inzidenz.

Für 2.982 der 4.318 Erkrankungsfälle (69,1%) lagen Informationen über das Ergebnis der Resistenztestung – zumindest für die beiden wichtigsten Erstangmedikamente Isoniazid und Rifampicin – vor. Zur Bestimmung der Resistenzlage wurden diese Erkrankungsfälle gemäß der WHO-Definition jeweils als Nenner definiert. Eine Resistenz gegenüber mindestens einem der fünf Standardmedikamente („jegliche Resistenz“ [HREZS]) wurde 2013 in 427 Fällen (14,3%) angegeben. Eine multiresistente Tuberkulose (MDR-TB, „multidrug-resistant TB“), definiert als Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin, lag in 102 Fällen (3,4%) 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. Die Erfassung von Angaben zur Resistenz gegenüber Zweitangmedikamenten wurde im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht im Jahr 2011 eingeführt. Jedoch ist die Anpassung der Software zur Erfassung dieser Daten bislang noch nicht in allen Gesundheitsämtern erfolgt, sodass derzeit nur eingeschränkt Daten verfügbar sind und eine repräsentative Aussage zum Vorkommen der XDR-Tuberkulose in Deutschland auf Basis der Meldedaten noch nicht möglich ist.

Nach Schätzungen der WHO (Globaler Tuberkulosebericht 2012) liegt der Anteil der XDR-Tuberkulose an der MDR-TB weltweit bei etwa 9,0%, wobei es – bei insgesamt sehr eingeschränkter Datenlage – je nach Land deutliche Unterschiede gibt. Problematisch erscheint die Situation insbesondere in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion. In einer von Dalton et al.¹ durchgeführten multizentrischen prospektiven Kohortenstudie mit 8 teilnehmenden Ländern betrug der Anteil der XDR-TB an der MDR-TB durchschnittlich 6,7%.

Auch in Deutschland werden nach Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien (NRZ) seit einigen Jahren

vereinzelt Patienten mit XDR-TB diagnostiziert. Gemäß den Melddaten wurden für 32 (31,4%) der in Deutschland im Jahr 2013 insgesamt 102 registrierten multiresistenten Tuberkulosen (MDR-TB) Angaben zum Ergebnis der Resistenztestung gegenüber wenigstens einem von elf Zweitrangmedikamenten (Moxifloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin, Cycloserin, Linezolid, Paraaminosalicylsäure (PAS), Protionamid und Rifabutin) übermittelt. Bei den 32 untersuchten MDR-Patienten wurde in insgesamt 30 Fällen (93,7%) eine Resistenz gegenüber mindestens einem der 11 Zweitrangmedikamente festgestellt. In 12 der 30 Fälle wurden Resistenzen gegenüber drei oder mehr Zweitrangmedikamenten registriert. Dabei handelte es sich in drei Fällen um eine XDR-Tuberkulose. Vier weitere Patienten zeigten ebenfalls sehr komplexe Resistenzmuster. Die Falldefinition einer XDR-TB war hier jedoch noch nicht erfüllt, da in diesen Fällen keine Resistenz gegen ein Fluorchinolon bestand. Solche Fälle werden definitionsgemäß als prä-XDR-TB bezeichnet.

Resistenztestergebnisse und molekularepidemiologische Untersuchungen aus dem NRZ für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel

Das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien am Forschungszentrum Borstel führte bei 1.237 MDR-TB-Stämmen, die von in Deutschland lebenden Patienten in den Jahren 1995 bis 2013 isoliert wurden, Resistenztestungen sowie eine molekulare Feintypisierung durch (24-Loci-MIRU-VNTR-Typisierung und Spoligotyping). Eine relevante Anzahl der MDR-TB-Stämme war gegenüber weiteren Antituberkulotika resistent, z.B. Ethambutol (59%), Pyrazinamid (42%), Ethionamid (40%), Amikacin (18%) und Capreomycin (13%).

Mittels Genotypisierung ließ sich ein Großteil der Stämme dem Beijing-Genotyp zuordnen (54%), gefolgt von den Genotypen LAM (13%), Haarlem (5%) und Ural (5%). Darüber hinaus wurden 9% aller MDR-Stämme einer bisher nicht näher beschriebenen Untergruppe zugeordnet. Die Gesamtrate an geclusterten Isolaten betrug 70%, wobei die Clusterrate bei Beijing-Stämmen (88%) deutlich höher war als bei Stämmen, die nicht der Beijing-Familie angehörten (50%). Darüber hinaus zeigte sich, dass sich über 30% aller Isolate den zwei größten Clustern zuordnen ließen (Beijing 94-32, 100-32).

Der Beijing-Genotyp, der in verschiedenen Tuberkulose-Hochinzidenz-Regionen ein wichtiger Verursacher der resistenten Tuberkulose ist, repräsentiert auch in Deutschland einen großen Anteil der MDR-Stämme. Die gefundene hohe Clusterrate und die

insgesamt reduzierte Populations-Diversität mit zwei dominanten Stämmen deuten auf eine starke klonale Ausbreitung bestimmter MDR-TB-Stämme in Ländern der ehemaligen Sowjetunion hin, aus denen auch der Großteil der MDR-TB-Patienten in Deutschland stammt.

Risikofaktoren für eine Resistenzentwicklung

Ein Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung ist eine Vorerkrankung an Tuberkulose, die möglicherweise nicht adäquat oder unvollständig behandelt wurde. Für 3.754 (86,9%) der insgesamt 4.318 übermittelten Erkrankungsfälle lagen Informationen zu einer Tuberkulosevorerkrankung vor. Bei etwa jedem 8. dieser Erkrankten (446 von 3.754; 11,9%) war zuvor schon einmal eine Tuberkulose diagnostiziert worden.

In Tabelle 4.1.10.1 sind die nachgewiesenen Resistenzen für Erkrankungsfälle mit einer behandelten Vorerkrankung den Fällen ohne Vorerkrankung gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass der Anteil resistenter Tuberkulosen unter vorerkrankten und vorbehandelten Patienten signifikant höher ist im Vergleich zu Patienten ohne eine vorherige Erkrankung und Behandlung.

Bei Menschen mit Migrationshintergrund spielt die epidemiologische Tuberkulosesituation und das damit verbundene Infektionsrisiko im Herkunftsland eine entscheidende Rolle für das jeweilige Erkrankungsrisiko (auch an resistenter Tuberkulose), da eine latente Infektion mit *M. tuberculosis* auch nach vielen Jahren noch zu einer Erkrankung führen kann. Die Resistenzeigenschaften des Erregers spiegeln meist die Situation im Herkunftsland wider. Dies wird durch die Auswertung der übermittelten Daten für 2013 bestätigt. Die Analyse der Resistenzsituation nach Geburtsland zeigt für Patienten, die aus dem Ausland stammen, einen signifikant höheren Anteil von Erkrankungsfällen durch resistente Erreger (Tab. 4.1.10.2). So ist beispielsweise der Anteil multiresistenter Tuberkulosen unter im Ausland geborenen Patienten fast 8-mal so hoch wie der entsprechende Anteil bei in Deutschland geborenen Patienten (Tab 4.1.10.2).

Bei Erkrankten, die in einem der Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS; Neue Unabhängige Staaten) geboren sind, finden sich besonders hohe Anteile von Medikamentenresistenzen, wenngleich die Absolutzahlen unter denen der in Deutschland geborenen Patienten liegen. So waren bei Erkrankten aus den NUS über ein Drittel der Erreger (36,3%, 106 Fälle) gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente (jegliche Resistenz [HRESZ]) resistent. Damit war der Anteil resistenter Erre-

Tab. 4.1.10.1: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Status der Vorerkrankung und Vorbehandlung (Quelle: Robert Koch-Institut, Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2013)

Resistenzphänotyp	Vorerkrankung mit Vorbehandlung (n=146)		keine Vorerkrankung (n=2.359)		Faktor Vorerkr./keine Vorerkr.
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Isoniazid (H)*	34	23,3%	190	8,1%	2,9
Rifampicin (R)*	29	19,9%	63	2,7%	7,4
Pyrazinamid (P)*	20	13,7%	72	3,1%	4,5
Ethambutol (E)*	16	11,0%	31	1,3%	8,3
Streptomycin (S)*	28	19,2%	184	7,8%	2,5
Multiresistenz*	27	18,5%	56	2,4%	7,8
Jegliche Resistenz ohne PZA (HRES)*	38	26,0%	276	11,7%	2,2
Jegliche Resistenz mit PZA (HRESZ)*	39	26,7%	308	13,1%	2,0
Polyresistenz ohne PZA (HRES)	3	2,1%	62	2,6%	0,8

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

Tab. 4.1.10.2: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland Deutschland vs. Ausland, Fälle mit Angaben zur Resistenz, 2013 (Quelle: Robert Koch-Institut, Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2013)

Resistenzphänotyp	Deutschland (n=1.202)		Ausland (n=1.650)		Gesamt (n=2.982)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Isoniazid (H)*	60	5,0%	192	11,6%	265	8,9%
Rifampicin (R)*	12	1,0%	95	5,8%	114	3,8%
Pyrazinamid (P)	30	2,5%	81	4,9%	120	4,0%
Ethambutol (E)*	10	0,8%	49	3,0%	63	2,1%
Streptomycin (S)*	54	4,5%	191	11,6%	256	8,6%
Multiresistenz*	8	0,7%	87	5,3%	102	3,4%
Jegliche Resistenz (HRES)*	92	7,7%	266	16,1%	375	12,6%
Jegliche Resistenz (HRESZ)*	113	9,4%	287	17,4%	421	14,1%
Polyresistenz (HRES)*	23	1,9%	52	3,2%	77	2,6%

* signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei im Ausland geborenen Erkrankten ($p<0,001$)
Anmerkung: für 130 der 2.982 auf Resistenz getesteten Erkrankungsfälle lagen keine Angaben zum Geburtsland vor. Sie konnten daher bei der Analyse nach Geburtsland nicht berücksichtigt werden.

ger fast 4-mal so hoch wie bei in Deutschland geborenen Patienten (9,4%, 113 Fälle) und fast 3-mal so hoch wie bei Erkrankten aller anderen Geburtsländer (13,6%, 183 Fälle; Abb. 4.1.10.1)

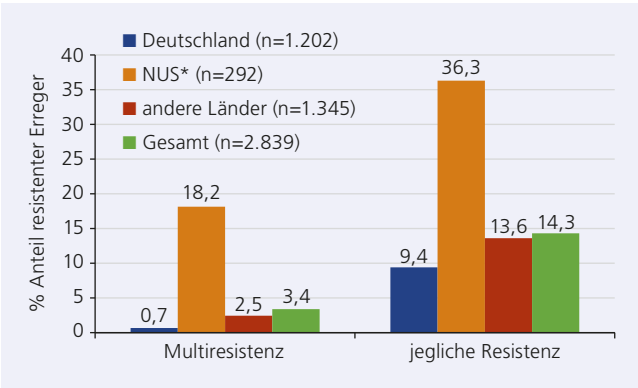


Abb. 4.1.10.1: Prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland: Deutschland, NUS, andere Länder und für alle Fälle mit Information zur Resistenz, Deutschland 2013

Noch deutlicher ist der Unterschied bei der multiresistenten Tuberkulose: Hier war der Anteil bei Erkrankten aus den NUS-Ländern mit 18,2% (53 Fälle) 26-mal so hoch wie der Anteil bei in Deutschland geborenen Patienten (0,7%, 8 Fälle) und gut 7-mal so hoch wie bei Erkrankten aus anderen Geburtsländern (2,5%, 33 Fälle; Abb. 4.1.10.1). Auch die weiter oben genannten drei XDR-Patienten waren in einem NUS-Land geboren und hatten bereits in früheren Jahren schon einmal eine Tuberkuloseerkrankung.

Als weiterer Risikofaktor für eine Resistenzentwicklung gilt eine unsichere Therapieadhärenz. So haben z.B. Menschen ohne festen Wohnsitz, mit einer Haftanamnese oder einer Suchterkrankung (Alkoholkrankheit, Drogenabhängigkeit) nicht nur ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, sondern auch ein erhöhtes Risiko für eine resistente Tuberkulose. Entsprechende Angaben werden im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht jedoch nicht übermittelt.

Trends der Resistenzentwicklung 2002 bis 2013

Die bundesweite Erfassung der Resistenzen im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht erlaubt es, die Resistenzentwicklung bezüglich der fünf Standardmedikamente über mehrere Jahre zu analysieren.

Der Anteil der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) lag im Jahr 2013 bei 3,4% (102 Fälle) und ist damit gegenüber dem Vorjahr (2,1%; 64 Fälle) signifikant ($p<0,01$) angestiegen. Es ist

der höchste Anteil, der seit Erfassung der resistenten Tuberkulose im Jahr 2001 für Deutschland registriert wurde. Eine vergleichbare Fallzahl wurde zuletzt im Jahr 2005 (106 MDR-Fälle; 2,7%) registriert, während in den vergangenen 5 Jahren zwischen 50 und 64 MDR-TB-Fälle jährlich übermittelt wurden. Damit sind die aktuellen Resistenzzahlen und Resistenzraten höher als in vielen anderen Niedrig-Inzidenzländern. Es bleibt aufmerksam zu verfolgen, ob sich der Anstieg der MDR-TB weiter fortsetzt oder ob es sich lediglich um eine einmalige Abweichung „nach oben“ handelt (Abb. 4.1.10.2).

Eine ähnliche Entwicklung findet man auch bei „jegliche Resistenz“. So lag der Anteil von Erregern, die gegen mindestens eines der 5 Standardmedikamente resistent sind, im Jahr 2013 bei 14,3% (427 Fälle). Damit war er höher als im Vorjahr (12,7%; 380 Fälle) und übersteigt sogar das bisherige Maximum aus dem Jahr 2004 (13,9%; 566 Fälle) (Abb. 4.1.10.2). „Jegliche Resistenz“ basiert überwiegend auf einer Resistenz gegenüber Isoniazid oder Streptomycin (Abb. 4.1.10.2).

Fazit

Auch in Deutschland gehört die Tuberkulose wegen ihrer potenziell langen Erkrankungs- und Behandlungsdauer sowie den jährlich mehr als 4.000 neu diagnostizierten Erkrankungen weiterhin zu den bedeutenden Infektionskrankheiten.

Stagnierende Erkrankungszahlen und relevante Anteile bei der resistenten und multiresistenten Tuberkulose zeigen eindrücklich, dass diese Krankheit in Deutschland immer noch ein relevantes Gesundheitsproblem darstellt. Die Daten zur Resistenz belegen, dass eine Betrachtung der Fälle nach Migrationshintergrund und die Kenntnis der Resistenzlage in den jeweiligen Herkunftsländern von hoher Relevanz für die Beurteilung der epidemiologischen Situation in Deutschland sind. Es bedarf daher einer nicht nachlassenden Aufmerksamkeit und sorgfältigen Beobachtung, um die zu erwartenden Auswirkungen der globalen Situation zeitnah zu erfassen und die Kontrollstrategien 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. Auch das Auftreten – selbst weniger Fälle – von XDR-TB stellt unser Gesundheitswesen hinsichtlich des Schutzes der Allgemeinbevölkerung vor Weiterverbreitung und auch angesichts der kostenintensiven Therapie vor besondere Herausforderungen. Die Einführung der Erfassung von Resistenzen auch gegenüber Zweitangmedikamenten wird

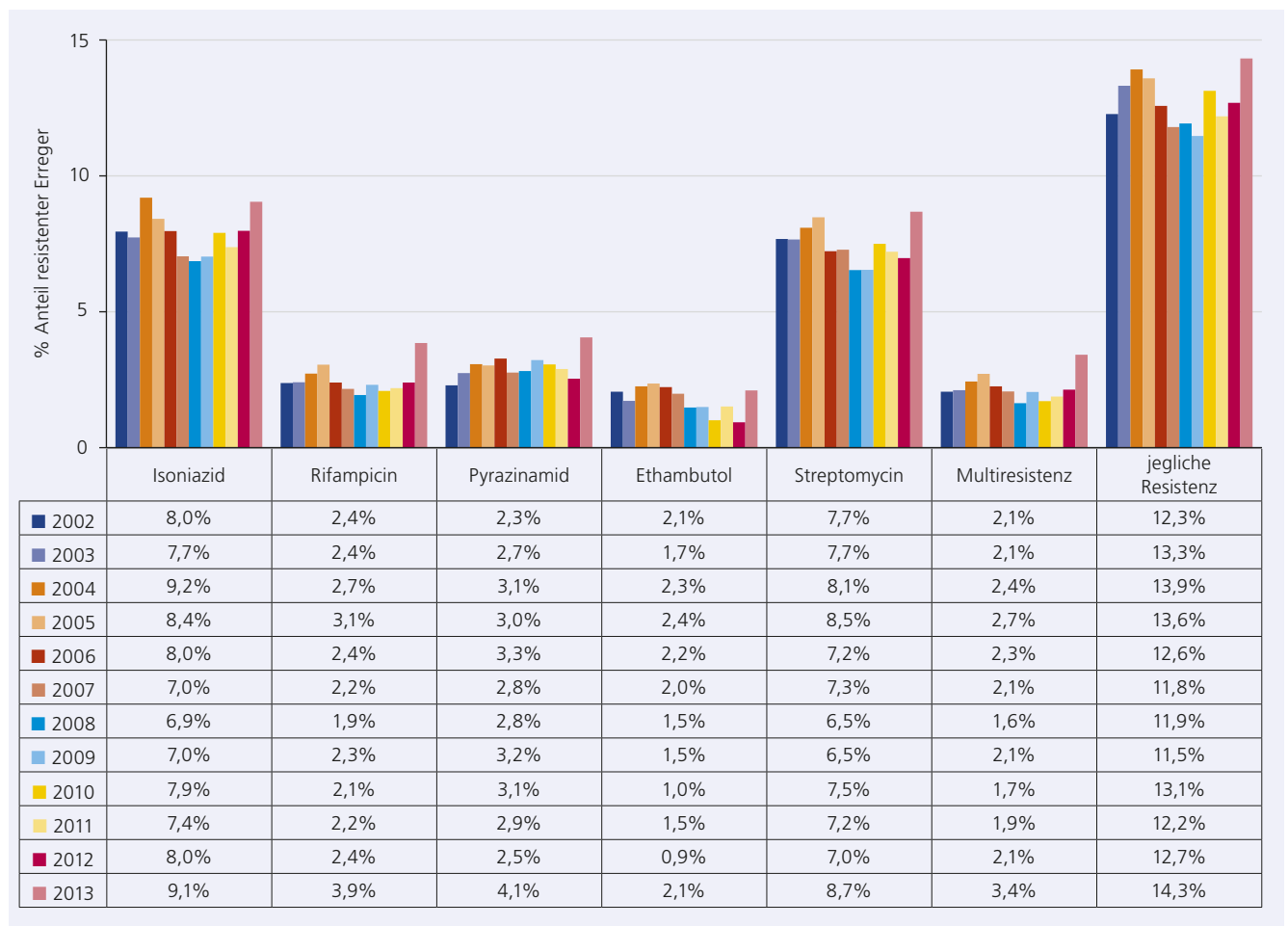


Abb. 4.1.10.2: Prozentuale Anteile resistenter Tuberkulose gegenüber Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin sowie Multiresistenz und jegliche Resistenz, Deutschland 2013 (n=2.982) im Vergleich zu den Vorjahren 2012 (n=2.994), 2011 (n=2.968), 2010 (n=2.971), 2009 (n=3.069), 2008 (n=3.044), 2007 (n=3.323), 2006 (n=3.625), 2005 (n=3.893), 2004 (n=4.066), 2003 (n=4.474) und 2002 (n=4.700)

hier helfen, die Situation und Entwicklung in Zukunft noch besser einschätzen zu können.

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

1. Dalton T, Cegielski P, Akksilp S, Asencios L, et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet* 2012;380:1406-17.

4.1.11 *Candida* spp.

Einleitung

Candida-Arten sind in Deutschland und Europa die häufigsten Verursacher invasiver Pilzinfektionen. Zu den wesentlichen Risikogruppen für invasive *Candida*-Infektionen gehören Patienten nach Transplantationen, Leukämie-Patienten und Patienten auf Intensivstationen.¹ Nach einer auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) beruhenden Studie² stehen *Candida*-Arten als Grund für nosokomiale Blutstrominfektionen auf Intensivstationen an vierter Stelle und verursachen dort 6,5% aller Blutstrominfektionen. Das entspricht etwa 465 Fällen von primärer nosokomialer Candidämie pro Jahr auf deutschen Intensivstationen.² Bezogen auf die Gesamtbevölkerung hat eine französische Studie eine Inzidenz der Candidämie von etwa 2,5/100.000 ergeben.³ Die Letalität invasiver *Candida*-Infektionen ist mit 15–50% höher als die vergleichbarer bakterieller Infektionen.⁴

Artenspektrum

In den letzten Jahren wurden drei multizentrische Studien zur Epidemiologie und Resistenz von *Candida* spp. in Deutschland durchgeführt: 1. die MykoLabNet-D-Studie⁵ (Zeitraum 2004 bis 2005), 2. die Studie der Antifungal Susceptibility Testing (AFST) Study Group⁶ (Zeitraum 2008 bis 2009) und 3. die Resistenzstudie 2010 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) für Chemotherapie⁷ (Zeitraum 2010 bis 2011). Obwohl sich die Studien in der Art der untersuchten Proben unterscheiden, kommen sie zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der einzelnen *Candida* spp. Danach kann in Deutschland folgende Artenverteilung erwartet werden: *C. albicans* (54% bis 62,5%), *C. glabrata* (19,1% bis 22%), *C. parapsilosis* (5% bis 8%), *C. tropicalis* (5% bis 7,5%), *C. krusei* (1,4% bis 4,3%) und *C. kefyr* (0% bis 2%). Die Untersuchung von ausschließlich nosokomialen Blutstrominfektionen auf Intensivstationen² ergab ein deutlicheres Übergewicht von *C. albicans* (74%).

Intrinsische Resistenz

Verschiedene Nicht-*albicans*-Arten besitzen intrinsisch reduzierte Empfindlichkeiten gegenüber Antimykotika. *C. glabrata* weist eine deutlich reduzierte Sensitivität für Fluconazol auf, *C. krusei* ist intrinsisch resistent gegen Fluconazol. Eine intrinsische Fluconazol-Resistenz wurde auch für die in klinischen Materialien selten gefundenen Arten *C. inconspicua* und *C. norvegensis* gefunden.⁸ Für *C. parapsilosis* wurde eine erniedrigte Sensitivität gegenüber Echinocandinen beschrieben, die dazu führt, dass in Leitlinien von einer Echinocandin-Therapie bei *C.-parapsilosis*-Infektionen abgeraten wird.⁹ Eine monozentrische französische Studie zeigt zudem eine Assoziation zwischen dem vermehrten Einsatz von Echinocandinen und einer Zunahme von *C.-para-*

psilosis-Infektionen.¹⁰ Eine reduzierte Suszeptibilität gegenüber Echinocandinen wurde auch für *C. rugosa* und *C. guilliermondii* beschrieben.⁸

Erworbene Resistenz

Amphotericin-B-Resistenz

Erworbene Polyresistenz in *Candida* spp. ist selten und molekular wenig charakterisiert. In einigen Fällen korreliert sie mit Veränderungen der Sterolzusammensetzung der Zellmembran.⁸

Azol-Resistenz

Eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen kann in *Candida* spp. zu einer erworbenen Azol-Resistenz führen. Dazu zählen Effluxpumpen, Überexpression des Zielenzym *Erg11*, Mutationen in *ERG11* und Veränderungen der Chromosomenstruktur.⁸ In einer großen Studie, in der mehr als 250.000 Stämme aus 41 Ländern analysiert wurden, lag die Empfindlichkeit von *C. albicans* gegenüber Fluconazol bei 98%.¹²

Echinocandin-Resistenz

Die Resistenztestung gegen Echinocandine mittels Mikrodilution ist technisch schwierig und führt – insbesondere für Caspofungin – zu variablen Ergebnissen.¹³ Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) empfiehlt aktuell, nur eine Testung gegen Anidulafungin bzw. Micofungin durchzuführen. Erworbene Resistenz gegenüber Echinocandinen wird in *Candida* spp. insbesondere durch Mutationen in den FKS-Genen verursacht: FKS1 in *Candida* spp. und FKS1 und FKS2 in *C. glabrata*. Innerhalb der FKS-Gene gibt es zwei Hotspot-Regionen (HS1 und HS2), in denen Resistenzmutationen bevorzugt auftreten.⁸ FKS-Mutationen wurden bisher von nahezu allen klinisch relevanten Arten nachgewiesen und weltweit werden zunehmend erworbene Resistenzen gegenüber Echinocandinen bei *Candida* spp. berichtet.⁸

Resistenzlage in Deutschland

Was die Empfindlichkeitsraten bei *Candida* spp. angeht, lassen sich die in den drei multizentrischen Studien der letzten Jahre (MykoLabNet-D Studie, AFST-Studie, PEG-Studie) gewonnenen Werte nur schwer vergleichen, da die Mikrodilutionstests nach unterschiedlichen Protokollen durchgeführt und unterschiedliche Grenzwerte verwendet wurden. In der AFST-Studie⁶ wurde ein gegenüber den beiden anderen Studien zehnfach erhöhtes Inokulum und z.T. nicht speziesspezifische Grenzwerte verwendet, was im Ergebnis zu hohen Resistenzraten führt, die kaum mit der internationalen Literatur vergleichbar sind. Auf diese Daten wird daher im Folgenden nicht eingegangen. In der MykoLabNet-D-Studie⁵ wurde das CLSI-Protokoll zur Bestimmung der

Tab. 4.1.11.1: Resistenz von *Candida* spp. aus primär sterilen klinischen Isolaten (PEG-Studie⁷)

Art	Fluconazol		Voriconazol	Amphotericin B		Anidulafungin
	405nm	450nm	405/450nm	405nm	450nm	405/450nm
<i>C. albicans</i> (n=339)	0,29%	0,29%	0	0,29%	0,59%	0
<i>C. glabrata</i> (n=116)	6%	6,9%	n.g.	0	0,86%	0,86%
<i>C. parapsilosis</i> (n=27)	0	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (n=27)	0	0	0	0	0	0
<i>C. krusei</i> (n=13)	n.g.	n.g.	n.g.	7,7%	30,8%	0

n.g., nicht getestet

minimalen Hemmkonzentration (MHK) verwendet. Die Studie zeigt insgesamt eine hohe Empfindlichkeit der untersuchten 561 *Candida*-spp.-Isolate aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien. Allerdings erfolgte in der Studie keine speziesspezifische Aufschlüsselung der Resistenzverteilung. In der PEG-Studie⁷ wurden 542 Hefeisolate aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien (Deutschland, Österreich und Schweiz) untersucht, die im Mikrodilutionsverfahren nach den Empfehlungen des EUCAST getestet wurden. Die Interpretation der minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) erfolgte mithilfe der artspezifischen EUCAST-Breakpoints.¹⁴ Die photometrische Messung wurde bei zwei verschiedenen Wellenlängen durchgeführt (405 nm und 450 nm; empfohlene Wellenlänge nach EUCAST aktuell: 530 nm, alternative Wellenlängen nach EUCAST: 450nm und 405nm) und es zeigte sich, dass die Wellenlänge einen Einfluss auf die MHK-Werte hat.

Resistenzen gegen Amphotericin B wurden insgesamt in weniger als 1,5% aller untersuchten *Candida* spp. aus klinischen Materialien gefunden (Tab. 4.1.11.15⁷). In der PEG-Studie zeigte sich insbesondere bei der Bestimmung der Amphotericin-B-Resistenz von *C. krusei* ein hoher Einfluss der verwendeten Wellenlänge.⁷

Die Resistenzrate von *C. albicans* gegenüber Fluconazol lag in der PEG-Studie bei 0,3%. Isolate der Arten *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* waren vollständig sensibel. Es konnten keine Resistenzen gegen Posaconazol oder Voriconazol nachgewiesen werden (Tab. 4.1.11.17). In der MykoLabNet-D-Studie⁵ wurden unter Verwendung der interpretativen CLSI-Breakpoints 3,7% aller *Candida*-Stämme als resistent gegenüber Fluconazol eingeschätzt. Für Voriconazol lag der Anteil bei 0,4%, hier wurde ein von Pfaller et al. empfohlener Grenzwert für die Resistenz von 4 µg/ml angenommen.¹¹

In den verfügbaren Studien zur Resistenzsituation in Deutschland sind die Resistenzraten für Echinocandine sehr gering. In der PEG-Studie wurde unter 522 untersuchten Isolaten eines (*C. glabrata*) als resistent gegen Anidulafungin charakterisiert (Tab. 4.1.11.17). Einschränkung ist zu bemerken, dass die verfügbaren Studien möglicherweise nicht die aktuelle Situation widerspiegeln, da vorwiegend Isolate aus dem Zeitraum vor 2012 untersucht wurden. Das NRZMyk in Jena führt auf Anfrage Resistenztestungen mithilfe von Mikrodilutionstests nach EUCAST-Protokoll durch. Im Jahr 2015 wurden insgesamt 37 *Candida*-Stämme eingesandt, die gegenüber einem oder mehreren Antimykotika resistent waren. Darunter befanden sich 15 *C. albicans*-Stämme (7 Azol-resistent, 7 Echinocandin-resistent, 1 kombinierte Echinocandin-/Azol-Resistenz), 9 *C. glabrata*-Stämme (4 Echinocandin-resistent, 5 kombinierte Echinocandin-/Azol-Resistenz), 1 Azol-resistenter *C. parapsilosis*-Stamm, 4 *C. tropicalis*-Stämme (1 Azol-resistent, 1 Echinocandin-resistent, 2 kombinierte Echinocandin-/Azol-Resistenz), 7 Echinocandin-resistente *C. krusei*-Stämme und 1 multi-resistenter *C. dubliniensis*-Stamm mit Resistenzen gegenüber Echinocandinen und Azolen. Bei 17 Stämmen mit Echinocandin-Resistenz wurden Mutationen in den FKS-Genen nachgewiesen, die zu Aminosäuresaustauschen führten (nicht publizierte Daten).

Fazit

Unter den pathogenen *Candida*-Arten in Deutschland dominiert weiterhin *C. albicans*, die über die Hälfte der Infektionen verursacht, gefolgt von *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* und *C. krusei*. Die Resistenzsituation ist nach wie vor günstig und wird insbesondere durch intrinsische Resistenzen mit therapeutischer Relevanz (*C. glabrata*, *C. krusei*) bestimmt. Einzelfallanalysen am NRZMyk deuten möglicherweise an, dass der weltweit beobachtete Trend einer Zunahme an Echinocandin-resistenten Stämmen auch Deutschland betrifft. Allerdings fehlen Vergleichszahlen aus den Vorjahren und systematische Analysen.

► G. Walther, O. Kurzai
Reviewer: A. Groll

- Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. Rev Iberoam Micol 2014;31:42-8.
- Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. Euro Surveill 2013;13:18(24).
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. Emerg Infect Dis 2014;20:1149-55.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20:133-63.
- Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007;60:424-8.
- Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, et al. Antifungal Susceptibility Testing-AFST Study Group. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. Mycoses 2012;55:124-37.
- Kresken M, Körber-Irrgang B, Lass-Flörl C, Groll AH for the Working Group Antimicrobial Resistance of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. Epidemiology of *Candida* species from sterile specimens in Germany and susceptibility to antifungal agents in vitro using the EUCAST method. <http://www.paul-ehrlich-gesellschaft.de/econtext/Poster%20Publikationen/Anti-infectives/Intelligence>, Rheinbach, 2013.
- Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, et al. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? Intensive Care Med 2014;40:1241-55.
- Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Our 2014 approach to candidaemia. Mycoses 2014;57:581-3.
- Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2011;66:2880-6.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. J Clin Microbiol 2006;44:819-26.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. as determined by 24-hour CLSI broth microdilution. J Clin Microbiol 2011;49:630-7.
- Kurzai O. Stellungnahme des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen zu den EUCAST Breakpoints für Echinocandine. (2014) <http://www.nrz-myk.de/newsticker/eucast-breakpoints-fuer-echinocandine-stellungnahme-des-nrzmyk.html>.
- EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Clinical Breakpoints, table v 4.1, 14.03.2012.

4.1.12 *Aspergillus* spp.

Einige Arten der Gattung *Aspergillus* können – insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Immunfunktion – invasive Infektionen verursachen. Ausschlaggebend für das individuelle Risiko ist insbesondere die Einschränkung der zellulären Immunfunktion. Neben Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung (insbesondere akute Leukämien) und Patienten mit Granulozytopenie und/oder Funktionsdefekt der Granulozyten sind auch andere Kollektive, wie Patienten nach Lungentransplantation oder Intensivpatienten, betroffen. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend als invasive pulmonale Aspergillose und kann sekundär in andere Organe disseminieren. Die Sterblichkeit der Erkrankung ist mit 40–60% nach wie vor hoch.¹

Artenspektrum

Aspergillus fumigatus ist bei Weitem der häufigste Verursacher invasiver Mykosen aus der Gattung *Aspergillus*. Mit deutlich geringerer Häufigkeit werden auch *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans* und *A. versicolor* sowie seltenere Arten nachgewiesen, wobei die individuelle Verteilung lokal stark differieren kann. Durch die Zunahme der DNA-basierten Speziesidentifizierung wurden in den letzten Jahren zahlreiche andere *Aspergillus*-Arten als Erreger von Mykosen nachgewiesen. Darunter waren auch einige morphologisch nicht zu unterscheidende Schwesterarten der häufigen Erreger, sodass heute morphologisch nur noch die Zugehörigkeit zu Sektionen festgestellt werden kann. Einige Arten, wie *A. lentulus*² oder *A. calidoustus*³, wurden erst im Zuge dieser Entwicklung als eigenständige Arten erkannt. In den USA wurden für die Häufigkeit der Artkomplexe und Arten folgende Werte ermittelt: Sektion *Fumigati* (67,4%) mit *A. fumigatus* (93,9%), *A. lentulus* (2,7%), *A. udagawae* (2,0%) und *A. thermomutatus* (*Neosartorya pseudofischeri*) (0,8%); *A. flavus* (13,2%); Sektion *Nigri* (8,7%) mit *A. niger* (68%) und *A. tubingensis* (32%); *A. terreus* (7,4%), *A. calidoustus* (2,7%), Sektion *Versicolores* (2,3%) mit *A. versicolor* (60%) und *A. sydowii* (40%); Sektion *Nidulantes* (0,5%) mit *Aspergillus quadrilineatus* (*Emericella quadrilineata*) (100%).⁴

Da in Deutschland nur wenige Zentren eine Routine-Sequenzierung pilzlicher Erreger durchführen und diese Arten durch eine MALDI-TOF-basierte Identifizierung in den meisten Fällen nicht differenziert werden, gibt es kaum Daten, um die Verbreitung der selteneren Arten in Deutschland einzuschätzen. Symoens

et al.⁶ fanden *A. thermomutatus* (*Neosartorya pseudofischeri*) (Sektion *Fumigati*) als Besiedler der Lunge eines Mukoviszidose-Patienten in Deutschland. Das Nationale Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) führt eine routinemäßige molekulare Identifizierung der eingesandten Isolate durch. Von den 2014/15 eingesandten 21 Stämmen der Sektion *Fumigati* handelte es sich bei 20 um *A. fumigatus* sensu stricto und bei einem Stamm um *A. udagawae*. Von den bisher eingesandten 2 Stämmen der Sektion *Nigri* handelte es sich in einem Fall um *A. niger* sensu stricto und im anderen Fall um *A. tubingensis*. Aus der Sektion *Nidulantes* wurden bisher 3 Stämme untersucht. Diese gehörten in 2 Fällen zu *A. nidulans* sensu stricto und in einem Fall zu *A. quadrilineatus* (*Emericella quadrilineata*).

Intrinsische Resistenz

Klinisch relevante *Aspergillus*-Arten unterscheiden sich in ihren in vitro-Resistenzprofilen (Tab. 4.1.12.1). Daher ist eine korrekte Speziesidentifizierung für die Behandlung von Aspergillosen von Bedeutung.⁷ Wildtyp-Isolate von *A. fumigatus* sind empfindlich gegenüber Amphotericin B, Aspergillus-wirksamen Azolen (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol u.a.) und Echinocandinen. Andere fakultativ pathogene Arten der Sektion *Fumigati* wie *A. lentulus*, *A. udagawae* und *A. thermomutatus* (*Neosartorya pseudofischeri*) sind intrinsisch resistent gegenüber einem oder mehreren Antimykotika (vgl. Tab. 4.1.12.1). Auch in anderen Sektionen wurden intrinsische Resistenzen beschrieben. Therapeutisch von besonderer Bedeutung ist die mögliche Amphotericin-B-Resistenz von *A. terreus* und *A. flavus*.⁷ Für das Resistenzverhalten der Sektion *Nigri* sind die Angaben in der Literatur widersprüchlich. Alcazar-Fuoli et al.⁸ fanden erhöhte MHK-Werte vor allem bei *A. tubingensis*, während Arendrup et al.⁹ eine Itraconazol-Resistenz bei *A. niger* angeben, allerdings ohne Aussagen zur molekularen Artbestimmung.

Erworbene Resistenz bei *Aspergillus fumigatus*

Azolresistenz

Seit Mitte der 90er-Jahre treten Itraconazol-resistente *A. fumigatus*-Isolate auf, die auch zu einem Versagen der Therapie von Aspergillosen führten.¹⁰ Azole sind kompetitive Inhibitoren der Lanosterol-14 α -Demethylase (Cyp51A), eines zentralen Enzyms in der Ergosterol-Biosynthese. Die Mehrheit der bisher untersuchten Resistenzen gegenüber Azolen ließ sich auf Mutatio-

Tab. 4.1.12.1: Anhand von erhöhten MHK-Werten vermutete intrinsische Resistenz (R) und variable Empfindlichkeit (V) invasiver *Aspergillus*-Arten (nach van der Linden et al.²⁸ und Arendrup⁷, verändert)

Art	Sektion	Amphotericin B	Azole	Echinocandine
<i>A. fumigatus</i>	Fumigati	S	S	S
<i>A. lentulus</i>	Fumigati	R	R	V
<i>A. udagawae</i>	Fumigati	R	R (VOR)	S
<i>A. thermomutatus</i> (<i>Neosartorya pseudofischeri</i>)	Fumigati	V	R	S
<i>A. viridinutans</i>	Fumigati	R	R	S
<i>A. flavus</i>	Flavi	R	V	S
<i>A. nidulans</i>	Nidulantes	R	S	S
<i>A. quadrilineatus</i> (<i>E. quadrilineata</i>)	Nidulantes	S	S	R
<i>A. terreus</i>	Terrei	R	S	S
<i>A. niger</i>	Nigri	S	V	S
<i>A. tubingensis</i>	Nigri	S	V	S
<i>A. calidoustus</i>	Usti	S	R	V
<i>A. versicolor</i>	Versicolores	R	V	S
<i>A. sydowii</i>	Versicolores	R	V	S

S= sensibel, R= resistent, V= variabel, VOR= Voriconazol, ITR= Itraconazol

nen im Zielgen CYP51A zurückführen.⁷ Am häufigsten tritt die TR34/L98H-Mutation auf, die aus einem 34 Basenpaare langen Tandem-Repeat (TR34) in der Promotorregion des CYP51A-Gens und einer Punktmutation im Gen selbst besteht, wodurch in Position 98 Leucin (L) durch Histidin (H) ersetzt wird. Die Folge ist eine Pan-Azol-Resistenz, wobei die MHK-Werte für Itraconazol am stärksten erhöht sind. In Deutschland wurde TR34/L98H-Mutation erstmalig 2012 beschrieben.^{11,12} In der Literatur wurden zahlreiche weitere Mutationen in CYP51A beschrieben, die mit einer erhöhten Azol-Resistenz assoziiert waren. Dabei betrifft die Resistenzentwicklung in vitro unterschiedliche Azole in unterschiedlichem Ausmaß. Die TR46/Y121F/T289A-Mutation¹³, 46 Tandem-Repeats in der Promotor-Region des CYP51A-Gens verbunden mit Aminosäureaustauschen in Kodon 121 und 289, äußert sich in einer hochgradigen Voriconazol-Resistenz und mäßig erhöhten MHK-Werten für Itraconazol und Posaconazol. Einige Mutationen wurden auch bei *A. fumigatus*-Stämmen von Azol-naiven Patienten nachgewiesen.^{7,14} Da die landwirtschaftliche Nutzung von Azolen zeitlich mit dem Auftreten der TR34/L98H-Mutation zusammentraf, vermutet man hier einen Zusammenhang, für den jedoch bisher Nachweise fehlen.^{15,16} Neben Mutationen in CYP51A wurden auch andere Mechanismen wie Efflux-Pumpen¹⁷, die Expression des Cdr1B-Efflux-Transporters¹⁸, die Hochregulation des Zielgens durch Mutationen im HapE-Gen¹⁹ und eine CYP51B-Expression²⁰ beschrieben. Darüber hinaus gibt es Azol-resistente *A. fumigatus*-Isolate, bei denen der molekulare Mechanismus bisher nicht aufgeklärt werden konnte. Auch für *A. terreus*²¹ und *A. flavus*²² wurden erworbene Azol-Resistenzen nachgewiesen.

Echinocandin-Resistenz

Bisher ist weltweit nur ein Fall für eine erworbene Resistenz von *A. fumigatus* gegenüber Echinocandinen beschrieben.²³ Allerdings ist die Bewertung von Mikrodilutionstests für Echinocandine bei filamentösen Pilzen schwierig und Echinocandine sind in der Regel keine Erstlinientherapie für die invasive Aspergillose, sodass derartige Fälle unterdiagnostiziert sein könnten.⁷ Durchbruchinfektionen unter Echinocandin-Therapie wurden beschrieben^{24,25}, diese sind jedoch nicht notwendigerweise mit einer molekular charakterisierten Resistenz assoziiert.

Resistenzsituation in Deutschland

Zur Resistenzlage in Deutschland gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. In einer Studie des MykoLabNet-D-Netzwerks¹⁰ im Zeitraum von 2011 bis 2012 wurden 527 klinische *A. fumigatus*-Isolate untersucht (353 aus pulmonalen/oropharyngealen Proben, 30 von der Haut, 39 von invasiven Infektionen; 163 davon von Patienten mit Mukoviszidose). Von den 17 *A. fumigatus*-Isolaten (3,2%), die in Mikrodilutionstests nach EUCAST-Protokoll erhöhte MHKs für mindestens eines der drei getesteten Azole (Itraconazole, Voriconazole und Posaconazol) aufwiesen, zeigten neun eine Mutation des CYP51A-Gens. Der höchste Anteil an resistenten Isolaten wurde mit 5,2% bei Mukoviszidose-Patienten beobachtet. Unter den resistenten Isolaten war die TR34/L98H-Mutation des CYP51A-Gens mit 35,3% die häufigste, aber Isolate mit G54W-, M220I- und F219C-Substitutionen wurden ebenfalls nachgewiesen. Das Isolat mit der G54W-Substitution wies nach den Angaben der Autoren zusätzlich eine Duplikation des CYP51A-Gens auf und war hochresistent gegen Itraconazol und Posaconazol. Die Isolate mit den anderen Substitutionen zeigten

eine selektive Resistenz gegenüber Itraconazol. Für acht Isolate mit erhöhten MHKs für Azole (47,1%) wurden keine Mutationen des CYP51A-Gens nachgewiesen, was auf das Vorhandensein anderer Resistenzmechanismen hinweist.

Fischer et al.²⁶ untersuchten im Zeitraum von 2010 bis 2013 2.677 respiratorische Proben von 221 Mukoviszidose-Patienten auf Azol-resistente *Aspergillus*-Stämme. Unter den 573 gescreenten *Aspergillus*-Isolaten befanden sich sechs *A. fumigatus*-Isolate (von 4 Patienten), die hochresistent für Itraconazol waren. Fünf der Isolate waren Pan-Azol-resistent. Auch hier war die TR34/L98H-Mutation am häufigsten (n=4), die M220L-Mutation und die TR46/Y121F/T289A-Mutation wurden jeweils nur bei einem Isolat nachgewiesen.

In einer Studie der hämatologischen Zentren von Köln und Essen²⁷ im Zeitraum von 2012 bis 2013 wurden Proben von 762 stammzelltransplantierten Patienten gesammelt, um *A. fumigatus* kulturell nachzuweisen. Von den insgesamt 27 Isolaten waren acht Azol-resistent. Die von diesen Azol-resistenten Stämmen verursachten Infektionen verliefen in sieben Fällen tödlich. Mit einer Ausnahme erhielten diese Patienten eine antifungale Prophylaxe (in fünf Fällen Triazole). Auch in dieser Studie war TR34/L98H die häufigste Mutation (n=5), gefolgt von TR46/Y121F/T289A (n=2). In einem Isolat wurde keine CYP51A Mutation nachgewiesen. Genotyping mithilfe vom Mikrosatelliten zeigte eine genetische Diversität innerhalb der Azol-resistenten *A. fumigatus*-Isolate. Interessanterweise bildeten die deutschen Isolate mit einer TR34/L98H-Mutation keine Gruppe mit den niederländischen, indischen oder französischen Isolaten mit derselben Mutation.

Fazit

Primäre Antimykotikaresistenz spielt bei zahlreichen *Aspergillus*-Arten eine wichtige Rolle. Daher ist eine exakte Speziesidentifizierung anzustreben. Da nur wenige Zentren DNA-basierte Routinebestimmungen durchführen und Surveillance-Studien fehlen, ist die Häufigkeit der selteneren, morphologisch nicht zu differenzierenden invasiven *Aspergillus*-Arten mit intrinsischen Resistenzen gegenüber einem oder mehreren Antimykotika derzeit nicht einschätzbar.

Bisher gibt es nur wenige Daten zur sekundären Resistenzentwicklung in der Gattung *Aspergillus* in Deutschland. Azol-Resistenz bei *A. fumigatus* ist bisher selten (nach der Studie des MykoLabNet-D-Netzwerks etwa 3%). Erworbene Resistenzen bei *A. fumigatus* treten sowohl bei Antimykotika-behandelten als auch bei Antimykotika-naiven Patienten auf. Patienten mit Mukoviszidose weisen in Studien einen erhöhten Anteil resistenter Stämme auf. Die Azol-Resistenz von *A. fumigatus* wird auch in Deutschland überwiegend durch Mutationen des CYP51A-Gens verursacht. Stämme aus Deutschland, die diese Mutationen aufweisen, zeigen keine nähere Verwandtschaft zu derart mutierten Stämmen anderer Länder.

► G. Walther, O. Kurzai
Reviewer: A. Groll

1. Bignell E. *Aspergillus fumigatus*: Saprotroph to Pathogen. In: The Mycota: Vol. XII Human Fungal Pathogens (Ed. O. Kurzai), Springer, Heidelberg, 2014; ISBN 978-3-642-39431-7, 19-44.

2. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, et al. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. Eukaryot Cell. 2005;4:625-32.
3. Varga J, Houbbraken J, Van Der Lee HA, Verweij PE, et al. *Aspergillus calidoustus* sp. nov., causative agent of human infections previously assigned to *Aspergillus ustus*. Eukaryot Cell. 2008;7:630-8.
4. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. J Clin Microbiol 2009;47:3138-41.
5. Baddley JW, Marr KA, Andes DR, Walsh TJ, et al. Patterns of susceptibility of *Aspergillus* isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. J Clin Microbiol 2009;47:3271-5.
6. Symoens F, Haase G, Pihet M, Carrere J, et al. Unusual *Aspergillus* species in patients with cystic fibrosis. Med Mycol 2010;48:10-6.
7. Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. Clin Microbiol Infect 2014;20:42-8.
8. Alcazar-Fuoli L, Mellado E, Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, et al. Species identification and antifungal susceptibility patterns of species belonging to *Aspergillus* section Nigri. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4514-7.
9. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. EUCAST Technical Note on *Aspergillus* and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. Clin Microbiol Infect 2012;18:248-50.
10. Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, et al. MykoLabNet-D Partners. Cyp51A-based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* azole drug resistance present in clinical samples from Germany. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:3513-7.
11. Hamprecht A, Buchheidt D, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Azole-resistant invasive aspergillosis in a patient with acute myeloid leukaemia in Germany. Euro Surveill 2012;17:20262.
12. Rath PM, Buchheidt D, Spiess B, Arfanis E, et al. First reported case of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to the TR/L98H mutation in Germany. The first clinical case of TR34/L98H resistance in Germany. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:6060-1.
13. Kuipers S, Bruggemann RJ, de Sevaux RG, Heesakkers JP, et al. Failure of posaconazole therapy in a renal transplant patient with invasive aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus* with attenuated susceptibility to posaconazole. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3564-6.
14. Alanio A, Sitterle E, Liance M, Farrugia C, et al. Low prevalence of resistance to azoles in *Aspergillus fumigatus* in a French cohort of patients treated for haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2011;66:371-4.
15. Verweij PE, Snelders E, Kema GHJ, Mellado E, et al. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? Lancet Infect Dis 2009;9:789-95.
16. Bericht des BgVV zur Problematik der Resistenzen humaner Mykosen gegenüber Azolantimykotika und eventueller Wechselwirkungen mit den als Fungizid eingesetzten Pflanzenschutzmitteln vom 7.6.2001 (http://www.bfr.bund.de/cm/343/problematik_der_entwicklung_von_resistenzen_humaner_mykosen_gegenueber_azol_antimykotika.pdf).
17. Slaven JW, Anderson MJ, Sanglard D, Dixon GK, et al. Increased expression of a novel *Aspergillus fumigatus* ABC transporter gene, *atrF*, in the presence of itraconazole in an itraconazole resistant clinical isolate. Fungal Genet Biol 2002;36:199-206.
18. Fraczek MG, Bromley M, Buied A, Moore CB, et al. The *cdr1B* efflux transporter is associated with noncyp51a-mediated itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. A new non-CYP51A-mediated resistance mechanism is proposed. J Antimicrob Chemother 2013;68:1486-96.
19. Camps SM, Dutilh BE, Arendrup MC, Rijs AJ, et al. Discovery of a HapE mutation that causes azole resistance in *Aspergillus fumigatus* through whole genome sequencing and sexual crossing. A new method for identification of azole resistance mechanisms in *A. fumigatus* is described as well as a new non-CYP51A-mediated resistance mechanism. PLoS One 2012;7:50034.
20. Buied A, Moore CB, Denning DW, Bowyer P. High-level expression of *cyp51B* in azole-resistant clinical *Aspergillus fumigatus* isolates. J Antimicrob Chemother 2013;68:512-4.
21. Arendrup MC, Jensen RH, Grif K, Skov M, et al. In vivo emergence of *Aspergillus terreus* with reduced azole susceptibility and a Cyp51a M217I alteration. J Infect Dis 2012;206:981-5.
22. Liu W, Sun Y, Chen W, Liu W, et al. The T788G mutation in the *cyp51C* gene confers voriconazole resistance in *Aspergillus flavus* causing aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2598-603.
23. Arendrup MC, Perkhof S, Howard SJ, Garcia-Effron G, et al. Establishing in vitro-in vivo correlations for *Aspergillus fumigatus*: the challenge of azoles versus echinocandins. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3504-11.
24. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Buzina W, Mortensen KL, et al. Break-through *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* double infection during caspofungin treatment: laboratory characteristics and implication for susceptibility testing. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1185-93.
25. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. Int J Antimicrob Agents 2007;30:551-4.
26. Fischer J, van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E, Vehreschild MJGT, et al. Prevalence and molecular characterization of azole resistance in *Aspergillus* spp. isolates from German cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother 2014;69:1533-6.
27. Steinmann J, Hamprecht A, Vehreschild MJGT, Cornely OA, et al. Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany. J Antimicrob Chemother 2015;doi:10.1093/jac/dku566.
28. Van der Linden JWM, Warris A, Verweij PE. *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. Med Mycol 2011;49:82-9.

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 wird die Prävalenz der *H.-pylori*-Infektion auf 5% bei Kindern und auf 25% bei Erwachsenen geschätzt. Bei Patienten mit migrativem Hintergrund liegt die Prävalenz mit bis zu 86% deutlich höher.¹ Etwa 20% der mit *H. pylori* Infizierten entwickeln eine gastroduodenale Ulkuserkrankung.² Des Weiteren haben *H.-pylori*-positive Patienten ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko, an einem Magenkarzinom zu erkranken, und ein erhöhtes Risiko für das sehr seltene mucosa-associated lymphatic tissue (MALT)-Lymphom.³ Da sowohl *H.-pylori*-assoziierte peptische Ulzera als auch niedrig maligne MALT-Lymphome bei einem Großteil der Patienten durch die Eradikation des Bakteriums geheilt werden können, empfiehlt die nationale S3-Leitlinie „*Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung“ u.a. für diese Erkrankungen eine Eradikationstherapie.¹ Diese soll sich an der regionalen Clarithromycin-Resistenz orientieren: In Regionen mit mutmaßlichen Clarithromycin-Resistenzen unter 20% kann als Erstlinientherapie eine Kombination aus einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI), Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol für mindestens 7 Tage eingesetzt werden;¹ 79% bis 96% der Patienten können mit dieser Therapie erfolgreich behandelt werden.⁴ Liegt die regionale Clarithromycin-Resistenz bei über 20%, sollte alternativ eine Wismutsalz-basierte Quadrupeltherapie bestehend aus PPI, Metronidazol, Tetracyclin und Wismutsubcitrat verordnet werden.⁵

Kann mit diesen Erstlinienmedikamenten keine Eradikation erzielt werden, kommen Amoxicillin-, Levofloxacin- und Rifabutin-haltige Therapien oder eine Wismut-basierte Quadrupeltherapie in Betracht.^{1,5}

Die wichtigsten Gründe für ein Versagen der Eradikationstherapie sind neben einer mangelhaften Compliance des Patienten Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika. Der wichtigste Risikofaktor für das Entstehen von Resistenzen sind bereits in der Vergangenheit durchgeführte erfolglose Eradikationstherapien: So ist die Chance, einen Clarithromycin-resistenten bzw. einen Clarithromycin- und Metronidazol-resistenten *H. pylori* zu tragen, um den Faktor 20 größer, wenn der Patient bereits einmal

erfolglos therapiert wurde.⁶ Resistenzen können sich bei *H. pylori* schnell entwickeln und beruhen in der Regel auf dem Erwerb von Punktmutationen.⁷

Resistenzsituation

Die Empfindlichkeit von *H. pylori* gegenüber den in der Eradikation eingesetzten Antibiotika Amoxicillin, Metronidazol, Clarithromycin, Levofloxacin, Tetracyclin und Rifabutin wird nach erfolgreicher Kultivierung der Bakterien mittels Agardiffusion (Etest®-Methode) bestimmt. Zur Bewertung der jeweiligen Empfindlichkeiten wird auf die von EUCAST veröffentlichten Grenzwerte zurückgegriffen (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Basierend auf Routinedaten der Jahre 2013 und 2014 liegt die Primärresistenz von *H. pylori* in Deutschland gegenüber Metronidazol (MTZ) bei 44,9%, für Clarithromycin (CLR) bei 9% und für Levofloxacin (LVX) bei 10,3%. Bei 3,8% der nicht vorbehandelten Patienten finden sich doppelresistente Stämme (resistent gegen MTZ und CLR) und bei 1,3% dreifachresistente Isolate (resistent gegen MTZ, CLR und LVX) (nicht veröffentlichte Daten des NRZ). Aufgrund dieser Daten kann nach den Vorgaben des Maastricht IV Konsensus Reports⁵ weiterhin eine Erstlinientherapie bestehend aus einem PPI, Clarithromycin und Amoxicillin empfohlen werden.

Bereits nach einer einzigen erfolglosen Therapie steigen die Resistenzraten auf 63,4% für MTZ, 70,8% für CLR und 19,7% für LVX. Nach zwei erfolglosen Eradikationstherapien erreichen die Resistenzraten bereits 79,1% für MTZ, 78,7% für CLR und 30,3% für LVX (Abb. 4.2.1.1). Parallel dazu steigen auch Doppelresistenzen (gegen MTZ und CLR) auf 35,5% bzw. 41,4% und Dreifachresistenzen (gegen MTZ, CLR und LVX) auf 12% bzw. 23,9% an (Abb. 4.2.1.1). Nach drei oder mehr Therapien steigen die Resistenzen zwar noch weiter, aber nicht mehr so dramatisch an.

Resistenzen gegenüber Amoxicillin wurden in Deutschland bisher nicht beobachtet. Auch die Resistenzlage gegenüber Rifampicin/Rifabutin ist weiterhin sehr günstig (< 1%). Eine Tetracyclin-Resistenz bzw. eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen wurde bisher nur vereinzelt beobachtet.⁸⁻¹⁰ Sowohl Rifabutin- als auch Tetracyclin-Resistenzen wurden fast ausschließlich bei mehrfach vorthreatierten Patienten beobachtet.

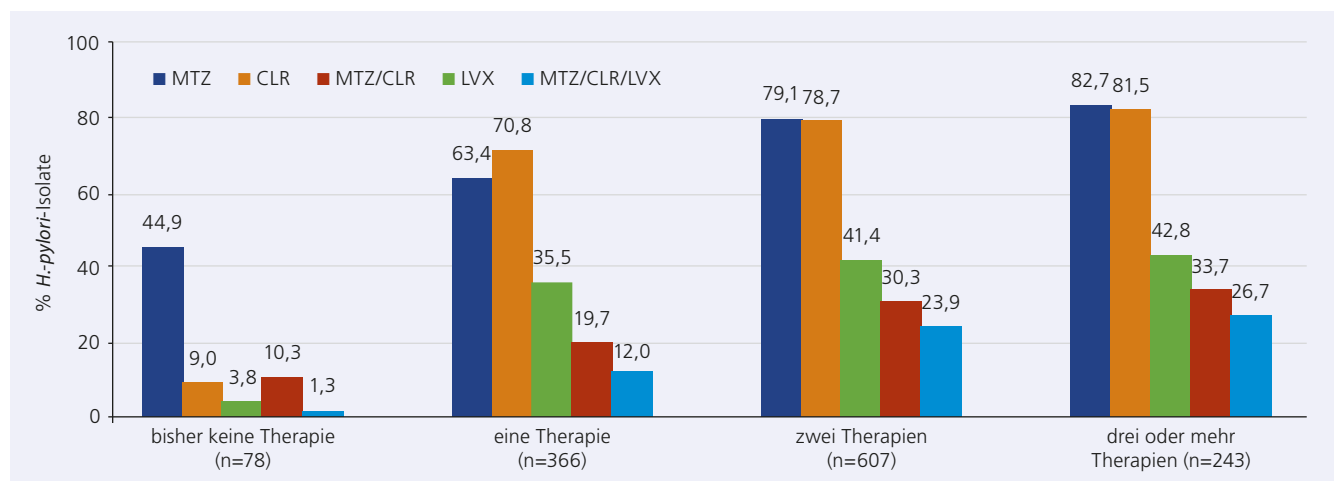


Abb. 4.2.1.1: Resistenzraten von *Helicobacter pylori* in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen (Routinedaten des NRZ aus den Jahren 2013 und 2014)

Neben der phänotypischen kann auch eine genotypische Empfindlichkeitstestung mit dem Nachweis resistenzassoziierter Mutationen durchgeführt werden, wobei der Nachweis dieser Mutationen gut mit den Ergebnissen der phänotypischen Testung korreliert.⁷ In der Routinediagnostik sind Methoden zum Nachweis einer Clarithromycin- bzw. Levofloxacin-Resistenz verfügbar (Real-Time PCR oder reverse Hybridisierung).^{11,12} Diese finden überwiegend bei erfolgloser Anzucht des Erregers Anwendung.

Fazit

Mit der Einführung der EUCAST-Grenzwerte stehen erstmals einheitliche Grenzwerte für alle zur Eradikation von *H. pylori* verwendeten Antibiotika zur Verfügung. Im europäischen Vergleich stellt sich für Deutschland die Resistenzlage der zur Erstlinien-therapie verwendeten Medikamente noch günstig dar, sodass nicht vorbehandelte Patienten nach den Vorgaben der nationalen S3-Leitlinie und des Maastricht IV Konsensus Reports ohne vorhergehende Empfindlichkeitstestung des Erregers therapiert werden können. Spätestens aber nach dem 2. Therapieversagen ist ein kultureller Nachweis mit Empfindlichkeitstestung indiziert, da vorangegangene Eradikationstherapien der Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung bei *H. pylori* sind. Die im Laufe der Jahre zu beobachtende Zunahme der Primärresistenzen macht flächendeckende Studien zur Überwachung der Resistenzentwicklung in Deutschland unabdingbar.

► E. O. Glocker
Reviewer: G. Werner

1. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, et al. S3-Leitlinie "Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuserkrankung". Z Gastroenterol 2009;47:68-102.
2. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:205-14.
3. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. Helicobacter 2005;10:34-9.
4. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. Helicobacter 1996;3:138-44.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
6. Wüppenhorst N, Draeger S, Stüger HP, Hobmaier B, et al. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. J Antimicrob Chemother 2014;69:3127-33.
7. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Rev 2007;20:280-322.
8. Glocker E, Kist M. Emergence of a *Helicobacter pylori* isolate with reduced susceptibility to tetracycline in Germany. J Antimicrob Chemother 2006;58:1103-4.
9. Wüppenhorst N, Stueger HP, Kist M, Glocker E. Identification and molecular characterisation of triple- and quadruple-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates in Germany. J Antimicrob Chemother 2009;63:648-53.
10. Wüppenhorst N, Lenze F, Ross M, Kist M. Isolation and eradication of a clinical isolate of *Helicobacter pylori* resistant to five antimicrobials in Germany. J Antimicrob Chemother 2011; 66:222-3.
11. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 2003;41:397-402.
12. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, Corbel C, et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 2009;47:3600-7.

4.2.2 *Shigella* spp.

Die Anzahl gemeldeter Shigellosen in Deutschland ist seit Jahren rückläufig (<https://survstat.rki.de>). Parallel dazu ging auch die Zahl der an das Nationale Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, eingesandten *Shigella*-Isolate von 258 in 1998 auf 68 in 2014 kontinuierlich zurück. Über die Hälfte dieser Isolate aus humanen Durchfallerkrankungen stammte gesichert von Reise-assoziierten Infektionen im Ausland. Bei jährlich zwischen 60% und 70% der untersuchten *Shigella*-Stämme handelte es sich um *Shigella sonnei*, um 20% waren *Shigella flexneri*, und jeweils unter 5% *Shigella dysenteriae* bzw. *Shigella boydii*. Von 1998 bis 2014 wurde für insgesamt 1.904 *Shigella*-Stämme die Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika ermittelt. Im Rahmen der Aufgabenstellung des Nationalen Referenzzentrums wird das Antibiogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) nicht therapieorientiert für klinische Zwecke, sondern als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten ermittelt.

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter *Shigella*-Isolate ging kontinuierlich von 20% in 1998 auf 6% im Zeitraum 2012–2014 zurück. Für Streptomycin, Cotrimoxazol und Tetracycline lagen die Resistenzquoten bei allen *Shigella* spp. über die Jahre nahezu gleichbleibend sehr hoch (Tab. 4.2.2.1). Die Resistenzquoten für Ampicillin (nicht aber für Mezlocillin) sowie für Chloramphenicol waren bei *S. flexneri* deutlich höher als bei *S. sonnei*. Neben der verbreiteten Resistenz gegenüber Streptomycin traten sehr selten bei allen *Shigella* spp. auch Resistenzen gegen andere Aminoglycoside, insbesondere gegen Gentamicin, auf. Bei Stämmen aller *Shigella* spp. (überwiegend von Infektionen im Ausland) waren seit 2001 auch Resistenzen gegen Cephalosporine festzustellen. Seit 2003 wurden zunehmend häufig Ciprofloxacin-resistente Stämme aller *Shigella* spp. isoliert. Die meisten dieser Isolate von überwiegend im Ausland erworbenen Infektionen waren zusätzlich resistent gegenüber 8 bis 12 weiteren Antibiotika. Seit 2005 traten vereinzelt auch mehrfachresistente *S. sonnei*-,

Tab. 4.2.2.1: Resistenzquoten von *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 2001–2014)

Antibiotikum	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	2001–2003 n=380	2004–2006 n=354	2007–2011 n=289	2012–2014 n=194
		% resistente Stämme			
Streptomycin	16	82	83	88	83
Cotrimoxazol	16	81	87	93	77
Tetracyclin	4	65	80	69	70
Ampicillin	8	33 <i>sonnei</i> 24 <i>flexneri</i> 63	33 <i>sonnei</i> 25 <i>flexneri</i> 75	29 <i>sonnei</i> 21 <i>flexneri</i> 69	39 <i>sonnei</i> 22 <i>flexneri</i> 67
Mezlocillin	16	27	23	18	27
Mezlocillin/Sulbactam	16	7	16	2	2
Chloramphenicol	8	17 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 56	20 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 75	11 <i>sonnei</i> 2 <i>flexneri</i> 64	21 <i>sonnei</i> 3 <i>flexneri</i> 57
Nalidixinsäure	16	7	10	19	28
Ciprofloxacin	2	0,3	0,6	5	12,4
Gentamicin	4	0,8	0,9	0,3	2,6
Kanamycin	16	1,0	0	0	1,5
Amikacin	16	0,5	0	0	0
Cefotiam	4	1,3	3,4	6	9
Cefoxitin	16	0	1,7	0	1,5
Cefotaxim	8	1,1	1,6	6	7
Ceftazidim	16	0,5	1,1	1,0	1,5

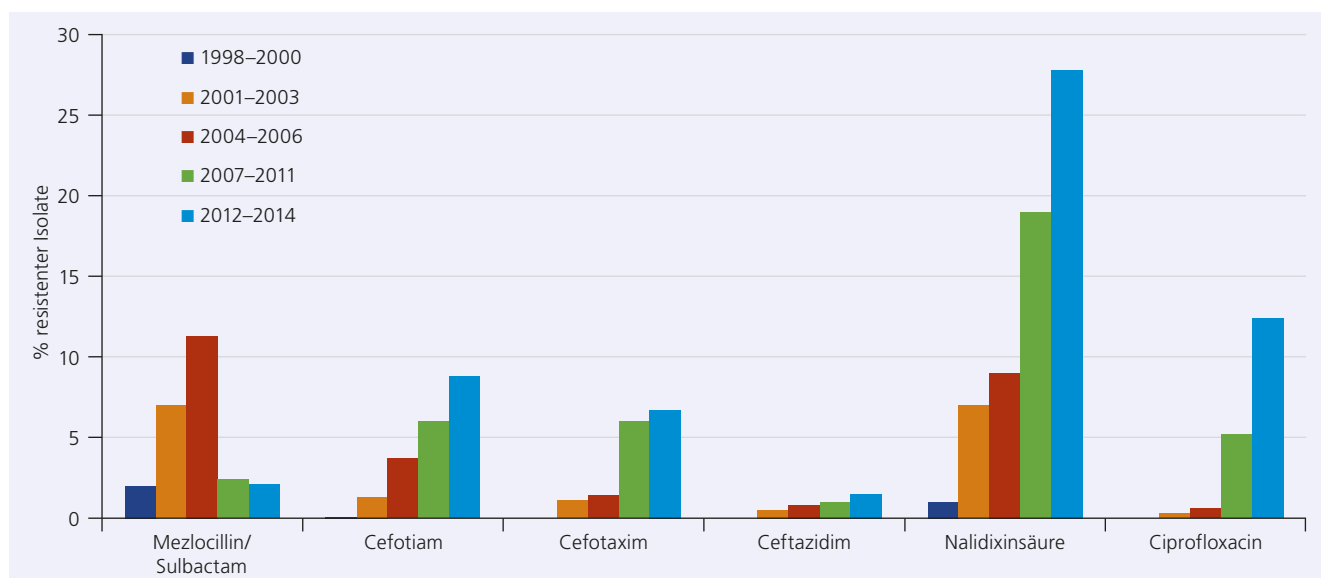


Abb. 4.2.2.1: Zeitliche Entwicklung der Resistenzquoten für einige Antibiotika bei *Shigella* spp., 1998–2014 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

S.-flexneri- und *S.-dysenteriae*-Isolate mit Resistenzen gegenüber den therapeutisch wichtigen Substanzgruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone (3MRGN) auf. Im Jahr 2014 wurde erstmals auch die Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen (Meropenem) getestet. Alle untersuchten Isolate wiesen einen MHK-Wert von kleiner/gleich 0,06 mg/l – deutlich unterhalb des Grenzwertes $R > 2$ mg/l – 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 um 15% schwankte, stieg der Anteil mehrfachresistenter (gegen mehr als 2 der getesteten Antibiotika) Stämme auf über 80% im Zeitraum 2012–2014. Die Resistenzquoten für Ampicillin und Mezlocillin stagnieren auf relativ hohem Niveau (Tab. 4.2.2.1). Die rapide Zunahme der Resistenz gegen die Kombination Mezlocillin/Sulbactam bis 2005 hat sich in den letzten Jahren nicht fortgesetzt (Abb. 4.2.2.1). Vor 2000 waren noch etwa 90% der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor. Diese Zahl sank bis 2005 auf nur noch etwa 30%. In den folgenden Jahren wurden Shigellen mit einer Resistenz gegenüber Mezlocillin/Sulbactam jedoch deutlich seltener gefunden und im Zeitraum 2012–2014 waren wieder über 80% der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor. In 2001 wurde erstmals eine

Resistenz gegenüber Cephalosporinen beobachtet. Seither steigt die Resistenzquote auch für Cephalosporine der Gruppe 3 kontinuierlich an, was durch die zunehmende Verbreitung von *Extended Spectrum* β -Lactamasen (ESBL) verursacht sein könnte. Eine deutliche Resistenzzunahme von 0,6% in 1998 auf 28% im Zeitraum 2012–2014 ist gegenüber Nalidixinsäure festzustellen. Die Resistenzquote für Ciprofloxacin folgt diesem Trend auf etwas niedrigerem Niveau (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. Nach den verfügbaren Daten ist bei in Deutschland isolierten Shigellen in der Regel mit Mehrfachresistenz zu rechnen. Die Mehrfachresistenz betrifft fast immer Tetracycline, Streptomycin und Cotrimoxazol sowie etwas seltener auch Ampicillin. Insbesondere bei im Ausland erworbenen *Shigella*-Infektionen muss zunehmend auch mit einer Ciprofloxacin- und/oder Cephalosporin-Resistenz gerechnet werden.

- E. Tietze
Reviewer: M. Kist

4.2.3 *Salmonella enterica* Subspezies *enterica*

Trotz rückläufiger Tendenz von im Jahr 2002 noch 72.450 zu 16.168 im Jahr 2014 gemeldeten Erkrankungen gehören Salmonellen immer noch zu den häufigsten bakteriellen Gastroenteritiden in Deutschland. Neben Einzelerkrankungen werden jedes Jahr zahlreiche lebensmittelassoziierte Ausbrüche durch *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* verursacht, wobei die Serovare Typhimurium und Enteritidis dominieren (<https://survstat.rki.de>). Etwa gleichbleibend über die Jahre bis 2011 machten diese beiden häufigsten Serovare zusammen 60–70% des Untersuchungsmaterials im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* (NRZ) am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, aus. Im Zeitraum 2012–2014 ging der Anteil dieser Serovare jedoch auf 52% zurück (Tab. 4.2.3.1). Die Anzahl der jährlich im NRZ untersuchten *Salmonella*-Isolate entsprach immer in etwa 10% der gemeldeten Salmonellosen. Insgesamt wurden von 1999 bis 2014 62.407 *Salmonella*-Isolate aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber

16 Antibiotika untersucht. Das Antibiogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Unverändert über die Jahre seit 1999 wurden über 90% der Serovar-Enteritidis-Isolate vollständig sensibel getestet. Hingegen war für den Serovar Typhimurium eine kontinuierlich abnehmende Tendenz von 32% sensiblen Isolaten in 1999 auf 11% im Zeitraum 2012–2014 zu beobachten. Der Anteil sensibler Stämme bei den übrigen Serovaren blieb mit 65–75% (69% in 2014) annähernd gleich. Die Resistenzsituation bei Salmonellen war somit wesentlich durch die Resistenzentwicklung bei Serovar Typhimurium bestimmt (Abb. 4.2.3.1, Tab. 4.2.3.1). Seit 1999 sind hohe und bis in die Gegenwart weiter ansteigende Resistenzquoten bei Streptomycin, Tetracyclin und den Amino- bzw. Ureidopenicillinen zu beobachten. Während beim Serovar

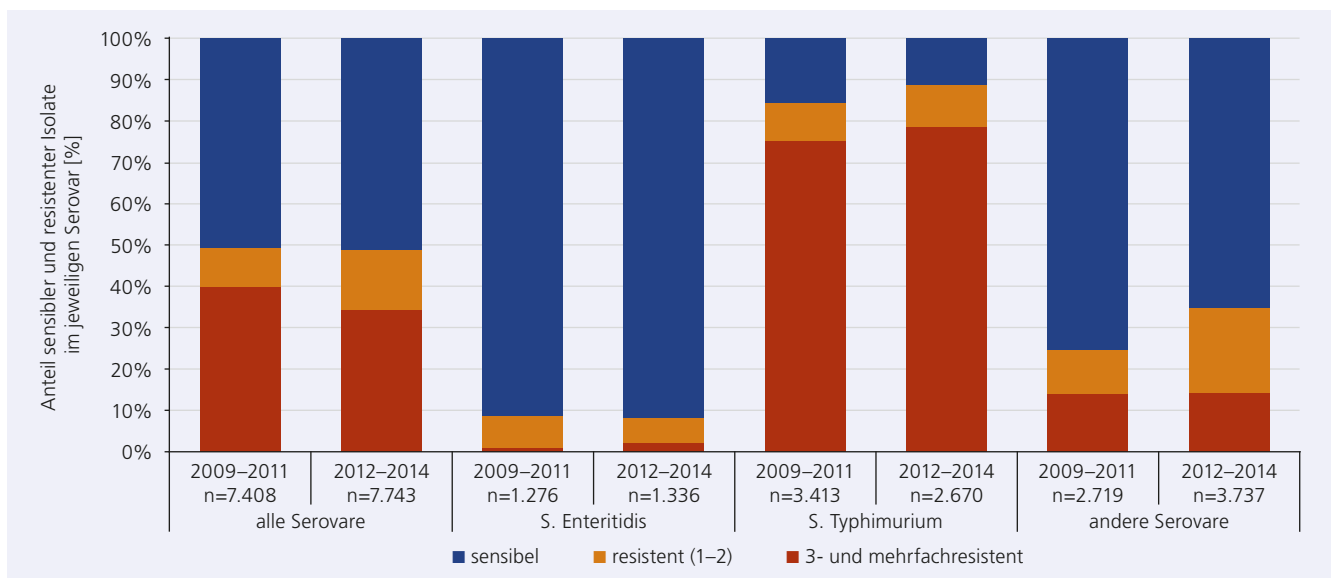


Abb. 4.2.3.1: Anteil sensibler und (mehrfach)resistenter Stämme unter allen *S.-enterica*-Isolaten, aufgeschlüsselt nach den häufigsten Serovaren Typhimurium und Enteritidis: Vergleich der Zeiträume 2009–2011 und 2012–2014 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Tab. 4.2.3.1: Resistenzquoten von *Salmonella enterica* Subspezies *enterica* (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 2002–2014)

Serovar		2002–2004 n=13.658			2005–2007 n=10.348			2008–2011 n=10.490			2012–2014 n=7.743		
		Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere
% Anteil im Zeitraum		31	52	17	31	42	28	43	22	35	35	17	48
Antibiotikum	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	% resistente Stämme der jeweiligen Serovare											
Streptomycin	16	69	1	24	74	1	24	77	0,3	22	81	0,7	24
Tetracyclin	4	65	1	13	73	2	22	75	1	15	75	1	11
Ampicillin	8	61	1	8	71	2	16	77	4	13	80	2	10
Mezlocillin	16	61	1	7	71	1	16	77	4	13	79	2	10
Mezlocillin/Sulbactam	16	14	0,3	4	11	0,2	5	10	0,4	5	12	0,4	5
Chloramphenicol	8	35	1	16	30	1	6	20	0,3	5	13	0,5	5
Cotrimoxazol	16	11	1	5	17	1	7	10	0,5	9	10	0,4	7
Nalidixinsäure	16	4	4	10	4	3	10	6	3	11	5	6	9
Ciprofloxacin	2	0	0	0,2	0	0	0,7	0,1	0	2	0,1	0	2
Kanamycin	16	4	0,2	3	6	0,3	2	3	0,1	2	3	0	1
Gentamicin	4	2	0,2	2	1	1	2	1	0,1	2	1	0,1	2

Typhimurium etwa 85% (81% in 2014) 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% (50% in 2014). Das lässt auf eine ungleiche Verbreitung unterschiedlicher β -Lactam-Resistenzdeterminanten bei den verschiedenen Serovaren schließen, da über 70% der Ampicillin-resistenten Serovar-Typhimurium-Isolate auf wenige dominierende Klone (Lysotypen DT193, DT120) mit einer chromosomal fixiert codierten inhibitorempfindlichen TEM-1 β -Lactamase zurückgehen. Die Resistenzquoten für Chloramphenicol sanken stetig von etwa einem Drittel aller Serovar-Typhimurium-Isolate im Zeitraum 2002–2004 auf nur noch 13% in 2014 und bei anderen Serovaren (außer Enteritidis) von 16% auf 2% in 2014. Auf etwa gleichbleibendem Niveau über die Vergleichszeiträume hinweg lagen die Resistenzquoten für Cotrimoxazol und Nalidixinsäure bei allen Serovaren. Resistenz gegenüber Fluorchinolonen trat beim Serovar Enteritidis nicht auf. Insgesamt waren Fluorchinolone-resistente Salmonellen zu 95% dem Serovar Kentucky zuzuordnen, seit 2010 tauchten jedoch auch vereinzelt unabhängige S.-Typhimurium-Isolate mit einer Ciprofloxacin-Resistenz auf. Würde man für Ciprofloxacin statt des in Tabelle 4.2.6.1 verwendeten NRZ-Grenzwertes den „epidemiological cut-off“ (ECOFF)-Wert WT kleiner/gleich 0,06 mg/l des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) verwenden, so ergäbe sich für den Zeitraum 2012–2014 eine Resistenzquote von 7,9%. Unter dieser Bedingung wären alle Nalidixinsäure-resistenten Stämme auch Ciprofloxacin-resistent, was zum Verlust der Unterscheidung von Stämmen, die lediglich resistent gegenüber Nalidixinsäure, aber nicht gegenüber Ciprofloxacin sind, und damit eines nützlichen epidemiologischen Markers führen würde. Abgesehen von der verbreiteten Streptomycin-Resistenz traten Resistenzen gegen andere Aminoglycoside (Kanamycin, Gentamicin, Amikacin) nur selten auf. Resistenzen gegen Cephalosporine kamen bei Salmonellen noch immer nur ausnahmsweise vor. In 2014 zeigten 0,9% der untersuchten *Salmonella*-Stämme Resistenz gegenüber Cefotaxim, 0,4% auch Resistenz gegenüber Ceftazidim (2 multiresistente Serovar-Typhimurium-Isolate, je 1 Newport, Haifa, Choleraesuis, München, Uganda, Poona, Paratyphi B/Java). Vereinzelt wurden multiresistente Isolate verschiedener Serovare (Kentucky, Haifa, Rissen, Paratyphi-B/Java) mit Resistenz gegenüber den therapeutisch wichtigen Substanzgruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone (3MRGN) beobachtet. Im Jahr 2014 wurde erstmals auch die Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen (Meropenem) getestet. Alle untersuchten Isolate wiesen einen MHK-Wert von kleiner/gleich 0,06 mg/l – deutlich unterhalb des Grenzwertes $R > 2$ mg/l – auf.

Trends der Resistenzentwicklung

Die Mehrfachresistenz (gegenüber drei und mehr Antibiotika) bei Stämmen des Serovars Typhimurium nahm kontinuierlich von 44% in 1999 auf 79% in 2014 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 verlief parallel mit dem Aufkommen eines neuen dominierenden Serovar-Typhimurium-Stammes (Lysotyp DT193, 56% in 2014) 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 13% im Zeitraum 2012–2014 (Tab. 4.2.3.1). Die Zunahme der Mehrfachresistenz ist somit zwar erneut durch die steigende Prävalenz eines einzelnen dominierenden Klon 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 (2% in 2014). Bei den anderen Serovaren betrug der Anteil mehrfachresistenter Isolate je nach epidemischer Situation 10–20% (14% in 2014). Der stetige Anstieg der Resistenzquoten für Cotrimoxazol von 5% in 1999 auf 14% in 2008 bei Serovar Typhimurium und von 3% in 1999 auf 11% in 2008 für die anderen Serovare (nicht jedoch bei Enteritidis) hat sich in den letzten Jahren nicht weiter fortgesetzt (Tab. 4.2.3.1). Während über die Jahre bei allen Serovaren eine etwa gleichbleibende Resistenzquote für Nalidixinsäure festzustellen war, zeigt das noch sehr seltene, aber seit 2001 regelmäßig wiederholte Auftreten von Ciprofloxacin-resistenten *Salmonella*-Isolaten eine Resistenzentwicklung auch gegenüber Fluorchinolonen an.

Fazit

Die Einschätzung der Resistenzsituation bei Salmonellen, basierend auf den im NRZ 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 Enteritis-Isolate sind zu etwa 95% sensibel gegen alle getesteten Antibiotika. Dagegen sind heute die weitaus 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 daher die Erforschung dieser Reservoire von großer Bedeutung. Zu beachten ist, dass bei unkomplizierten enteralen Verlaufsformen von Salmonellose eine Behandlung mit Antibiotika grundsätzlich nicht empfohlen wird.

- E. Tietze
Reviewer: M. Kist

4.2.4 *Yersinia enterocolitica*

Nach den Meldezahlen sind in Deutschland jährlich etwa 3.000 bis 5.000 Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* zu verzeichnen (<https://survstat.rki.de>). Von 2005 bis 2014 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, fast 2.000 *Y.-enterocolitica*-Isolate verifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Etwa zwei Drittel der Stämme wurden in einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 2 Millionen Einwohnern (Sentinel-Region) aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial von Patienten mit Gastroenteritiden isoliert. Die restlichen Isolate stammten von Untersuchungsämtern aus 10 Bundesländern. Über die Jahre gleichbleibend waren nahezu drei Viertel der untersuchten Stämme dem Serovar O:3, 5–10% dem Serovar O:9 und fast 20% dem als nicht enteropathogen geltenden Biotyp 1A zuzuordnen. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Entsprechend der bekannten Unempfindlichkeit von *Y. enterocolitica* gegenüber Aminopenicillinen waren praktisch alle Isolate resistent gegenüber Ampicillin (Tab. 4.2.4.1). Mit Ausnahme dieser intrinsischen 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 3 Antibiotika). Bei 10% der Stämme war eine Resistenz gegen Mezlocillin vorhanden (Tab. 4.2.4.1). Gegen die Kombination von Mezlocillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Sulbactam waren jedoch fast alle diese Stämme sensibel. Etwa 20% der Isolate zeigten Resistenz gegenüber Chloramphenicol. Gegen Streptomycin waren 10–20% der *Y.-enterocolitica*-Stämme resistent, während die Resistenzquoten für andere Aminoglycoside unter 1% lagen. Ebenfalls niedrig (< 5%) waren die Resistenzquoten für Tetracyclin und Cotrimoxazol. Während die Resistenzquote für Cefotiam, ein Cephalosporin der Gruppe 2, über die Jahre leicht

zurückging, blieb die Resistenzquote für das Cephamycin Cefoxitin in den Vergleichszeiträumen zwischen 5% und 13%. Eine Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 war nur vereinzelt bei mehrfachresistenten Stämmen zu beobachten. Die meisten dieser Stämme waren nicht nur gegenüber den Cephalosporinen, sondern auch gegenüber Chloramphenicol, Tetracyclin, Nalidixinsäure und mehreren Aminoglycosiden wie Kanamycin, Gentamicin und/oder Amikacin resistent, jedoch sensibel gegenüber Cotrimoxazol, Mezlocillin und Fluorchinolonen. Seit 2005 traten selten, aber regelmäßig Nalidixinsäure-resistente Isolate auf, die jedoch fast alle gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin sensibel waren. 2011 tauchte erstmals ein Ciprofloxacin-resistenter *Y.-enterocolitica*-Stamm auf, der auch gegen alle anderen getesteten Substanzen mit Ausnahme von Mezlocillin unempfindlich war. Im Jahr 2014 wurde erstmals auch die Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen (Meropenem) getestet. Alle untersuchten Isolate wiesen einen MHK-Wert von kleiner/gleich 0,06 mg/l – deutlich unterhalb des Grenzwertes $R > 2$ mg/l – auf.

Trends der Resistenzentwicklung

Die Resistenzsituation bei *Y. enterocolitica* erscheint stabil. Für keines der getesteten Antibiotika lässt sich ein deutlicher Trend in Richtung Zunahme oder Abnahme der Resistenzquoten erkennen (Tab. 4.2.4.1). Zwar lagen im Zeitraum 2009–2014 die Resistenzquoten für Mezlocillin und Cefotiam im Vergleich zu den Jahren 2005–2008 deutlich niedriger, aber ob es sich hierbei um einen Trend handelt, muss die Überwachung in den kommenden Jahren zeigen. Gleiches trifft auf die leicht ansteigenden Resistenzquoten für Chloramphenicol und Nalidixinsäure zu.

Inwieweit sich die hier beschriebene Resistenzlage bei *Yersinia*-Isolaten, die überwiegend aus einer einzigen Großregion stammen, auf die Situation in Deutschland übertragen lässt, bleibt offen. Allerdings ist bei dem sporadisch eingesandten Drittel der Isolate aus 10 Bundesländern im Vergleich mit den Isolaten aus der Sentinel-Region kein signifikanter Unterschied in der Resistenzsituation festzustellen. Die Auswertung der Daten aus einer weitgehend gleichbleibenden Population kontinuierlich über einen Zeitraum von nunmehr neun Jahren erlaubt es aber doch, zumindest ausschnittsweise Trends zu beurteilen.

Tab. 4.2.4.1: Resistenzquoten von *Yersinia enterocolitica*. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 2005–2014)

Antibiotikum	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	2005–2006 n=365	2007–2008 n=350	2009–2011 n=806	2012–2014 n=468
		% resistente Stämme			
Ampicillin	8	98	99	100	99
Mezlocillin	16	15	8	3	2
Mezlocillin/Sulbactam	16	0	0	0,2	0
Chloramphenicol	8	14	20	26	23
Streptomycin	16	14	20	18	10
Kanamycin	16	1,1	0,9	0,6	0,1
Amikacin	16	0,5	0,9	0,7	0
Gentamicin	4	0,5	0,6	0,6	0,3
Tetracyclin	4	3	5	4	1,8
Cotrimoxazol	16	2	1,4	1,2	1,0
Cefotiam	4	12	9	3	1,7
Cefoxitin	16	10	5	7	13
Cefotaxim	8	0	0,3	0,4	0
Ceftazidim	16	0,3	0,6	0,2	0
Nalidixinsäure	16	1,4	2	3	2
Ciprofloxacin	2	0	0	0,1	0

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* noch immer

generell als sensibel einzuschätzen. Jedoch tauchten in den vergangenen zwei Jahren vereinzelt Isolate mit Resistenzen auch gegen diese Substanzen auf. Zu beachten ist, dass bei unkomplizierten enteralen Verlaufsformen von Yersiniosen eine Behandlung mit Antibiotika grundsätzlich nicht empfohlen wird.

► E. Tietze
Reviewer: M. Kist

4.2.5 *Campylobacter jejuni*/*Campylobacter coli*

Die Zahl der gemeldeten *Campylobacter*-Infektionen in Deutschland nimmt zu und hat seit 2007 die Zahl gemeldeter Salmonellen überstiegen (<https://survstat.rki.de>). Von 2005 bis 2014 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* (NRZ) am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, 1.566 *Campylobacter-jejuni*- und 827 *Campylobacter-coli*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 11 Antibiotika untersucht. Die Erregerisolate aus Stuhlproben von Durchfallerkrankten stammten nahezu ausschließlich von einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 2 Millionen Einwohnern. Das Antibiotogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Da nur für einige der getesteten Substanzen seit 2013 ein Konsens über Breakpoints für *Campylobacter* spp. als „epidemiological cut-off“ (ECOFF)-Werte bzw. „clinical breakpoints“ des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) vorliegt, erfolgte die Einstufung als „resistent“ hier operativ weiterhin nach den seit 2005 verwendeten 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). Wo angebracht, wird auf

deutlichere Unterschiede gegenüber einer Bewertung nach den ECOFF-Grenzwerten für die Jahre 2012 bis 2014 hingewiesen, um gegebenenfalls Vergleiche mit Daten aus anderen internationalen Quellen zu erleichtern (z.B. Abb. 4.2.5.2).

Resistenzsituation

Der Anteil vollständig sensibel getesteter Stämme unter allen *C.-jejuni*-Isolaten lag abnehmend unter 10%, für die *C.-coli*-Stämme lag dieser Anteil in 2014 nur noch bei 2% (Abb. 4.2.5.1). Bei beiden Spezies waren durchgehend hohe Resistenzquoten für Ampicillin, Nalidixinsäure und Ciprofloxacin sowie Tetracyclin zu beobachten, die Resistenzquoten für Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol und die Aminoglycoside Kanamycin, Gentamicin und Amikacin lagen dagegen bis zum Jahr 2012 deutlich niedriger (Tab. 4.2.5.1). Auffallend ist eine deutliche Erhöhung der Resistenzquoten für Erythromycin sowie für Gentamicin sowohl bei *C. coli* als auch bei *C. jejuni* im Zeitraum 2012–2014 gegenüber den vorherigen Vergleichszeiträumen.

Aus den in Tabelle 4.2.5.1 separat für *C. jejuni* und für *C. coli* aufgeführten Resistenzquoten geht hervor, dass bei Verwendung eines einheitlichen MHK-Grenzwertes für beide Spezies die Resistenzsituation hinsichtlich Ampicillin, Nalidixinsäure, Ciprofloxacin und Chloramphenicol bei beiden *Campylobacter*-Spezies ähnlich war. Dagegen lagen die Resistenzquoten für Tetracyclin, Erythromycin, Clindamycin und die Aminoglycoside

Tab. 4.2.5.1: Resistenzquoten von *Campylobacter* spp.: Vergleich der Zeiträume 2005–2008, 2009–2011 und 2012–2014
(Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

		2005–2008		2009–2011		2012–2014	
		<i>C. jejuni</i> n=570	<i>C. coli</i> n=342	<i>C. jejuni</i> n=532	<i>C. coli</i> n=250	<i>C. jejuni</i> n=464	<i>C. coli</i> n=235
Antibiotikum	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	% resistenter Stämme der jeweiligen Spezies					
Ampicillin	8	75	67	90	96	89	89
Nalidixinsäure	16	43	47	55	60	50	58
Ciprofloxacin	2	39	43	51	54	45	55
Tetracyclin	4	19	49	11	44	19	56
Erythromycin	4	9	22	5	16	39	69
Clindamycin	4	3	9	3	8	5	15
Streptomycin	16	5	47	5	50	7	56
Kanamycin	16	4	9	4	28	6	20
Gentamicin	4	3	5	2	3	17	37
Amikacin	16	3	6	2	4	6	7
Chloramphenicol	8	4	4	2	4	3	5

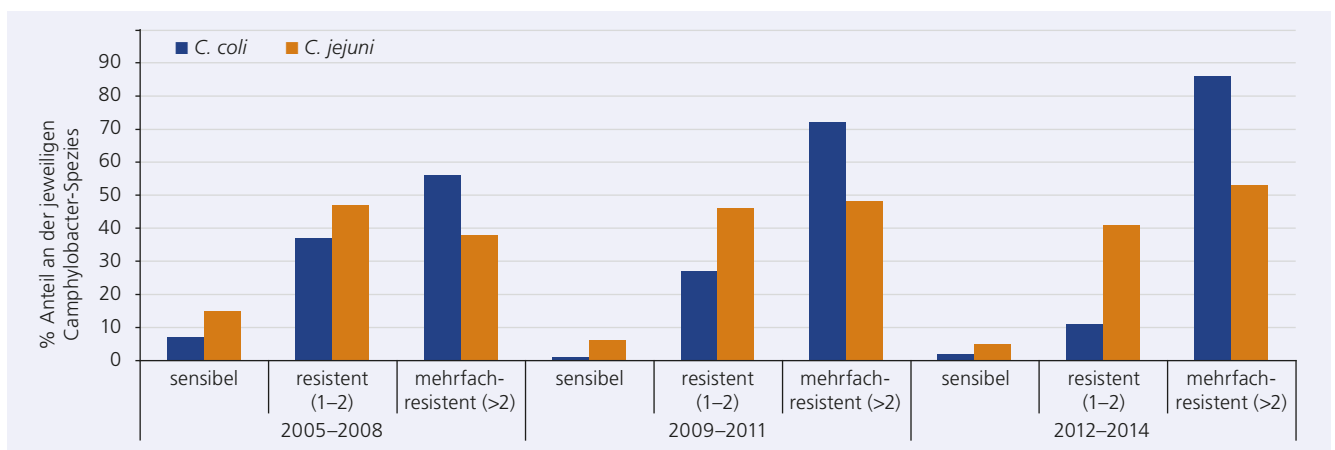


Abb. 4.2.5.1: Veränderung der Häufigkeit von vollständig sensiblen und resistenten (gegen 1 bis 2 bzw. 3 und mehr der getesteten Antibiotika) unter allen untersuchten *C.-jejuni*- (n=1.566) bzw. *C.-coli*- (n=827) Stämmen, verglichen für die Zeiträume 2005–2008, 2009–2011 und 2012–2014 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

bei *C. coli* um das Zwei- bis Zehnfache höher als bei *C. jejuni*. Die speziesspezifischen Unterschiede in den Resistenzquoten für Streptomycin und Tetracyclin bleiben unverändert, wenn man die MHK-Grenzwerte bei *C. coli* um zwei log-Stufen höher bzw. bei *C. jejuni* um eine log-Stufe tiefer ansetzt, sodass hier von tatsächlichen Unterschieden in der Resistenzsituation bei den beiden Spezies auszugehen ist. Dagegen würde eine entsprechende Korrektur der MHK-Grenzwerte für die anderen Aminoglycoside und für Erythromycin sowie für Clindamycin eine weitgehende Angleichung der Resistenzquoten für diese Substanzen bei *C. coli* und *C. jejuni* ergeben. Für Erythromycin ist diesem Phänomen der unterschiedlichen intrinsischen Empfindlichkeit durch die Festlegung unterschiedlicher ECOFF-Werte für *C. coli* (Wildtyp WT kleiner/gleich 8 mg/l) und für *C. jejuni* (WT kleiner/gleich 4 mg/l) Rechnung getragen worden (<http://mic.eucast.org/Eucast2/>). Der in Tabelle 4.2.5.1 angegebene Wert für den prozentualen Anteil Erythromycin-resistenter *C. coli* im Zeitraum 2012–2014 würde sich bei Anwendung des speziesspezifischen ECOFF-Grenzwertes von 69% auf 38% verändern und damit dem Anteil Erythromycin-resistenter *C. jejuni* in diesem Zeitraum (39%) entsprechen.

Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten *Campylobacter*-Stämme war mehrfachresistent (Abb. 4.2.5.1). Unter den im Jahr 2014 untersuchten Isolaten waren 68% der *C.-jejuni*- und 96% der *C.-coli*-Isolate resistent gegenüber mindestens drei Antibiotika, einzelne *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Stämme waren resistent gegenüber allen getesteten Substanzen. Zunehmend häufiger waren die Kombinationen von Ciprofloxacin- mit Erythromycin-Resistenz, von Ciprofloxacin- mit Gentamicin-Resistenz sowie von Erythromycin- mit Gentamicin-Resistenz, aber auch die Resistenz gegenüber allen dreien dieser gegebenenfalls therapierelevanten Antibiotika bei beiden Spezies zu beobachten (Abb. 4.2.5.2).

Trends der Resistenzentwicklung

Aussagen über Trends der Resistenzentwicklung bei *Campylobacter* spp. können wegen des relativ kurzen Zeitraumes der Überwachung und angesichts der relativ geringen Anzahl von untersuchten Stämmen nur sehr zurückhaltend sein. Der Anteil Ciprofloxacin-resistenter Isolate beider Spezies von etwa 25% in 2005 scheint sich bei einer Steigerung auf etwa 50% im Zeitraum 2012–2014 eingependelt zu haben (Tab. 4.2.5.1). Auch die

Resistenzquote für Ampicillin hat sich von etwa 30% in 2005 auf etwa 90% in 2014 erhöht. Auffallend ist eine deutliche Erhöhung der Resistenzquoten für Erythromycin sowie für Gentamicin sowohl bei *C. coli* als auch bei *C. jejuni* im Zeitraum 2012–2014 gegenüber den vorherigen Vergleichszeiträumen. Während im Jahr 2012 die entsprechenden Resistenzquoten noch auf einem etwa den vorherigen Vergleichszeiträumen entsprechenden Niveau lagen, war über das Jahr 2013 ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, der im Jahr 2014 Quoten bei der Erythromycin-Resistenz von 70% für *C. jejuni* bzw. 82% für *C. coli* und bei der Gentamicin-Resistenz von 38% für *C. jejuni* bzw. 86% für *C. coli* erreichte. Diese Veränderung spiegelt sich auch deutlich wider in der steigenden Anzahl von Isolaten beider *Campylobacter*-Spezies mit Kombinationen von Ciprofloxacin- und Erythromycin-Resistenz, von Ciprofloxacin- und Gentamicin-Resistenz sowie von Erythromycin- und Gentamicin-Resistenz, aber auch mit kombinierter Resistenz gegenüber allen dreien dieser gegebenenfalls therapierelevanten Antibiotika (siehe Abb. 4.2.5.2). Diese Darstellung zeigt auch, dass bei Anwendung der ECOFF-Werte anstelle der in Tabelle 4.2.5.1 angegebenen NRZ-Grenzwerte sich zwar kleinere Unterschiede in den absoluten Werten ergeben, aber ein grundsätzlich gleicher Trend erkennbar ist.

Fazit

Inwieweit die hier beschriebene Resistenzlage bei *Campylobacter*-Isolaten, die überwiegend aus einer mehrere aneinander grenzenden Bundesländer überlappenden Großregion stammten, die Situation in Deutschland widerspiegelt, bleibt offen. Regionale Unterschiede, zum Beispiel zwischen ländlichen Regionen mit Massentierhaltung und Großstädten, sind nicht auszuschließen. Die Auswertung der Daten aus einer weitgehend gleichbleibenden Population kontinuierlich über einen Zeitraum von nunmehr neun Jahren erlaubt es aber doch, zumindest ausschnittsweise Trends zu beurteilen.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass heute bei nahezu allen *Campylobacter*-ssp.-Stämmen mit einer Resistenz gegenüber Ampicillin zu rechnen ist und dass jeweils über 50% der *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Isolate Ciprofloxacin-resistent sind. Bei beiden Spezies ist zunehmend Mehrfachresistenz zu beobachten (Abb. 4.2.5.1), insbesondere zunehmend auch die Kombination von Resistenzen

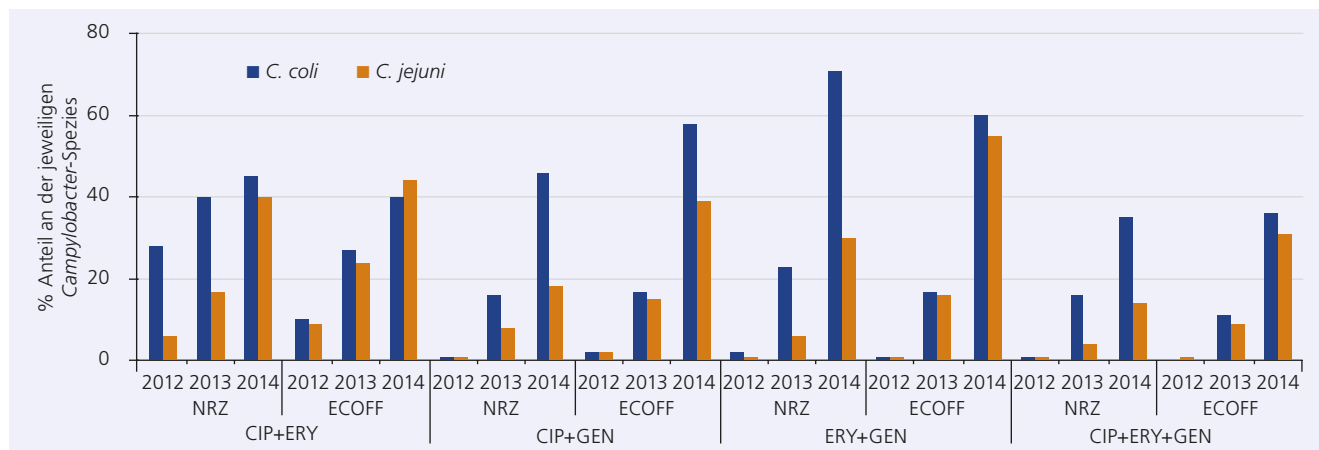


Abb. 4.2.5.2: Häufigkeit der Kombinationen von Ciprofloxacin (CIP)-, Erythromycin (ERY)- bzw. Gentamicin (GEN)-Resistenz bei den im Zeitraum 2012–2014 untersuchten *C.-jejuni*- (n=464) bzw. *C.-coli*- (n=235) Stämmen (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

NRZ: basierend auf den am NRZ verwendeten Grenzwerten (Tab. 4.2.5.1), ECOFF: basierend auf den „epidemiological cut-off“-Werten des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) <http://mic.eucast.org/Eucast2/> für *C. coli*: CIP WT kleiner/gleich 0,5 mg/l, ERY WT kleiner/gleich 8 mg/l, GEN kleiner/gleich 2 mg/l und für *C. jejuni*: CIP WT kleiner/gleich 0,5 mg/l, ERY WT kleiner/gleich 4 mg/l, GEN kleiner/gleich 2 mg/l

gegen die gegebenenfalls therapeutisch relevanten Fluorchinolone, Makrolide und Aminoglycoside (Abb. 4.2.5.2). Inwieweit sich der 2013 begonnene rapide Anstieg der Resistenzquoten für Erythromycin und Gentamicin bei beiden *Campylobacter*-Spezies fortsetzt und welche Ursachen es dafür geben könnte, bleibt durch möglichst erweiterte zukünftige Untersuchungen zu klären.

Die Definition bzw. Vereinheitlichung von Grenzwerten für die Resistenzbestimmung bei *Campylobacter* spp. ist generell und nicht nur für therapierelevante Antibiotika wünschenswert.

Für die epidemiologische Überwachung der Resistenzlage, insbesondere die Vergleichbarkeit der Daten für klinische *Campylobacter*-Isolate mit der Situation bei Stämmen nicht klinischer Herkunft (Tier, Lebensmittel, Reservoir) bleibt die Ausarbeitung weiterer 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 Darmpathogene *Escherichia coli*

Die Spezies *Escherichia coli* ist ein normaler Bestandteil des physiologischen Darmmikrobioms. Neben kommensalen *E. coli* gibt es aber auch pathogene Varianten, die sich durch bestimmte unterschiedliche pathogenetische Ausstattungen mit spezifischen Virulenzdeterminanten auszeichnen. Unter den *E.-coli*-Pathovaren, die gastrointestinale Infektionen verursachen, sind Shigatoxin-bildende, enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) wegen möglicher lebensgefährlicher Komplikationen der Infektion von besonderer Bedeutung. Im Zeitraum von 1999 bis 2014 wurden im Nationalen Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* (NRZ) am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, insgesamt über 12.000 darmpathogene *E.-coli*-Isolate aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Dabei handelte es sich überwiegend um EHEC (jährlich zwischen 70% und 80% der untersuchten *E.-coli*-Stämme), die über 70 verschiedenen Serovaren zuzuordnen waren. Das Antibiogramm (MHK-Bestimmung im Mikro-Bouillon-Verdünnungstest) wird nicht therapieorientiert für klinische Zwecke ermittelt, sondern dient als epidemiologischer Marker von Erregerisolaten.

Resistenzsituation

Seit 1999 wurden jährlich konstant etwa 70% der *E.-coli*-Isolate aus klinischen Stühlen vollständig sensibel getestet, etwa 20% resistent gegen 1 oder 2 Antibiotika und etwa 10% mehrfach-resistent (gegenüber mindestens 3 Antibiotika). Die häufigsten Resistenzen (Tab. 4.2.6.1) betrafen Streptomycin (um 20%) und Tetracyclin (um 15%), gefolgt von den Amino- bzw. Ureidopenicillinen (10–17%). Etwa 75% der Mezlocillin-resistenten Stämme waren noch empfindlich gegenüber der Kombination von Mezlocillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Sulbactam. Auf etwa gleichbleibendem Niveau bewegten sich über die Jahre auch die Resistenzquoten für Chloramphenicol und Cotrimoxazol (um 10%). Seltener trat Resistenz gegenüber den Aminoglycosiden Kanamycin (unter 4%), Gentamicin (unter 2%) und Amikacin (unter 0,5%) auf. Die Resistenzquoten gegenüber Chinolonen und Cephalosporinen lagen bis einschließlich 2014 ebenfalls auf einem sehr niedrigen Niveau. Würde man für Ciprofloxacin statt

des in Tabelle 4.2.6.1 verwendeten NRZ-Grenzwertes den „epidemiological cut-off“ (ECOFF)-Wert WT kleiner/gleich 0,06 mg/l des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, <http://mic.eucast.org/Eucast2/>) verwenden, so ergäbe sich für den Zeitraum 2012–2014 eine Resistenzquote von 4,9%. Unter dieser Bedingung wären alle Nalidixinsäure-resistenten Stämme auch Ciprofloxacin-resistent, was zum Verlust der Unterscheidung von Stämmen, die lediglich resistent gegenüber Nalidixinsäure, aber nicht gegenüber Ciprofloxacin sind, und damit eines nützlichen epidemiologischen Markers führen würde.

Trends der Resistenzentwicklung

Für kein getestetes Antibiotikum lässt sich ein deutlicher Trend in Richtung Zunahme oder Abnahme der Resistenzquoten erkennen (Tab. 4.2.6.1). Eine Gegenüberstellung kumulierter Resistenzquoten für die Zeiträume 1999–2003, 2004–2008, 2009–2011 und 2012–2014 (Abb. 4.2.6.1) zeigt ein leichtes Auf und Ab bei der Häufigkeit von Chloramphenicol-Resistenz wie auch bei der Häufigkeit von Resistenzen gegenüber den Aminoglycosiden Kanamycin, Gentamicin und Amikacin, während die Werte für Cephalosporine, Chinolone und auch Cotrimoxazol stetig leicht zugenommen haben. Diese Veränderungen sind polyklonal bedingt, da sie sich relativ gleichmäßig auf *E.-coli*-Stämme aus über 70 verschiedenen Serovaren verteilen. Der Anteil resistenter Isolate – wesentlich bestimmt durch die fünf häufigsten EHEC-Serovare (Abb. 4.2.6.2) – blieb insgesamt über die Jahre konstant. Wiederholt traten *E.-coli*-Isolate auf, die gegenüber 10 und mehr der getesteten Antibiotika resistent waren, darunter auch vereinzelt Isolate mit Resistenz gegenüber den therapeutisch wichtigen Substanzgruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone (3MRGN). Im Jahr 2014 wurde erstmals auch die Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen (Meropenem) getestet. Alle untersuchten Isolate wiesen einen MHK-Wert von kleiner/gleich 0,06 mg/l – deutlich unterhalb des Grenzwertes $R > 2$ mg/l – auf.

Fazit

Die vergleichsweise moderate Resistenzsituation bei enteropathogenen *E. coli* aus Durchfallerkrankungen hat sich seit 1999

Tab. 4.2.6.1: Resistenzquoten von darmpathogenen *E. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen und andere Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode; 2002–2014)

Antibiotikum	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	2002–2004 n = 2982	2005–2007 n = 2161	2008–2011 n = 2647 *)	2012–2014 n = 2092
		% resistente Stämme			
Streptomycin	16	21	19	17	15
Tetracyclin	4	17	16	15	13
Ampicillin	8	12	12	17	13
Mezlocillin	16	10	11	11	10
Mezlocillin/Sulbactam	16	2	2	3	2,8
Chloramphenicol	8	14	5	10	6
Cotrimoxazol	16	8	10	10	10
Kanamycin	16	4	3	4	3
Gentamicin	4	1,1	1,1	1,3	1,6
Amikacin	16	0,2	0,2	<0,1	0,1
Nalidixinsäure	16	2,0	3,4	3,4	5
Ciprofloxacin	2	0,2	0,8	0,4	0,3
Cefotiam	4	0,4	1,2	2,4	2,5
Cefoxitin	16	0,3	0,5	0,5	0,4
Cefotaxim	8	0,2	1,1	1,4	2,0
Ceftazidim	16	0,1	0,7	0,6	0,6

*) Die Zahlen für 2011 wurden um die EHEC O104:H4-Ausbruchisolate bereinigt.

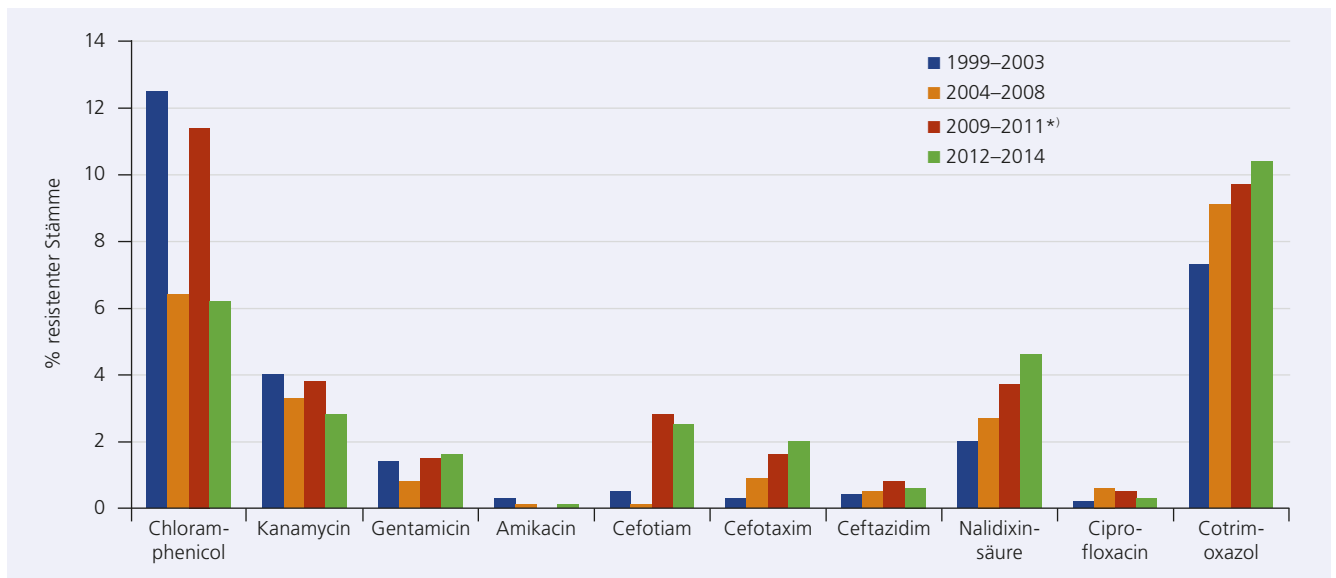


Abb. 4.2.6.1: Resistenzquoten für einige ausgewählte Antibiotika bei darmpathogenen *E. coli* vergleichend für die Zeiträume 1999–2003, 2004–2008, 2009–2011 und 2012–2014. (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

^{*)} Die Zahlen für 2011 wurden um die mehrfachresistenten EHEC O104:H4-Ausbruchisolate bereinigt.

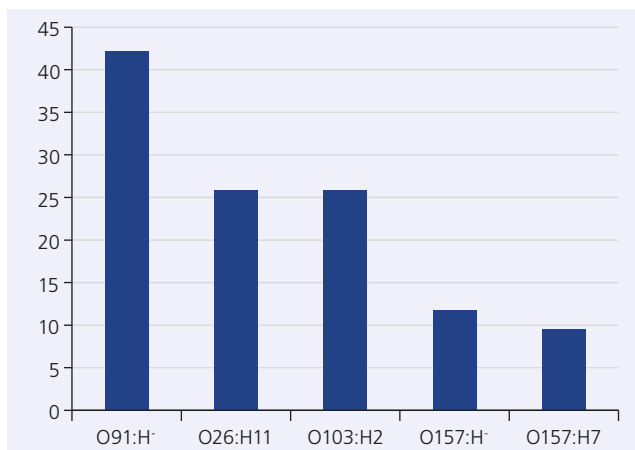


Abb. 4.2.6.2: Anteil nicht völlig sensibler EHEC-Isolate unter den 5 häufigsten EHEC-Serovaren der Jahre 2009 bis 2014 (Quelle: Nationales Referenzzentrum *Salmonellen* und andere *Enteritiserreger* am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode)

Getestete Substanzen siehe Tab. 4.2.6.1; Anzahl untersuchter Isolate: O91:H⁻ n=365, O26:H11 n=216, O103:H2 n=209, O157:H⁻ n=186, O157:H7 n=105

in unserem Untersuchungsmaterial nicht wesentlich verändert. Insbesondere gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen ist Resistenz weiterhin äußerst selten, kann jedoch kombiniert bei ein und demselben Stamm vorkommen. Eine antibiotische Behandlung von EHEC-Infektionen wird als problematisch diskutiert und wird in der Regel, zumindest während der akuten Durchfallphase der Erkrankung, nicht empfohlen. Jedoch zeigt die Resistenzsituation, dass auch diese Erreger in ihrem Reservoir dem ökologischen Prozess der Selektion antibiotikaresistenter Stämme ausgesetzt sind.

► E. Tietze, A. Fruth
Reviewer: M. Kist

5 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere

5.1 Rind

5.1.1 Infektionen des Respirationstraktes

Die beiden eng verwandten Spezies *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* besiedeln natürlicherweise die Schleimhäute der oberen Atemwege von gesunden Rindern. Gleichzeitig werden sie sowohl bei Kälbern als auch bei adulten Rindern als die häufigsten bakteriellen Infektionserreger bei Erkrankungen des Respirationstraktes diagnostiziert. Beide Erreger spielen, gemeinsam mit vielfältigen anderen Faktoren belebter und unbelebter Natur, eine wichtige Rolle im komplexen Infektionsgeschehen der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes sowie in vielen anderen, ökonomisch verlustreichen, respiratorischen Infektionsgeschehen.

5.1.1.1 *Pasteurella multocida*

Insgesamt wurden in die GERM-Vet-Studie 2013 48 *Pasteurella multocida*-Isolate einbezogen; es stammten 41 Isolate vom Rind, 7 vom Jungrind bzw. Kalb.

Die Auswertung der ermittelten MHK-Werte erfolgte für alle Produktionsstufen gemeinsam, da sich diese in der Höhe ihrer Resistenzraten kaum voneinander unterscheiden.

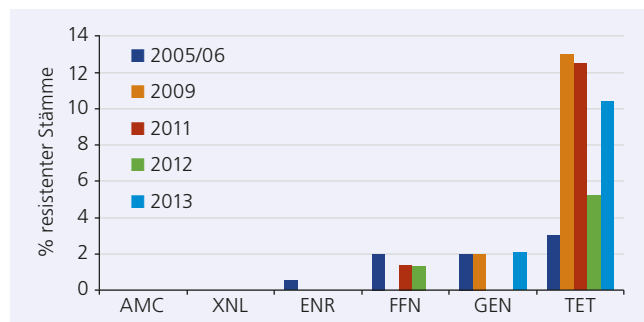


Abb. 5.1.1.1.1: Resistenzraten von *P. multocida* vom Rind, Deutschland 2005–2013 (2005/2006 n=188; 2009 n=68; 2011 n=73, 2012 n=77, 2013 n=48)

Das Resistenzniveau lag bei fast allen untersuchten antibakteriellen Wirkstoffen im Bereich von unter 10%. Für die Mehrzahl der untersuchten Wirkstoffe wurden in der Studie 2013 keine resistenten Isolate gefunden (Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Enrofloxacin und Florfenicol), wohingegen im Vorjahr noch ein Florfenicol-resistentes Isolat detektiert worden war. Gegenüber Tetracyclin wurde im Jahr 2013 eine Resistenzrate von 10,4% bestimmt (Abb. 5.1.1.1.1).

Die übrigen Wirkstoffe, für die keine Bewertung nach CLSI-Grenzwerten erfolgen konnte, sind in Tab. 5.1.1.1.1 aufgeführt. Die Mehrzahl der ermittelten MHK₉₀-Werte lag gleichbleibend in den unteren Testbereichen. Ausnahmen waren Tilmicosin mit einem MHK₉₀-Wert von 16 mg/l in 2013 sowie Cotrimoxazol, das einen Anstieg des MHK₉₀-Wertes von 0,25 auf 2 mg/l aufwies.

Tab. 5.1.1.1.1: Rind – MHK₉₀-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)				
	2005/2006	2009	2011	2012	2013
Ampicillin	0,25	0,5	1	0,25	0,25
Cefoperazon	0,06	0,06	0,06	0,015	0,06
Cefotaxim	–	0,015	0,015	0,015	0,015
Cefquinom	0,06	0,06	0,06	0,015	0,06
Colistin	4	4	4	2	4
Penicillin	0,25	0,25	0,5	0,5	0,25
Tilmicosin	0,25	8	8	8	16
Cotrimoxazol	0,12	0,25	0,25	0,25	2

Fazit

Alle Isolate aus den unterschiedlichen Produktionsstufen zeigten insgesamt ein niedriges Resistenzniveau. Lediglich für Tetracyclin sind Resistenzraten von ca. 10% zu erwarten. Insbesondere der Wirkstoff Florfenicol muss weiterhin sorgfältig beobachtet werden; er ist exklusiv seit Mitte der 90er-Jahre in der Veterinärmedizin zur Behandlung von respiratorischen Erkrankungen zugelassen. Seither wurde in verschiedenen Ländern von einzelnen Funden resistenter Isolate berichtet, wobei Europa bisher nur selten betroffen war. In den GERM-Vet-Studien der vergangenen Jahre wurden bisher vereinzelt resistente Isolate detektiert.

► H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.1.1.2 *Mannheimia haemolytica*

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet-Studie 2013 wurden 63 Isolate der Spezies *Mannheimia haemolytica* untersucht; diese stammten vom Rind aus den Produktionsstufen Kalb, Jungrind und adultes Rind.

Für viele Wirkstoffe, für die ein CLSI-Grenzwert zur Bewertung vorhanden war, wurden in dieser Studie keine resistenten Isolate gefunden. Die Ausnahme hiervon waren Tetracyclin mit 14,1% und Penicillin mit 12,7% resistenten Isolaten (Abb. 5.1.1.2.1). Es zeigte sich ein Isolat gegenüber Florfenicol resistent (Resistenzrate 1,7%). Beim Wirkstoff Enrofloxacin fand sich zwar per Definitionem kein resistentes Isolat, jedoch wurden im Studienjahr 2012 12% und im Studienjahr 2013 19% der Isolate als intermediär resistent eingestuft. Auch die MHK₉₀-Werte für Nalidixinsäure lagen mit 128 mg/l im hohen Bereich.

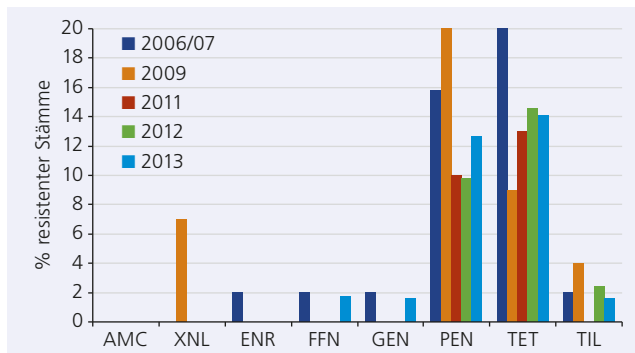


Abb. 5.1.1.2.1: Resistenzraten von *M. haemolytica* vom Rind, Deutschland 2006–2013 (2006/2007 n=55; 2009 n=45; 2011 n=33, 2012 n=41, 2013 n=63)

Die übrigen, nicht nach CLSI-Kriterien zu bewertenden Wirkstoffe sind in Tab. 5.1.1.2.1 aufgeführt. Die MHK₉₀-Daten dieser Wirkstoffe blieben weitgehend unverändert; dies trifft insbesondere auch für die MHK₉₀-Werte der neueren Cephalosporine zu.

Tab. 5.1.1.2.1: Rind – MHK₉₀-Werte von *M. haemolytica* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)				
	2006/2007	2009	2011	2012	2013
Ampicillin	> 64	16	0,5	0,25	0,25
Cefoperazon	0,25	0,25	0,25	0,06	0,06
Cefotaxim	0,015	0,06	0,015	0,015	0,015
Cefquinom	0,06	0,12	0,06	0,03	0,03
Colistin	0,25	0,5	1	0,5	1
Cotrimoxazol	0,25	0,12	0,12	0,25	0,25

Fazit

Insgesamt gesehen sind bei *M. haemolytica* keine nennenswerten Resistenzraten zu erwarten. Gegenüber Tetracyclin ist mit einer Resistenzrate von ca. 14% zu rechnen. Gegenüber den meisten Wirkstoffen wurde jedoch kein resistentes Isolat gefunden. Eine weitere Beobachtung der Resistenzsituation ist jedoch grundsätzlich unerlässlich, um frühzeitig eine sich verschlechternde Empfindlichkeitslage erkennen zu können. Für den Wirkstoff Florfenicol gilt Gleiches wie für *P. multocida*.

➤ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.1.2 Mastitis

Die Mastitis des Milchrindes gehört wirtschaftlich gesehen zu den verlustreichsten Erkrankungen im Bereich der Rinderhaltung. Es entstehen finanzielle Verluste durch verminderte Milchleistung auf der einen Seite und Produktionsausfälle bei der Milchverarbeitung auf der anderen Seite. Diese Erkrankung hat durch die Milchproduktion und den möglichen direkten Eintrag in die Nahrungskette eine besondere Bedeutung für die menschliche Gesundheit. In aller Regel sind Mastitiden vom Wesen her Faktorenkrankheiten, die zwar bakteriell verursacht werden, zusätzlich aber stark von Stall-, Fütterungs- und Gesundheitsmanagement beeinflusst sind. Die am häufigsten isolierten Erreger sind *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. und *Escherichia coli*.

5.1.2.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus zählt zu den häufigsten Erregern von Mastitiden des Rindes. Der Hauptübertragungsweg ist der Melkvorgang, daneben spielen auch die Übertragung durch Insekten und der direkte Kontakt mit infizierten Kühen eine Rolle. In der Folge entwickeln sich neben der subklinischen Verlaufsform akute katarrhalische, nekrotisierende, chronisch-abszedierende oder granulomatöse Mastitiden.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet-Studie 2013 wurden die MHK-Werte von 205 *S.-aureus*-Isolaten von Milchrindern mit einer Mastitis bestimmt. Es konnte insgesamt ein geringes Resistenzniveau festgestellt werden. Gegenüber Ampicillin und Penicillin (jeweils 16,1%) wurden die höchsten Resistenzraten ermittelt (Abb. 5.1.2.1.1). Bei allen anderen getesteten Wirkstoffen wurden Resistenzraten von deutlich unter 10% bzw. niedrige MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte bestimmt (Tab. 5.1.2.1.1). Eine Rate von 5,9% wurde für Oxacillin-Resistenz ermittelt; damit lag die MRSA-Rate zwar niedrig, zeigte aber insgesamt seit den ersten Funden von MRSA-positiven Isolaten im Studienjahr 2008 eine leicht ansteigende Tendenz (Abb. 5.1.2.1.2).

Tab. 5.1.2.1.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *S. aureus* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)				
	2002/2003	2004/2005	2009	2011	2013
Cefoperazon	2	2	2	1	2
Cefotaxim	n.g.	n.g.	2	2	4
Cefquinom	n.g.	0,5	1	1	1
Clindamycin	n.g.	0,12	0,25	0,25	0,25
Enrofloxacin	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Tylosin	n.g.	0,5	1	2	2

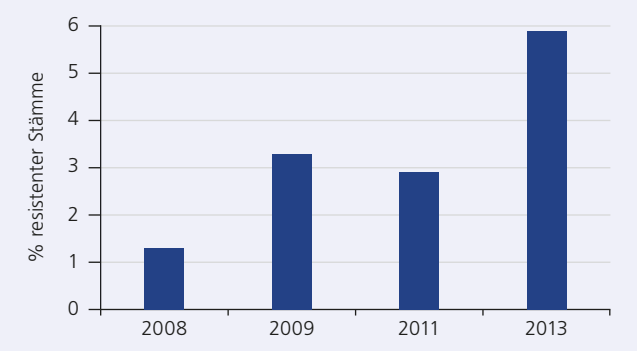


Abb. 5.1.2.1.2: MRSA-Raten beim Milchrind, Deutschland 2008 bis 2013

Fazit

S. aureus aus klinischen Mastitisfällen zeigte sich hochempfindlich gegenüber der Mehrzahl der getesteten Wirkstoffe, insbesondere auch gegenüber allen geprüften Cephalosporinen. Über die Studienjahre hinweg konnte ein Schwanken der Resistenzraten für Ampicillin und Penicillin G beobachtet werden, insgesamt zeigten sich jedoch kaum nennenswerte Veränderungen. Bemerkenswert sind diese stabilen Werte insofern, als zur intramammären Therapie insbesondere Penicilline (Kapitel 3) mengenmäßig sehr häufig eingesetzt werden. Die MRSA-Rate lag ebenfalls in etwa gleichbleibend bei ca. 6%, wobei mit dem Studienjahr 2008 die ersten MRSA bei klinischen Mastitiden aufgetreten sind.

➤ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

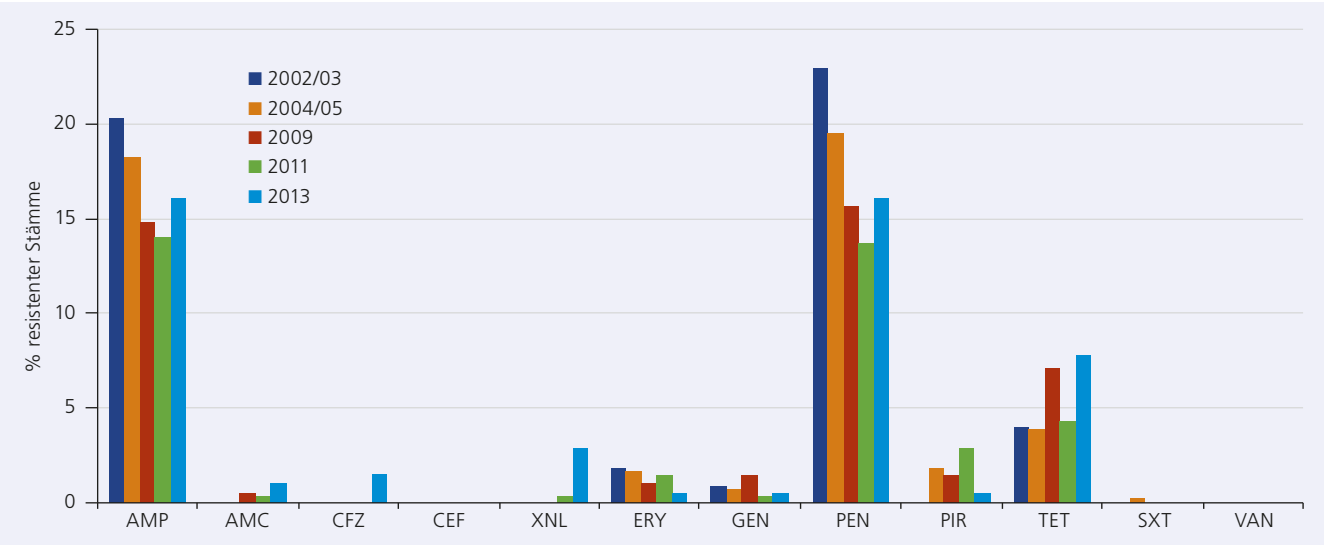


Abb. 5.1.2.1.1: Resistenzraten von *S. aureus* vom Milchrind; Deutschland 2002–2013 (2002/2003 n=227; 2004/2005 n=411; 2009 n=201; 2011 n=350; 2013 n=205)

5.1.2.2 *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 Potenzial auf, Antibiotikaresistenzen auf andere Spezies zu übertragen.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet-Studie 2013 wurden 29 *Enterococcus-faecium*-Isolate und 23 *Enterococcus-faecalis*-Isolate untersucht. Gegenüber einigen Wirkstoffen wurden Resistenzraten von über 10% festgestellt (Abb. 5.1.2.2.1 und 5.1.2.2.2), die MHK₉₀-Werte waren ebenfalls häufig erhöht (Tab. 5.1.2.2.1). Erwartungsgemäß betrifft dies vor allem Cephalosporine (Daten nicht gezeigt) und Lincosamide, da *Enterococcus* spp. eine intrinsische Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen aufweisen.

E. faecalis

Kein resistentes Isolat wurde gegenüber den Wirkstoffen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Penicillin, Ciprofloxacin und Vancomycin detektiert. Resistenzraten von deutlich über 10% wurden hingegen für Erythromycin (26,1%) und Gentamicin (60,9%) ermittelt. Wie auch in den Studienjahren 2006/2007 und 2010 wurde in der Studie 2013 ein Isolat mit einer High-Level-Resistenz gegenüber Gentamicin gefunden. Die Resistenzrate für Gentamicin lag deutlich über derjenigen des Vorjahres und auch deutlich über derjenigen für klinische Isolate aus dem humanmedizinischen Bereich. Mit 30,4% zeigten sich ungewöhnlich viele Isolate intermediär resistent gegenüber Gentamicin. Beachtet

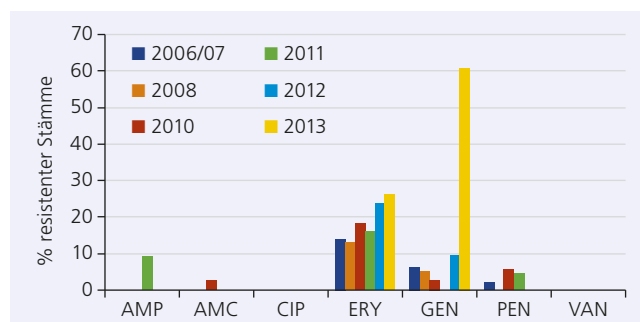


Abb. 5.1.2.2.1: Resistenzraten von *E. faecalis* vom Milchrind; Deutschland 2006–2013 (2006/2007 n=50; 2009 n=39; 2010 n=36; 2011 n=25; 2012 n=21; 2013 n=23)

werden muss zu dieser Spezies, dass hier nur wenige Isolate in die Untersuchung eingegangen sind.

E. faecium

Kein resistentes Isolat wurde gegenüber den Wirkstoffen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Vancomycin detektiert. Niedrige Resistenzraten wurden gegenüber Penicillin G und Erythromycin (jeweils 6,9%) ermittelt. Ähnlich wie bei *E. faecalis* zeigte sich bei *E. faecium* gegenüber Gentamicin die höchste Resistenzrate (17,2%) gefolgt von der Resistenzrate für Ciprofloxacin (13,8%). Insgesamt lag die Resistenzrate für Gentamicin jedoch im Vergleich deutlich niedriger als bei *E. faecalis*. Ähnlich hoch wie bei *E. faecalis* war jedoch die Rate für die intermediär resistenten Isolate gegenüber Gentamicin (41,4%).

Auch für die MHK₉₀-Werte lassen sich in der Studie 2013 Unterschiede zwischen *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten (Tab. 5.1.2.2.1 und 5.1.2.2.2) feststellen. Für die untersuchten Isolate waren die ermittelten Werte gegenüber den Makroliden für *E.-faecium*-Isolate etwas geringer als für *E. faecalis*. Die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin lagen für *E.-faecium*-Isolate bei 8 mg/l, bei Isolaten von *E. faecalis* ein bis drei Tierstufen darunter.

Fazit

Bislang konnten für *Enterococcus* spp. vom Milchrind keine Vancomycin-resistenten Isolate detektiert werden. Bei den Aminoglykosiden gab es in der Studie 2013, wie zuvor schon in den Studienjahren 2010 und 2006/2007, Hinweise auf Resistenzen im High-level-Bereich, was möglicherweise eine veränderte Resistenzlage ankündigt. Insbesondere die Resistenzraten für *E. faecium* bewegen sich deutlich unter denjenigen, die für

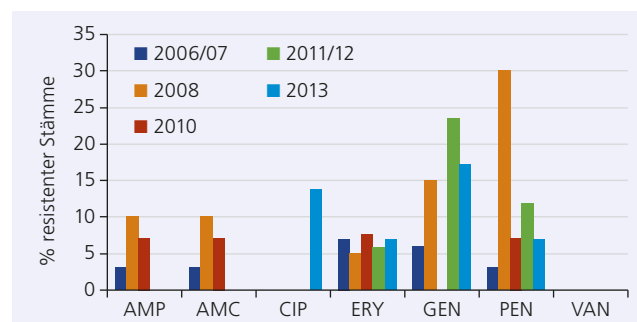


Abb. 5.1.2.2.2: Resistenzraten von *E. faecium* vom Milchrind; Deutschland 2006–2013 (2006/2007 n=30; 2009 n=20; 2011/2012 n=17; 2013 n=29)

Tab. 5.1.2.2.1: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *E. faecalis* für Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)					
	2006/2007	2008	2010	2011	2012	2013
Tetracyclin	128	128	128	128	128	128
Enrofloxacin	1	1	1	1	4	1
Tilmicosin	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
Cotrimoxazol	0,25	0,25	0,12	8	8	0,06

Tab. 5.1.2.2.2: Milchrind – MHK₉₀-Werte von *E. faecium* für Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)				
	2006/2007	2008	2010	2011/2012	2013
Tetracyclin	1	64	256	4	0,5
Enrofloxacin	8	8	8	8	8
Tilmicosin	16	16	16	16	16
Cotrimoxazol	0,5	1	0,12	0,12	0,5

den Humanbereich berichtet werden (Ampicillin, Erythromycin, Gentamicin und Ciprofloxacin). Zum Teil gilt das auch für die untersuchten *E.-faecalis*-Isolate (Erythromycin und Ciprofloxacin).

➤ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

5.1.2.3 *Escherichia coli*

Neben *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. gehören *Escherichia coli* zu den wichtigen Mastitiserregern beim Rind. Sie gelangen in der Regel aus der Umwelt oder aus anderen Infektionsherden des Rindes in das Euter und verursachen dort eine hochgradige akute Mastitis. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist ausgeprägt gestört und es kann zu Todesfällen durch Toxinschock kommen.

Seit dem Jahr 2002 untersucht das BVL *E.-coli*-Isolate vom Milch-rind mit dieser Indikation; in der Monitoringstudie 2012 waren es 323 Isolate.

Resistenzraten über 10% fanden sich für Ampicillin (17%) und Tetracyclin (10,5%) (Abb. 5.1.2.3.1). Deutlich unter 10% lagen die Resistenzraten für die Kombinationen Amoxicillin/Clavulansäure (2,5%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (7,4%) sowie für die Wirkstoffe Ceftiofur (8,7%) und Gentamicin (1,5%).

Der Vergleich der fünf Studienjahre zeigte sowohl bei den Resistenzraten als auch bei den MHK₉₀-Werten einen Anstieg bei den Cephalosporinen der neueren Generation von 0,12 mg/l auf 8 mg/l (Tab. 5.1.2.3.1). Bei Ceftiofur zeigte die Resistenzrate vom Studienjahr 2010 zum Studienjahr 2012 einen Anstieg von 3% auf fast 9%, wobei die Resistenzraten über 10 Jahre zuvor eine Höhe von 3% nicht überschritten hatten. Die MHK₉₀-Daten für das Fluorchinolon Enrofloxacin und die Indikatorsubstanz Nalidixinsäure liegen über den gesamten Zeitraum im niedrigen Bereich (0,06 mg/l bzw. 4 mg/l).

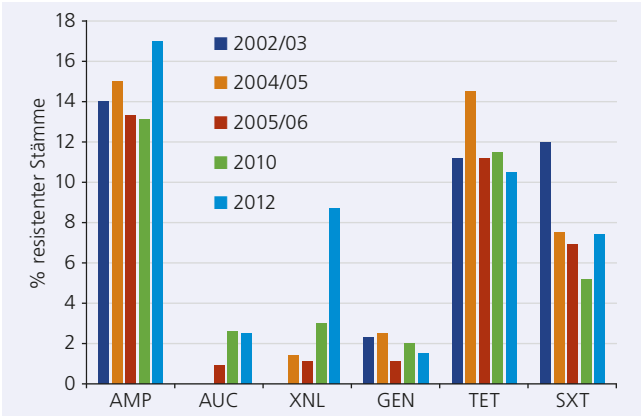


Abb. 5.1.2.3.1: Resistenzraten von *E. coli* beim Milch-rind, Deutschland 2002–2012 (2002/2003 n=258, 2004/2005 n=353; 2005/2006 n=534; 2010 n=305, 2012 n=323)

Fazit

Beim Vergleich der Resistenzraten der Mastitiserreger lagen die Resistenzraten bei *E. coli* etwas niedriger als bei *S. aureus*. Die Resistenzlage ist derzeit als noch günstig für *E. coli* vom Milch-rind mit einer Mastitis zu bezeichnen, es zeichnet sich aber bei den Cephalosporinen der neueren Generation, die auch zur intra-mammären Therapie zugelassen sind, eine Trendwende ab.

➤ H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

Tab. 5.1.2.3.1: Milch-rind – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)				
	2002/2003	2004/2005	2005/2006	2010	2012
Cefoperazon	0,5	2	1	0,5	16
Cefotaxim	0,06	1	0,12	0,12	8
Cefquinom	n.g.	0,12	0,06	0,12	8
Nalidixinsäure	4	4	4	4	4
Enrofloxacin	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06
Florfenicol	8	8	8	16	8

5.1.2.4 *Klebsiella* spp.

Neben *Escherichia coli* und Äskulin-positiven *Streptococcus* spp. gehören *Klebsiella* spp. zu den Umwelt-assoziierten Mastitisserregern beim Rind. Sie gelangen aus der Umgebung oder aus anderen Infektionsherden des Rindes in das Euter und verursachen dort sowohl hochgradig akute als auch subklinische Mastitiden. Das Allgemeinbefinden der Tiere kann ausgeprägt gestört sein, bis hin zu Todesfällen.

Trends der Resistenzentwicklung

Seit dem Studienjahr 2005/2006 werden in der GERM-Vet-Monitoringstudie in dieser Indikation jährlich *Klebsiella*-spp.-Isolate untersucht. Im Studienjahr 2013 waren es 39 Isolate.

Eine erwartungsgemäß hohe Resistenzrate bzw. ein hoher MHK₉₀-Wert wurde für Ampicillin bzw. Penicillin ermittelt, da *Klebsiella* spp. eine natürliche Resistenz gegenüber Aminopenicillinen und Benzylpenicillin besitzen. Die Resistenzrate gegenüber Tetracyclin lag bei 15,4%. Resistenzraten unter 10% wurden für den Wirkstoff Cephalothin (5,1%) ermittelt, bei Gentamicin und der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure wurde kein resistentes Isolat gefunden. Die MHK₉₀-Werte für die neueren Cephalosporine und Enrofloxacin lagen in gleichbleibend niedrigen Bereichen, sodass hier noch nicht mit einer verminderten Empfindlichkeit gerechnet werden muss (Tab. 5.1.2.4.1).

Der Vergleich zu den vorhergehenden GERM-Vet-Studien zeigte für die Resistenzraten einen uneinheitlichen Trend, wobei die Resistenzraten insgesamt im niedrigen Bereich lagen (bis auf wenige Ausnahmen jeweils unter 10%). Die neueren Cephalosporine sowie Enrofloxacin zeigten über die Jahre gesehen stabile MHK₉₀-Werte. Ein leichter Anstieg von 0,5 mg/l auf 1 mg/l war für Colistin zu verzeichnen (Tab. 5.1.2.4.1). Seit dem Studienjahr 2011 konnten vereinzelt ESBL-positive *Klebsiella*-spp.-Isolate detektiert werden (Abb. 5.1.2.4.2), die MHK₉₀-Daten für die einzelnen getesteten Cephalosporine lagen jedoch noch auf dem gleichen Niveau wie in den vorherigen Studienjahren.

Fazit

Beim Vergleich der Daten der Studienjahre zeigte sich, dass die Resistenzraten und MHK₉₀-Werte für *Klebsiella* spp. im günstigen

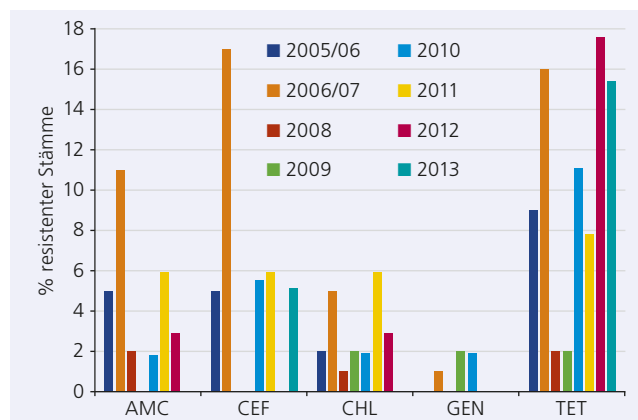


Abb. 5.1.2.4.1: Resistenzraten von *Klebsiella* spp. vom Milchrind; Deutschland 2005–2013 (2005/2006 n=141, 2006/2007 n=76; 2008 n=95, 2009 n=49; 2011 n=51, 2012 n=68, 2013 n=39)

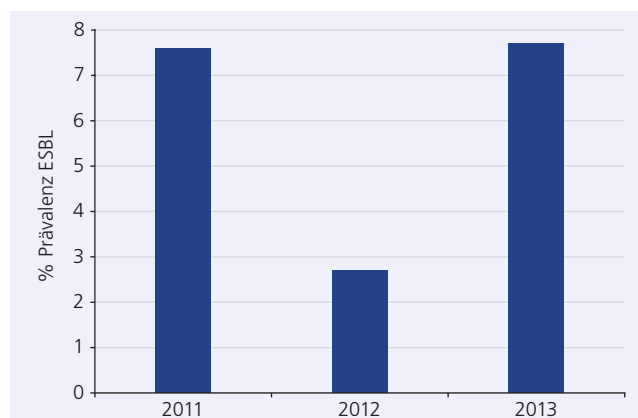


Abb. 5.1.2.4.2: Phänotypische ESBL-Bildner bei *Klebsiella* spp. vom Milchrind

Bereich lagen. 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 einordnen zu können. Zumindest die Bakterienisolate aus dem Kompartiment „Euter“ beim Milchrind zeigten noch deutlich günstigere Empfindlichkeitsdaten als die Isolate aus dem Humanbereich.

► H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

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

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)							
	2005/2006	2006/2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Cefoperazon	2	2	2	2	2	1	1	1
Cefotaxim	n.g.	0,25	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,12
Cefquinom	0,06	0,12	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1
Colistin	0,5	0,5	0,5	0,5	2	1	1	1
Enrofloxacin	0,06	0,12	0,06	0,12	0,12	0,06	0,06	0,06
Nalidixinsäure	4	4	4	4	4	4	4	4
Ciprofloxacin	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	0,06
Doxycyclin	4	16	4	4	4	4	16	32

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 Kümern 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 *Escherichia coli*

Trends der Resistenzentwicklung

Es liegen die Daten seit dem Jahr 2004 aus den GERM-Vet-Studien für *Escherichia coli*-Isolate von Kälbern mit einer „Enteritis“ vor. Im Jahr 2013 wurden 250 Isolate untersucht, 2012 287 Isolate und 2011 163 Isolate. Es konnte für sieben antibakterielle Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI-Vorschrift vorgenommen werden. Der Wirkstoff Ciprofloxacin, der nur für die Humanmedizin zugelassen ist, wurde im Studienjahr 2013 erstmals getestet und nach den EUCAST-Grenzwerten (klinische Grenzwerte Human) bewertet.

Wie auch in vorangegangenen Studienjahren zeigten sich in der Studie 2013 die höchsten Resistenzraten für Ampicillin (78%), Tetracyclin (74%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (56%, Abb. 5.1.3.1.1). Auch die hohe Rate von intermediär resistenten Isolaten (25%), die bei der Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure nachgewiesen wurde, deutet an, dass sich die Bakterienpopulation in Richtung des vermehrten Auftretens von Resistenzeigenschaften verschiebt.

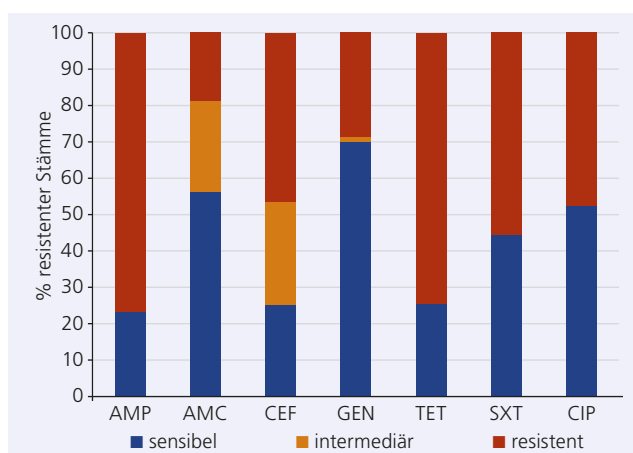


Abb. 5.1.3.1.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Kalb, Deutschland 2013 (n=250)

Für die getesteten Aminoglykoside ist eine reduzierte Wirksamkeit festzustellen: Für Gentamicin lag die Resistenzrate seit nunmehr zwei Jahren bei ca. 30%; der MHK_{90} -Wert für Apramycin lag im Jahr 2012 bei 8 mg/l, wobei im Studienjahr 2013 dieser Wirkstoff nicht getestet wurde (Abb. 5.1.3.1.2).

Auch für Enrofloxacin zeigte der durchgängig hohe MHK_{90} -Wert (> 16 mg/l) eine reduzierte Wirksamkeit an. Das Fluorchinolon Ciprofloxacin zeigt, beurteilt nach humanmedizinischen klinischen Grenzwerten (EUCAST), eine Resistenzrate von 48%. Weiterhin sind seit dem Studienjahr 2009 hohe MHK_{90} -Werte (Tab. 5.1.3.1.1) für einige Cephalosporine der neueren Generation zu verzeichnen: > 32 mg/l für Cefotaxim und Cefquinom sowie > 64 mg/l für Ceftiofur. Für diese Wirkstoffe lagen die MHK_{90} -Werte im Studienjahr 2006/2007 noch bei 1 mg/l (Cefotaxim), 8 mg/l (Cefquinom) und 2 mg/l (Ceftiofur).

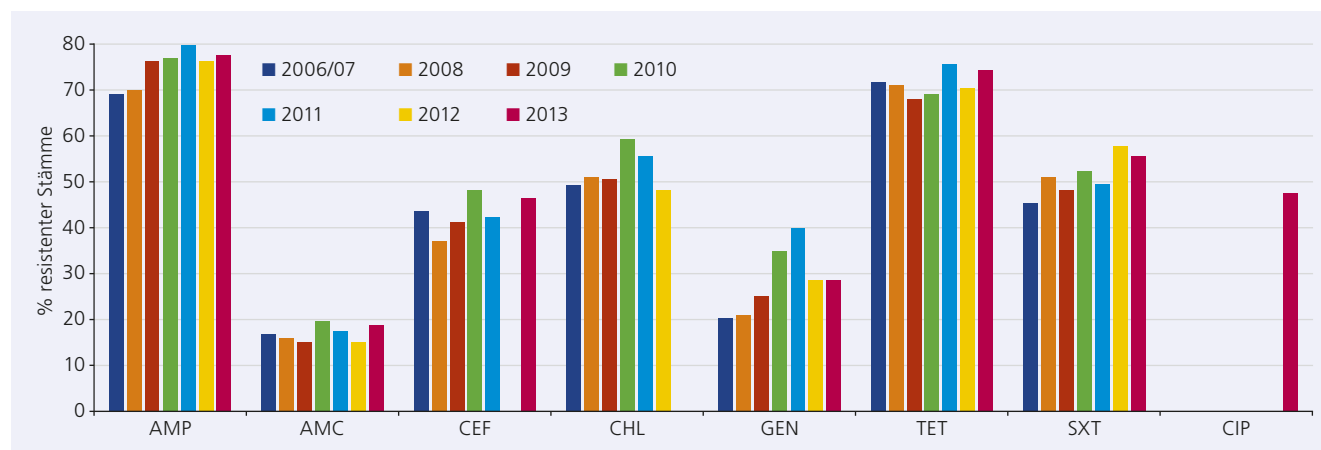


Abb. 5.1.3.1.2: Resistenzraten von *E. coli* vom Kalb, Deutschland 2008–2013 (2006/2007 n=154, 2008 n=166, 2009 n=160, 2010 n=140, 2011 n=161, 2012 n=287, (CEF nicht getestet), 2013 n=250; (CHL nicht getestet, CIP erstmals getestet)

Tab. 5.1.3.1.1: Kalb – MHK_{90} -Werte von *E. coli* für antibakterielle Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)						
	2006/2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Apramycin	16	> 32	8	8	> 128	8	n.g.
Cefoperazon	> 32	> 32	32	> 32	> 32	> 32	> 32
Cefotaxim	1	16	32	> 32	> 32	> 32	> 32
Cefquinom	8	16	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
Ceftiofur	2	64	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
Colistin	0,5	0,5	0,5	1	2	1	1
Enrofloxacin	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16	> 16
Nalidixinsäure	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128

Sowohl der Anstieg der MHK_{90} -Werte für Cefotaxim als auch die seit 2005 gestiegene Resistenzrate für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure (2005: 7%, 2010: 20%, 2013: 19%; mit bis zu 25% intermediären Isolaten) sind als Hinweise auf das vermehrte Auftreten von ESBL-bildenden *E. coli* zu werten. Dies zeigte sich auch in den Prävalenzdaten für ESBL-bildende *E. coli* beim Kalb seit 2006 von 7% auf 29% im Jahr 2013 (Abb. 5.1.3.1.3).

Fazit

Insgesamt sind für die *E.-coli*-Isolate von Kälbern mit Enteritis nach wie vor hohe Resistenzraten zu verzeichnen. Bei einigen Wirkstoffen ist im Verlauf der Jahre eine Zunahme der Resistenz bzw. Abnahme der Wirksamkeit festzustellen. Insbesondere hinsichtlich des Auftretens von ESBL-bildenden *E. coli* und der weiteren Wirksamkeit von Colistin muss die weitere Entwicklung genau beobachtet werden.

► H. Kaspar
Reviewer: A. Römer

Reserveantibiotika – ein feststehender Begriff?

Betrachtungen zum verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin

Einleitung

In diesem Beitrag wird kurz auf den Begriff „Reserveantibiotika“ und ihren Verbrauch in Human- und Veterinärmedizin eingegangen. Einige Zusammenhänge zwischen Antibiotikaeinsatz und Antibiotikaresistenzen werden diskutiert, um danach Denkanstöße zu allgemein gültigen Regeln für den verantwortungsvollen Einsatz aller Antibiotika zu geben, sowohl für die Human- als auch für die Veterinärmedizin. Für diese Betrachtungen gilt der Grundsatz, dass bakterielle Infektionen im Menschen, aber auch im Tier, jeweils mit dem nach wissenschaftlichen Kriterien am besten geeigneten Antibiotikum therapiert werden sollten.

Der Begriff „Reserveantibiotika“

Obwohl der Begriff „Reserveantibiotika“ häufig in den Medien verwendet wird, gibt es für diesen keine allgemeingültige Definition. Im Englischen findet sich der Begriff „antibiotics of last resort“, für den ebenfalls keine eindeutige Definition existiert. In Publikationen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO)^{1,2} wird allerdings eine Einteilung in Standard- und Reserveantibiotika für den ambulanten Einsatz in der Humanmedizin vorgenommen. Die Reserveantibiotika sollen nur eingesetzt werden, wenn Standardantibiotika nicht wirksam sind oder lebensgefährliche Erkrankungen vorliegen.¹ Standard- und Reserveantibiotika gemäß dieser Einteilung sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Auf internationaler Ebene wird in der Regel die WHO-AGISAR-Liste herangezogen, um die Bedeutung von Antibiotikaklassen für die Therapie bakterieller Infektionskrankheiten beim Menschen festzulegen.³ Die Einteilung der Antibiotikaklassen in die drei Kategorien *critically important antimicrobials*, *highly important antimicrobials* und *important antimicrobials* erfolgt gemäß zweier Kriterien, die nachfolgend sinngemäß übersetzt sind.

Tab. 1: Standard- und Reserveantibiotika in der ambulanten Therapie in Deutschland nach WIdO

Standardantibiotika	Reserveantibiotika
Tetracycline	Staphylokokken-Penicilline
Basispenicilline	Aminopenicilline + β -Lactamase-Inhibitoren
Folsäureantagonisten	Orale Cephalosporine
Nitroimidazole	Neuere Makrolide
Erythromycin und ältere Makrolide	Fluorchinolone
	Lincosamide
	Fusidinsäure
	Streptogramine

Kriterium 1: Das Antibiotikum ist die einzige oder gehört zu wenigen Alternativen, schwerwiegende bakterielle Erkrankungen des Menschen zu therapieren.

Kriterium 2: Das Antibiotikum wird zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt, die durch Organismen verursacht werden, die von nicht menschlichen Quellen auf den Menschen übertragen werden können oder durch Organismen, die Resistenzen von nicht menschlichen Quellen erworben haben. Antibiotika, die beide Kriterien erfüllen, werden als *critically important* bezeichnet, solche, für die eines der Kriterien zutrifft, als *highly important* und solche, für die beide Kriterien nicht anwendbar sind, als *important*. In der Kategorie der höchsten Wichtigkeit finden sich 15, in der zweiten Kategorie 13 und in der letzten Kategorie 4 Klassen. Im WHO-AGISAR-Dokument werden zudem beispielhaft Substanzen aus den verschiedenen Klassen aufgelistet, die ausschließlich in der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Einteilung von WHO-AGISAR.

Die *critically important antimicrobials* wurden von WHO-AGISAR auf Basis von drei Unterkriterien priorisiert.

Tab. 2: Einteilung der Bedeutung von Antibiotikaklassen für die Humanmedizin gemäß WHO-AGISAR-Liste 2012

Critically Important	Highly Important	Important
Aminoglykoside	Amdinopenicilline*	Aminozyklitole
Carbapeneme und andere Peneme*	Amphenicole	Zyklische Polypeptide
Cephalosporine der 3. und 4. Generation	Cephalosporine der 1. und 2. Generation	Nitrofurantoin*
Zyklische Ester (Fosfomycin)*	Lincosamide	Nitroimidazole
Fluor- und andere Chinolone	Anti-Staphylokokken-Penicilline	
Glycopeptide*	Pleuromutiline	
Glycylcycline*	Pseudomoninsäure A (Mupirocin)*	
Lipopeptide*	Riminofenazine*	
Makrolide und Ketolide	Steroidantibiotika	
Monobactame*	Streptogramine*	
Oxazolidinone*	Sulfonamide und Kombinationen mit DHFR-Inhibitoren	
Penicilline (natürliche, Aminopenicilline und Anti-Pseudomonas-Penicilline)	Sulfone*	
Polymyxine	Tetracycline	
Rifamycine*		
Ausschließlich zur Tuberkulosebekämpfung eingesetzte Klassen*		

* In Deutschland nicht in der Veterinärmedizin zugelassen (Ketolide ebenfalls nicht zugelassen)

Kriterium 1.1: Die Erkrankung, für die das Antibiotikum die einzige oder eine der wenigen Alternativen ist, betrifft eine hohe Zahl von Menschen.

Kriterium 1.2: Das Antibiotikum wird unabhängig von der Indikation häufig angewendet, denn dies kann zur Resistenzselektion führen.

Kriterium 2.1: Es gibt einen höheren Grad an Sicherheit, dass nicht menschliche Quellen für die Übertragung von Bakterien oder von Resistenzgenen auf den Menschen verantwortlich sind. Vier Klassen erfüllen alle drei Unterkriterien und haben somit für das Risikomanagement die höchste Priorität. Dies sind die Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Makrolide und Glycopeptide.

Für die Veterinärmedizin wurde von der OIE (World Organisation for Animal Health) eine entsprechende Einteilung in *veterinary critically important*, *veterinary highly important* und *veterinary important antimicrobials* für Antibiotika erstellt, die bei Lebensmitteln liefernden Tieren eingesetzt werden.⁴ Diese Liste wurde letztmalig im Mai 2015 überarbeitet und ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Ende 2014 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) auf Anfrage der Europäischen Kommission die *critically important antimicrobials* und einige *highly important antimicrobials* aus der WHO-Liste nach dem Risiko für den Menschen durch Resistenzselektion in der Veterinärmedizin eingeteilt.⁵ Drei Kategorien wurden aufgestellt, und zwar

Kategorie 1: in der Veterinärmedizin eingesetzte Klassen, für die das Risiko für die öffentliche Gesundheit als niedrig oder begrenzt angesehen wird.

Kategorie 2: in der Veterinärmedizin eingesetzte Klassen, für die das Risiko als höher angesehen wird.

Kategorie 3: Antibiotikaklassen, die nicht in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Für Kategorie 1 wird empfohlen, dass jeder nicht sachgerechte Einsatz unterbleiben soll. Behandlung von Tiergruppen soll so weit wie möglich eingeschränkt werden.

Für Kategorie 2 wird empfohlen, dass der Einsatz nur dann erfolgen soll, wenn es keine anderen wirksamen Alternativen gibt.

Substanzen der Kategorie 3 sind nicht in der Veterinärmedizin zugelassen, haben entsprechend keinen MRL (Maximum Residue Level, Rückstandshöchstwert) und sind daher nur in begründeten Ausnahmefällen bei nicht Lebensmittel liefernden Tieren einsatzfähig. Tabelle 4 fasst die Einteilung der EMA zusammen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen,

- dass es keine eindeutige Definition des Begriffs „Reserveantibiotika“ gibt und sich dieser spezifische Begriff in Deutschland auf eine Einteilung des WIdO bezieht,
- dass international die Einstufung der Wichtigkeit von Antibiotikaklassen für die menschliche Therapie nach WHO-AGISAR Anwendung findet,
- dass es eine entsprechende Einteilung für den Antibiotikaeinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren von der OIE gibt,

Tab. 3: Einteilung der Bedeutung von Antibiotikaklassen für die Veterinärmedizin gemäß OIE 2014

Veterinary Critically Important	Veterinary Highly Important	Veterinary Important
Aminoglykoside	Ansamyzine, Rifamyzine	Aminocoumarine
Amphenicole	k. A.	k. A.
Cephalosporine der 3. und 4. Generation	Cephalosporine der 1. und 2. Generation	Organische Arsenverbindungen
Makrolide	Ionophorantibiotika	Bicyclomyzine
Penicilline	Lincosamide	Fusidinsäure
	Zyklische Ester (Fosfomycin)	Orthosomyzine
Fluorchinolone	Pleuromutiline	Quinoxaline
Sulfonamide und Kombinationen mit Diaminopyrimidinen	Polypeptide inkl. zyklische Polypeptide	Streptogramine
Tetracycline	Chinolone der ersten Generation	Thiostreptone

k. A.: keine Angaben

Tab. 4: Einteilung von Antibiotikaklassen gemäß EMA/381884/2014⁵

Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3
Makrolide inkl. Ketolide	Fluorchinolone und Chinolone	Carbapeneme und andere Peneme
Penicilline: natürliche und Schmalspektrum	Cephalosporine der 3. und 4. Generation	Ceftarolin und Ceftobiprol
Polymyxine	Aminoglykoside*	Zyklische Ester (Fosfomycin)
Rifamyzine	Aminopenicilline und Kombinationen mit β -Lactamase-Inhibitoren*	Glycopeptide
Tetracycline		Glycylcycline
		Lipopeptide
		Monobactame
		Oxazolidinone
		Penicilline: Carboxypenicilline, Ureidopenicilline inkl. β -Lactamase-Inhibitoren
		Riminofenazine
		Sulfone
		Tuberkuloseantibiotika

* Risiken noch nicht abschließend bewertet und Kategorisierung noch zu überprüfen

- dass Aminoglykoside, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Makrolide, Penicilline und Fluorchinolone sowohl für die Human- als auch die Veterinärmedizin als *critically important* klassifiziert sind und
- dass insbesondere die modernen Klassen der *critically important antimicrobials* nicht für die Veterinärmedizin zugelassen sind (vgl. Tabelle 2).

Einsatz von Reserveantibiotika in der Human- und Veterinärmedizin

In Deutschland ist in der ambulanten Therapie von Infektionserkrankungen seit vielen Jahren ein Trend zum verstärkten Einsatz von sogenannten Reserveantibiotika (Tab. 1) zu verzeichnen. Waren 1991 noch ungefähr 11% aller Verordnungen Reserveantibiotika, so stieg ihr Anteil über 35% in 2004 auf 48% im Jahr 2010 an.⁶ Nach den neuesten Zahlen des WIdO zum Antibiotikaverbrauch im Jahr 2013, die an anderer Stelle in GERMAP 2015 ausführlich erläutert werden, hat sich der Anteil der Reserveantibiotika mittlerweile auf rund 52% erhöht. Der Anteil der nach WHO-AGISAR *critically important antimicrobials* der höchsten Priorität an den Verschreibungen beträgt rund 25%.

Die Abgabemengen von Antibiotika in der Veterinärmedizin für das Jahr 2013 wurden vom BVL veröffentlicht.⁷ Nach der WIdO-Definition der Reserveantibiotika (Tab. 1) fielen lediglich 3% der an Tierärzte abgegebenen Antibiotika unter diese Kategorie, und nur knapp 10% gehörten zu den vier Klassen der höchsten Wichtigkeit nach WHO-AGISAR. Von diesen 10% waren 89% Makrolide, 8% Chinolone und 3% Cephalosporine der 3. und 4. Generation. Hinweise auf einen geringeren Verbrauch von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation in der Veterinärmedizin ergeben sich auch aus den Daten des ersten gemeinsamen Berichts von ECDC, EFSA und EMA zum Antibiotikaverbrauch und zu Antibiotikaresistenzen bei Menschen und Lebensmittel liefernden Tieren.⁸ Ausgehend von standardisierten Patienten- bzw. Nutztierpopulationen war im Jahr 2012 in Deutschland der Verbrauch (in mg/kg geschätzter Biomasse) von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation im Menschen mehr als zweimal, der Verbrauch von Fluorchinolonen sogar mehr als fünfmal höher als in der Veterinärmedizin.

Die Ursachen, die zu einem hohen Antibiotikaeinsatz und einem steigenden Anteil der Verordnungen von Reserveantibiotika in der Humanmedizin führen, wurden von Schröder (2011)⁶ zusammengefasst. Es gibt einen großen Aufklärungs- und Schulungsbedarf bei Ärzten und Patienten. Bis zu 50% der Antibiotikaverordnungen sind demnach unangemessen, z.B. hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer. Ebenso großer Verbesserungsbedarf ist bei der kritischen Indikationsstellung vorhanden. Als Beispiel werden Atemwegsinfektionen angeführt, die zu 80% viralen Ursprungs sind und für die somit keine Antibiotikatherapie angezeigt ist, die aber trotzdem aufgrund von Wissensdefiziten bei Ärzten und Patienten, diagnostischer Unsicherheit und großer Erwartungshaltung hinsichtlich einer Arzneimittelverschreibung seitens der Patienten zu etwa 80% mit Antibiotika behandelt werden. Dieser unreflektierte Einsatz der Präparate ist in den vergangenen Jahren zunehmend in die Kritik geraten.

Selbstverständlich ist auch in der Veterinärmedizin der Antibiotikaeinsatz auf diagnostisch nachgewiesene bakterielle Infektionen

zu beschränken, die nach wissenschaftlichem Kenntnisstand nicht anders therapiert werden können. Keinesfalls darf Antibiotikaeinsatz zum Ausgleich von Mängeln bei Hygiene und Haltungsbedingungen herhalten.

In der Veterinärmedizin gelten in Deutschland seit 2001 umfangreiche Dokumentationspflichten hinsichtlich der Abgabe und Anwendung von Antibiotika im Nutztierbereich sowohl für Tierhalter (Bestandsbuch) als auch Tierärzte (Abgabe- und Anwendungsbeleg). Eine weitere Verbesserung der Erfassung und Kontrolle des Antibiotikaeinsatzes bei Lebensmittel liefernden Tieren wurde zum 1. Juli 2014 mit der Meldung von Antibiotikaverbrauchsdaten der Bestände an die zentrale HIT-Datenbank eingeführt. Ziel ist es, landwirtschaftliche Betriebe mit vergleichsweise hohem Verbrauch von Antibiotika zu identifizieren und Maßnahmen zur Verringerung des Antibiotikabedarfs in diesen Betrieben zu ergreifen.

Das generelle Ziel muss sein, sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eine intelligente Anwendungspraxis von Antibiotika zu etablieren, nach dem Grundsatz „So viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“.

Zusammenhänge zwischen Antibiotikaeinsatz und Antibiotikaresistenzen bei Menschen und Lebensmittel liefernden Tieren

Ein kürzlich erschienener Bericht von ECDC/EFSA/EMA⁸ bildet nicht nur die von den europäischen Mitgliedstaaten gemeldeten Antibiotikaverbrauchszahlen ab, sondern darüber hinaus werden Beziehungen zwischen Verbrauchsdaten von ausgewählten Antibiotika und Resistenzdaten von Indikatorbakterien hergestellt, die im gleichen Zeitraum im Rahmen des europäischen Antibiotika-Resistenz-Monitorings ermittelt wurden. Im Folgenden sind wesentliche Aussagen des Berichts wiedergegeben.

- Es gibt einen Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin und Resistenzen bei Bakterien vom Menschen.
- Es gibt einen Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinsatz in Lebensmittel liefernden Tieren und Resistenzen bei von diesen Tieren isolierten Bakterien.
- Dieser Zusammenhang gilt bei Lebensmittel liefernden Tieren in erster Linie für *E. coli*, aber auch für Salmonellen und *Campylobacter*.
- In der Humanmedizin wurden Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und entsprechenden bakteriellen Resistenzen im Menschen festgestellt.
- Sowohl für Cephalosporine als auch für Fluorchinolone gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren und Resistenzen bei *E. coli* vom Menschen.
- Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Einsatz von Fluorchinolonen im Nutztier und Resistenzen von humanen *E. coli* wird festgestellt, dass dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist, da nur ein kleiner Teil der resistenten *E. coli* tatsächlich vom Tier stammen könnte. Andere wichtige Quel-

len für diese resistenten Erreger sind Übertragung von Mensch zu Mensch, Reisen und der Verzehr von Fleischprodukten, die im Ausland hergestellt worden sind.

- Weitere Zusammenhänge zwischen Einsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren und Resistenzen beim Menschen wurden für Makrolide und *Campylobacter* sowie Tetracycline und *Salmonellen* und *Campylobacter* gefunden.
- Keine Zusammenhänge wurden festgestellt für den Einsatz von Fluorchinolonen bei Nutztieren und Resistenzen von *Salmonellen* und *Campylobacter* beim Menschen.
- Dies gilt ebenso für den Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation im Nutztier.
- Klonale Expansion resistenter Bakterien in Mensch und Tier kann ohne nachweisbaren Selektionsdruck durch Antibiotikaeinsatz erfolgen und somit Schlussfolgerungen über Zusammenhänge zwischen Antibiotikaeinsatz und Resistenzen stark beeinflussen.
- Der Antibiotikaeinsatz beim Menschen wird als wahrscheinlichste Ursache des Auftretens von Antibiotikaresistenzen in vom Menschen isolierten Bakterien angesehen.

Abschließend stellt der Bericht fest, dass die Epidemiologie von Antibiotikaresistenzen ein komplexes Geschehen ist, das durch zahlreiche Faktoren außer dem Einsatz von Antibiotika beeinflusst wird. Ferner wird empfohlen, die aufgezeigten Zusammenhänge mit Vorsicht zu interpretieren, da die zugrunde liegenden Daten nur schwer vergleichbar sind.

Da der Bericht von ECDC/EFSA/EMA⁸ keine klaren Zusammenhänge zwischen dem Antibiotikaeinsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren und Resistenzen von Indikatorbakterien beim Menschen aufzeigen konnte, sind nach Meinung des Autors einseitige Restriktionen des Antibiotikaeinsatzes in der Veterinärmedizin, ohne dass bisher das Risiko des Antibiotikaeinsatzes bei Tieren für die öffentliche Gesundheit und die Übertragungswege von Resistenzen zwischen Tier und Mensch sowie Mensch und Tier wissenschaftlich klar beschrieben werden können, nicht zielführend.

Empfehlung von allgemein gültigen Richtlinien des verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatzes in Human- und Veterinärmedizin

Antibiotika müssen, wie alle anderen Arzneimittel für Mensch und Tier, ein aufwendiges Zulassungsverfahren durchlaufen, um Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit wissenschaftlich nachzuweisen und diese Eigenschaften sowie ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von den Zulassungsbehörden bestätigt zu bekommen. Die allgemeinen Anforderungen an die Zulassung von veterinärmedizinischen Arzneimitteln sind in der Richtlinie 2001/82/EG⁹ (inkl. Ergänzungen) festgelegt. Darüber hinaus gibt es spezifische Leitlinien für Antibiotika. Diese sind EMA/CVMP/627/2001-FINAL¹⁰, deren Revision gerade in Vorbereitung ist (EMA/CVMP/261180/2012)¹¹, CVMP/VICH/644/2001¹², EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005¹³ und EMA/CVMP/344/99-FINAL-Rev.1¹⁴. Die Leitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale antibakterieller Produkte (EMA/

CVMP/SAGAM/383441/2005)¹³ hebt einleitend hervor, dass alle notwendigen Informationen enthalten sein müssen, um das Antibiotikum sicher und wirksam einsetzen und dabei das Risiko der Resistenzentwicklung auf ein Minimum eingrenzen zu können. Die Leitlinie CVMP/VICH/644/2001¹² beschreibt die Anforderungen an Studien, die der Charakterisierung potenzieller Resistenzen durch den Einsatz bei Lebensmittel liefernden Tieren dienen, und gemäß Leitlinie EMA/CVMP/627/2001-FINAL¹⁰ sind Resistenzraten, Kreuz- und Koresistenzen bei der Evaluierung der Wirksamkeit zu berücksichtigen. Somit stellt der Zulassungsprozess sicher, dass nur wirksame, sichere und im Hinblick auf Minimierung der Resistenzentwicklung geprüfte Substanzen zugelassen werden. Daraus folgt, dass Antibiotika, die gemäß der Packungsbeilage eingesetzt werden, kein unmittelbares Risiko darstellen und es keinen Anlass gibt, sie ohne wissenschaftlich fundierten Nachweis eines Risikos in ihrer Anwendung einzuschränken.

Für Antibiotika in der Veterinärmedizin wurden in Deutschland die Leitlinien der Bundestierärztekammer¹⁵ erarbeitet, in denen grundlegende Prinzipien des sorgfältigen Umgangs mit Antibiotika zusammengestellt sind. Auch in der Humanmedizin gibt es vielfältige Empfehlungen zum verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika bei verschiedenen Infektionserkrankungen, zum Beispiel die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹⁶. Um die Wirksamkeit von Antibiotika langfristig bei gleichzeitiger Minimierung der Resistenzselektion sicherzustellen, ist die Befolgung der in diesen Dokumenten aufgestellten und darüber hinaus gehender allgemein anerkannter Regeln des verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatzes in Human- und Veterinärmedizin unerlässlich.

Im Folgenden werden die Elemente dieser allgemeinen Richtlinien für verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz in der Human- und Veterinärmedizin kurz erläutert.

Verbesserte Ausbildung und Fortbildung

Um den unreflektierten und unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika in der Veterinär- und Humanmedizin zukünftig zu unterbinden, sind fundierte Aus- und Weiterbildung die wesentlichen Voraussetzungen. Zwar gibt es an den Universitäten zunehmend Vorlesungsinhalte, die sich mit dem Thema beschäftigen, und auch Wahlpflichtkurse, aber keine verpflichtenden Schwerpunktvorlesungen zu Antibiotikaeinsatz, Antibiotikaresistenzen und deren Vermeidung.

Um einen vergleichbaren und soliden Ausbildungsstand zu gewährleisten, sollten für Studierende der Veterinär- und Humanmedizin praxisnahe Vorlesungen zum verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika und zum Thema Antibiotikaresistenzen inklusive abschließender Prüfung verpflichtend werden. Abzudecken wären das Wirkspektrum und die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften aller zugelassenen Antibiotika, natürlich vorkommende Resistenzen, Kreuzresistenzen, Selektion und Eindämmung von Resistenzen, bakterielle Probenahme, Interpretation von Empfindlichkeitsprüfungen und die Prinzipien des verantwortungsvollen Einsatzes von Antibiotika. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, eine regelmäßige Fortbildungsverpflichtung mit entsprechenden Nachweisen zu diesen Themengebieten für Veterinär- und Humanmediziner einzuführen.

Nur so ließen sich die nachfolgend skizzierten, aber noch genauer zu definierenden allgemeinen Grundsätze zum verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz in der täglichen Praxis nachhaltig verankern.

Einsatz nur bei bakteriellen Infektionen

Offensichtlich findet nach wie vor viel zu häufig der Einsatz von Antibiotika bei viralen Erkrankungen wie z.B. Schnupfen statt.⁶ Ein Schwerpunkt der Ausbildung zukünftiger Studentengenerationen muss es daher sein, fachlich fundierte Listen mit Erkrankungen aufzustellen, bei denen Antibiotika überhaupt sinnvoll angewendet werden können. Ein solcher Therapieleitfaden für Antibiotika für Human- und Veterinärmedizin muss als Bestandteil des Studiums verpflichtend sein und in Prüfungen einbezogen werden.

Einsatz nur nach Diagnosestellung

Ebenso muss klar sein, dass Antibiotika nur nach Diagnose einer bakteriellen Erkrankung angewendet werden dürfen. Sowohl für Human- als auch Veterinärmedizin sollten klare differenzialdiagnostische Entscheidungsbäume erarbeitet werden, in denen auch der Schweregrad der jeweiligen Symptome als Kriterium für eine Behandlungsentscheidung herangezogen wird. Hierbei muss es auch einen eindeutigen Leitfaden geben, bei welcher Symptomatik bei primär viralen Infektionen mit einer behandlungswürdigen bakteriellen Sekundärinfektion zu rechnen ist.

Kein Einsatz bei Bagatellinfektionen

Es herrscht allgemeiner Konsens unter Wissenschaftlern, dass Antibiotika nicht bei Bagatellinfektionen eingesetzt werden sollen. Trotzdem wird häufig ein Antibiotikum zur Risikoabsicherung verschrieben. Dies gilt sowohl für die Human- als auch für die Veterinärmedizin. Auch das Gebiet der leichten Infektionen mit hohen Selbstheilungsraten würde über eindeutige Therapieleitfäden und differenzialdiagnostische Entscheidungsbäume abgedeckt und der Einsatz in solchen Indikationen stark reduziert.

Einsatz nur in den zugelassenen Indikationen

Ist die Diagnose gestellt und eine verantwortungsvolle Entscheidung über den Antibiotikaeinsatz getroffen, muss ein geeignetes Präparat ausgewählt werden. Hierbei muss der Grundsatz gelten, dass nur solche Antibiotika eingesetzt werden, die für die diagnostizierte Indikation und die beteiligten Bakterien zugelassen sind. Von diesem Grundsatz darf nur in begründeten Ausnahmefällen wie beim Vorliegen eines Therapienotstands abgewichen werden. Für die Veterinärmedizin sind die in Direktive 2001/82/EC⁹, Artikel 10 und 11, niedergelegten Vorschriften zur Therapie-Kaskade zu befolgen.

Kombinationen verschiedener zugelassener Präparate sollen nur in Ausnahmefällen und dann Anwendung finden, wenn ihr Nutzen durch einschlägige Publikationen wissenschaftlich eindeutig belegt ist.

Erkrankungsspezifische Empfindlichkeitsprüfungen

Vor einer antibiotischen Behandlung sollten, wann immer möglich, die ursächlichen bakteriellen Krankheitserreger isoliert

und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber den für die Behandlung in Frage kommenden Antibiotikaklassen geprüft werden. Die Therapieleitfäden für Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin sollten genau festlegen, bei welchen Erkrankungen abhängig vom Schweregrad und der Ansteckungsgefahr die Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt werden müssen. Hierfür sollten die Erkrankungen definiert werden, bei denen immer oder abhängig vom Schweregrad vor der Therapie ein Antibiogramm anzufer-tigen ist und solche, bei denen aufgrund einer akuten lebensbedrohlichen Situation oder hoher Ansteckungsgefahr sofort antibiotisch behandelt werden muss.

Bei Nutztieren werden häufig nach dem Auftreten von Krankheitssymptomen bei einzelnen Tieren metaphylaktische Gruppenbehandlungen durchgeführt, um ein Übergreifen von ansteckenden Infektionen auf weitere Tiere in der Herde zu verhindern. In vielen Fällen muss frühzeitig behandelt werden, um wirtschaftlichen Schaden abzuwenden. Probennahme von Einzeltieren für Empfindlichkeitstests ohne sofortigen Therapiebeginn sind dann wegen der damit verbundenen Verzögerungen nicht praktikabel und aus Tierschutzgründen fragwürdig. Deshalb ist es erforderlich, regelmäßige – z.B. vierteljährliche – Empfindlichkeitsuntersuchungen auf Bestandsebene durchzuführen, um ein stets aktuelles Empfindlichkeitsprofil der stallspezifischen Bakterienflora vorliegen zu haben und dadurch das Risiko falscher empirischer Antibiotikabehandlung zu minimieren. Diese Vorgehensweise sollte Bestandteil einer guten Veterinärpraxis werden.

Einsatz gemäß der Packungsbeilage

Die Packungsbeilage gibt den wissenschaftlich gesicherten Kenntnisstand zu Wirksamkeit und Sicherheit des antibiotischen Produktes wieder, der von den Zulassungsbehörden bestätigt wurde. Somit sollten die Vorschriften der Packungsbeilage strikt befolgt werden. Dies gilt insbesondere für die Anwendungsgebiete, Dosierung, Anwendungsweise, Behandlungsdauer, Warnhinweise und Gegenanzeigen. Nur in begründeten Ausnahmefällen darf im Sinne der Therapiekaskade von den Vorschriften abgewichen werden.

Auswahl des nach Datenlage besten Antibiotikums

In Kenntnis der Infektionskrankheit und der Empfindlichkeitslage der beteiligten bakteriellen Erreger sollte für die Indikation nach wissenschaftlicher Datenlage das am besten geeignete zugelassene Antibiotikum ausgewählt und eingesetzt werden. Um eine größtmögliche Vielfalt an Therapiealternativen aufrechtzuerhalten, sollten a priori keine Einschränkungen für einzelne Antibiotikaklassen gelten. Ist nach wissenschaftlicher Datenlage die am besten geeignete Antibiotikaklasse identifiziert, so sollte innerhalb der Klasse die Substanz zum Einsatz kommen, die im Hinblick auf Resistenzselektion und Wirksamkeit die besten Eigenschaften aufweist, die sogenannte "Best in Class"-Substanz. Sind mehrere Klassen von Antibiotika gleichermaßen gut geeignet, sollte der Grundsatz gelten, dass eine "weniger moderne" Klasse bevorzugt angewendet wird.

Regelmäßige Resistenzuntersuchungen

Eine wichtige Voraussetzung für die Auswahl des geeigneten Antibiotikums für die Therapie ist die Kenntnis der aktuellen Empfindlichkeitslage der relevanten bakteriellen Populationen,

sowohl auf Bestands- als auch auf regionaler oder nationaler Ebene. Für eine breite und gesicherte Datenlage wäre es daher wünschenswert, gemeinsame Resistenzmonitoringprogramme von Antibiotikaherstellern und staatlichen Institutionen auf den Weg zu bringen, die nach wissenschaftlich anerkannten und einheitlichen Versuchsvorschriften durchgeführt werden. Als Beispiel könnte die Zusammenarbeit vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) aus den Jahren 2004 bis 2006 genannt werden.¹⁷

Keine Zulassung ohne klinische Grenzwerte

Die Empfindlichkeitslage bakterieller Populationen kann nur auf der Grundlage von Grenzwerten bestimmt werden, die definieren, bei welchen minimalen Hemmkonzentrationen oder Hemmhofdurchmessern die Bakterien als empfindlich oder resistent gegenüber einem Antibiotikum eingestuft werden. Speziell in der Veterinärmedizin gibt es immer noch zahlreiche Substanzen, für die keine spezifischen klinischen Grenzwerte festgelegt worden sind. Daher ist es unerlässlich, die Etablierung solcher Grenzwerte nach anerkannten Vorschriften zur Voraussetzung für alle zukünftigen Zulassungen von Antibiotika zu machen.

Verstärkte Forschungsanstrengungen zur Epidemiologie von Antibiotikaresistenz

Ein Element des verantwortungsvollen und intelligenten Einsatzes von Antibiotika ist die Empfehlung zum therapeutischen Einsatz aufgrund gesicherter Daten zur Empfindlichkeitslage und zum Risikopotenzial einer Antibiotikaaanwendung. In den vergangenen Jahren und Jahrzehnten erschienen unzählige Publikationen zum Vorkommen von Antibiotikaresistenzen in Bakterien von Mensch und Tier, zur genetischen Basis dieser Resistenzen und zur Frequenz des Auftretens von Resistenzgenen. Unser Wissen über prozentuale Häufigkeiten von Resistenzen und Resistenzgenen ist mittlerweile sehr groß, allerdings bleibt es schwierig, dieses Wissen auf die Epidemiologie von Antibiotikaresistenzen zu übertragen, geschweige denn, sie in ihrer gesamten Komplexität zu verstehen. In diesem Zusammenhang seien zwei Veröffentlichungen von Sommer et al. (2009¹⁸, 2010¹⁹) genannt. Die Autoren untersuchten das menschliche Mikrobiom mit kulturunabhängigen funktional-metagenomischen Methoden und identifizierten eine Vielzahl neuer Resistenzgene in Darmflorabakterien, die bislang nicht in Kulturen pathogener Bakterien vom Menschen nachgewiesen werden konnten. Eine wichtige Schlussfolgerung der Autoren war, dass es offensichtlich Barrieren für den lateralen Transfer dieser Resistenzgene auf für den Menschen pathogene Bakterien gibt. Eine Möglichkeit, den Transfer von Resistenzgenen und seine Bedeutung für die Epidemiologie von Resistenzen besser verstehen zu lernen, wäre es, die Forschungsanstrengungen nicht mehr auf laborbasierte Studien mit Reinkulturen, sondern auf das tatsächliche Geschehen im Zielorganismus mit seinen komplexen Gemeinschaften bakterieller Populationen zu konzentrieren. Wenn dabei Human- und Veterinärmedizin in enger Zusammenarbeit vertiefte Kenntnisse zur Entstehung, Verbreitung und Persistenz von Antibiotikaresistenzen gewinnen, können gezielte Maßnahmen und allgemein gültige Grundsätze für den intelligenten Einsatz von Antibiotika abgeleitet und dadurch langfristig diese essenziellen Therapeutika für beide Gebiete erhalten werden.

Fazit

Eine einheitliche Definition der Begriffe „Reserveantibiotika“ oder „Antibiotics of last Resort“ gibt es weder in Deutschland noch international. Da jede Behandlung mit Antibiotika zur Selektion resistenter Bakterien führen kann, müssen alle Substanzen, inklusive der Reserveantibiotika, angemessen und verantwortungsvoll eingesetzt werden. Der vorliegende Beitrag gibt dafür einige Denkanstöße. Verstärkte gemeinsame Forschungsanstrengungen von Human- und Veterinärmedizin werden empfohlen, um die Epidemiologie von Antibiotikaresistenzen umfassend zu verstehen und geeignete Maßnahmen ableiten zu können.

► B. Stephan

Reviewer: S. Klee, J. Wallmann

- Schröder H, Nink K, Günther J, Kern WV. Antibiotika: Solange sie noch wirken... Revisited: 2001-2004. WIdO Wissenschaftliches Institut der AOK, 2005.
- Schröder H. Einsatz von Antibiotika in Deutschland. Vortrag MRE-Fachtagung am 27.09.2011.
- WHO (2012). Tackling foodborne antimicrobial resistance globally through integrated surveillance. Report of the 3rd meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, 14-17 June 2011, Oslo, Norway.
- OIE (2015). OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance. OIE (World Organisation for Animal Health).
- EMA (2014). Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA/381884/2014.
- Schröder H. Hände weg von der eisernen Reserve. Gesundheit und Gesellschaft 2011;14:21-6.
- BVL, Dritte Datenerhebung zur Antibiotikaabgabe in der Tiermedizin http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2014/2014_08_01_pi_Abgabemengen_korrigiert_29_08_2014.html.
- ECDC/EFSA/EMA (2015). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. ECDC/EFSA/EMA 636088/2013.
- Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
- EMA/CVMP/627/2001: Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances.
- Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances – Draft.
- CVMP/VICH/644/2001. VICH GL27. Guidance on the pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food-producing animals with respect to antimicrobial resistance.
- EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005. Revised guideline on the SPC for antimicrobial products.
- EMA/CVMP/344/99-FINAL-Rev.1. Conduct of efficacy studies for intramammary products for use in cattle.
- Bundestierärztekammer (BTK). Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. Überarbeitete Fassung (Stand Januar 2015). http://www.bundestierärztekammer.de/downloads/btk/leitlinien/Antibiotika-Leitlinien_01-2015.pdf.
- Infectious Diseases Society of America, IDSA Practice Guidelines. http://www.idsociety.org/Organ_System/.
- Schwarz S, Alesik E, Grobbel M, Lübke-Becker A, Wallmann J, Werckenthin C, et al. The BfT-GermVet monitoring program-aims and basics. Berl Münch Tierarztl Wochenschr. 2007 Sep-Oct;120(9-10):357-62.
- Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. Science 2009;325:1128-31.
- Sommer MOA, Church GM, Dantas G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. Virulence 2010;1:299-303.

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. In der Regel werden Atemwegserkrankungen durch ungünstige Haltungsbedingungen wie Zugluft, hohen Ammoniak- und Staubgehalt der Luft oder Temperaturschwankungen begünstigt. Auch andere immunsuppressive Faktoren wie Transport, Umstellung oder Rangordnungskämpfe sind im Zusammenhang mit Atemwegserkrankungen von Bedeutung.

Klinisch zeigen sich die Infektionen durch Symptome wie Husten, Niesen, vermehrte Sekretbildung und veränderte Atemfrequenz sowie Atemgeräusche. Außerdem kann eine Degeneration der Nasensecheidewand und der Nasenmuschel hervorgerufen werden. Bei therapeutischer Relevanz wurden die Daten nach Produktionsstufen getrennt ausgewertet.

5.2.1.1 *Pasteurella multocida*

Pasteurella multocida besiedelt als Kommensale die Schleimhäute der oberen Atemwege beim gesunden Schwein. Gleichzeitig ist dieser Erreger an multifaktoriellen Infektionsgeschehen sowie am Komplex der Rhinitis atrophicans beteiligt. Dementsprechend ist *P. multocida* einer der am häufigsten diagnostizierten bakteriellen Erreger bei Schweinen mit respiratorischer Krankheitssymptomatik.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der Studie 2013 wurden insgesamt 150 *P.-multocida*-Isolate aus den einzelnen Produktionsstufen des Schweines (Ferkel, Läufer, Mastschwein) auf ihre Empfindlichkeit untersucht. Die Spezieszugehörigkeit der Isolate wurde in einer spezifischen Multiplex-PCR bzw. mit MALDI-TOF bestätigt.

Das Resistenzniveau ist in allen drei Produktionsstufen als niedrig einzustufen. Mit Ausnahme von Tetracyclin mit einer Resistenzrate von 15% wurden Resistenzraten von unter 5% in allen Produktionsstufen gegenüber den geprüften Wirkstoffen festgestellt. Beim Vergleich der Produktionsstufen untereinander wurde für

Tetracyclin ein deutlicher Unterschied erkennbar. Für Isolate vom Ferkel betrug die zugehörige Resistenzrate für Tetracyclin 17%, beim Läufer 8% und beim Mastschwein 16%. Bei insgesamt sechs der geprüften Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure, Cefotiofur, Enrofloxacin, Florfenicol, Tilmicosin, Tulathromycin) zeigten die *P.-multocida*-Isolate vom Mastschwein keinerlei Empfindlichkeitseinschränkungen (ohne Abbildung).

Die MHK₉₀-Werte der getesteten Antibiotika waren in allen Produktionsstufen praktisch gleich (Tab. 5.2.1.1.1).

Tab. 5.2.1.1.1: Schwein – MHK₉₀-Werte von *P. multocida* für Wirkstoffe (Studie 2013), für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	Ferkel	Läufer	Mastschwein
Cefoperazon	0,06	0,06	0,06
Cefquinom	0,06	0,06	0,06
Colistin	8	8	8
Doxycyclin	0,5	0,5	1
Marbofloxacin	0,03	0,03	0,03
Nalidixinsäure	2	1	1
Neomycin	16	8	8
Penicillin	0,25	0,25	0,24
Spectinomycin	32	32	32
Tiamulin	32	32	32
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	16	8	16

Im Vergleich zu Ergebnissen aus vorherigen Studienjahren ist kein Anstieg, sondern ein geringer Rückgang der Resistenzraten zu beobachten.

Fazit

Die meisten der geprüften antimikrobiellen Wirkstoffe sind gegenüber *P. multocida* weiterhin gut wirksam. Insgesamt ist ein moderater Rückgang der Resistenzraten gegenüber den Ergebnissen der Vorjahre zu verzeichnen. In keiner Produktionsstufe waren in der Studie 2013 Resistenzraten (mit Ausnahme für Tetracyclin) von über 5% zu verzeichnen. Kritisch zu beurteilen ist der nach den Studien 2008 und 2010 erneute Fund eines gegenüber Florfenicol unempfindlichen Isolats. Um auch künftig Resistenzentwicklungen innerhalb der Produktionsstufen frühzeitig aufzeigen zu können, ist eine Auswertung der Daten in dieser hier gewählten Unterteilung notwendig.

➤ J. Wallmann
Reviewer: A.-K. Karaalp

5.2.1.2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) hervorgerufene Pleuropneumonie kann perakut, akut, chronisch oder subklinisch verlaufen, abhängig davon, ob im Bestand zusätzlicher Infektionsdruck durch andere bakterielle oder virale Erreger herrscht. Die Erkrankung mit APP tritt häufig zwischen der 9. und 16. Lebenswoche auf. APP kommt in zwei Biovarien vor und mittlerweile wurden 15 unterschiedlichen Serotypen diagnostiziert, von denen in Europa die Serotypen 1, 2, 3, 5, 6, 7 und 9 diagnostiziert wurden.

Trends in der Resistenzentwicklung

In der Studie 2013 wurden insgesamt 102 APP-Isolate aus den einzelnen Produktionsstufen des Schweines (Ferkel, Läufer, Mastschwein) auf ihre Empfindlichkeit untersucht. Es konnte für elf antibakterielle Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI-Vorschrift vorgenommen werden. Das untersuchte Kollektiv wurde nicht nach den einzelnen Produktionsstufen getrennt ausgewertet, da hierzu nicht genügend Isolate zur Verfügung standen.

Es zeigten sich Resistenzen gegenüber Tetracyclin (14%) und Sulfamethoxazol (12%) sowie zusätzlich ein bedeutender Anteil intermediär resistenter Isolate (22%) gegenüber Tetracyclin. Anders als erstmalig im Studienjahr 2011 wurden gegenüber Ceftiofur keine resistenten Isolate gefunden (Abb. 5.2.1.2.1).

Für die übrigen, für die Therapie von Atemwegsinfektionen beim Schwein wichtigen Wirkstoffe wie Amoxicillin/Clavulansäure,

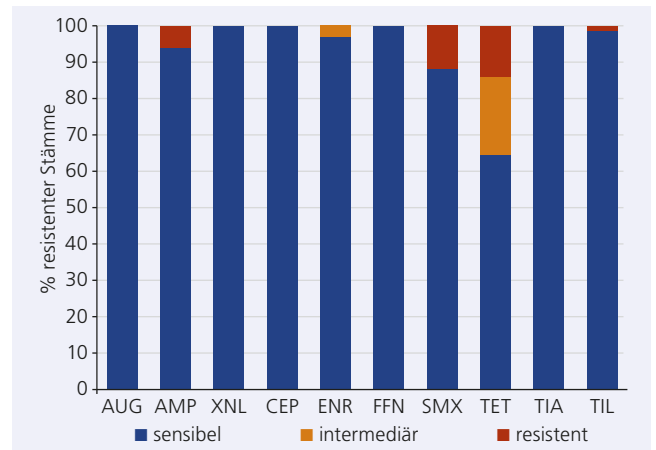


Abb. 5.2.1.2.1: Resistenzraten von APP vom Schwein, Deutschland 2013 (n=102)

Cefquinom, Enrofloxacin, Florfenicol und Penicillin G zeigten sich keine Resistenzen bzw. nur niedrige MHK_{90} -Werte, die auf eine gute Wirksamkeit schließen lassen (Tab. 5.2.1.2.1).

Fazit

Das Resistenzniveau für die meisten Wirkstoffe blieb über die Jahre fast unverändert auf niedrigem Niveau.

► J. Wallmann

Reviewer: A.-K. Karaalp

Tab. 5.2.1.2.1: Schwein – MHK_{90} -Werte von *A. pleuropneumoniae* für Wirkstoffe (Studien 2008–2013), für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Cefotaxim	0,015	0,015	0,015	0,25	0,015	0,015
Cefquinom	0,03	0,03	0,03	0,5	0,03	0,03
Doxycyclin	1	2	2	8	2	2
Enrofloxacin	0,12	0,12	0,06	0,06	0,06	0,06
Nalidixinsäure	4	4	4	4	4	4
Penicillin G	1	1	0,5	4	0,5	1
Spiramycin	64	64	64	64	64	64
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	0,12	0,25	0,12	0,12	0,12	0,12

5.2.1.3 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica verursacht Erkrankungen des Respirationstraktes bei fast allen Säugetieren. Auch beim Menschen sind Erkrankungen durch *B. bronchiseptica* beschrieben. Allerdings ist der Mensch im Gegensatz zu den hochempfänglichen Säugetieren wie Schweinen, Hunden und Meerschweinchen nur sehr wenig empfänglich. Die Übertragung des Erregers erfolgt vor allem durch direkten Kontakt als Tröpfcheninfektion. Beim Schwein reichen die Symptome von milder Rhinitis bis zu schwerer Pneumonie. *B. bronchiseptica* ist ein Wegbereiter für die Infektion mit anderen pathogenen Bakterien, z. B. toxischen *Pasteurella-multocida*-Stämmen. Bei Schlachttieren mit Pneumonie wird *B. bronchiseptica* als einer der drei häufigsten Erreger nachgewiesen.

Trends der Resistenzentwicklung

Im GERM-Vet-Monitoring wurden im Studienjahr 2012 insgesamt 90 *B. bronchiseptica*-Stämme aus Atemwegsinfektionen von Schweinen getestet. Hierbei zeigten sich hohe MHK-Werte gegenüber den meisten getesteten β -Lactamantibiotika. Eine differenzierte Auswertung getrennt nach Ferkeln, Läufern und Mastschweinen erfolgte nicht, da die Empfindlichkeitsergebnisse sehr ähnlich waren.

Generell ähnelten die in der Studie 2012 ermittelten MHK-Werteverteilungen denen aus den früheren Studienjahren. Es waren zwischen den einzelnen Studien kaum Unterschiede bei den MHK_{90} -Werten festzustellen (Tab. 5.2.1.3.1). Resistenzen gegenüber Florfenicol, Gentamicin oder Tetracyclin lagen im Bereich von unter 10%, wobei für Florfenicol ein Anteil von 88% intermediär empfindlicher Isolate berechnet wurde.

Tab. 5.2.1.3.1: Schwein – MHK_{90} -Werte von *B. bronchiseptica* für Wirkstoffe (Studien 2008–2012), für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK_{90} (mg/l)				
	2008	2009	2010	2011	2012
Cefotaxim	> 32	8	> 32	> 32	> 32
Cefquinom	32	32	32	32	32
Ceftiofur	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
Enrofloxacin	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nalidixinsäure	8	8	16	16	16
Tetracyclin	0,5	1	1	1	2
Tiamulin	> 64	> 64	> 64	> 64	> 64
Tilmicosin	32	32	32	32	32
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	4	4	8	8	2
Tulathromycin	16	8	16	16	n.g.

In den Abbildungen 5.2.1.3.1 bis 5.2.1.3.3 sind die prozentualen Anteile der sensiblen, intermediären und resistenten Stämme aus drei Studienjahren (2010–2012) vergleichend dargestellt. In den Untersuchungen 2012 wurde Cephalothin nicht geprüft.

Fazit

B. bronchiseptica-Stämme von Schweinen zeigten eine gute Empfindlichkeit gegenüber den meisten antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber Tetracyclin und Enrofloxacin.

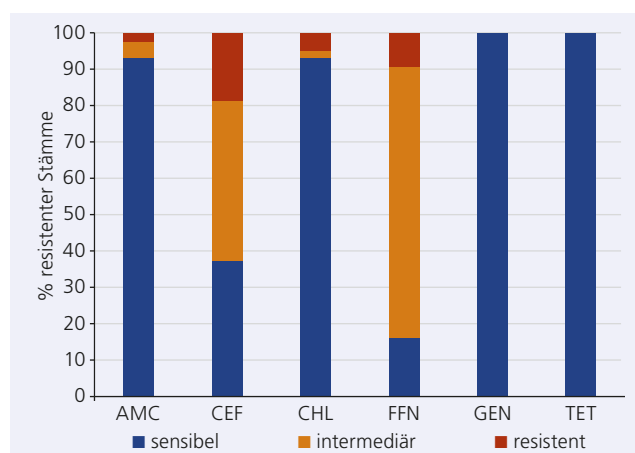


Abb. 5.2.1.3.1: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein, Deutschland 2010 (n=43)

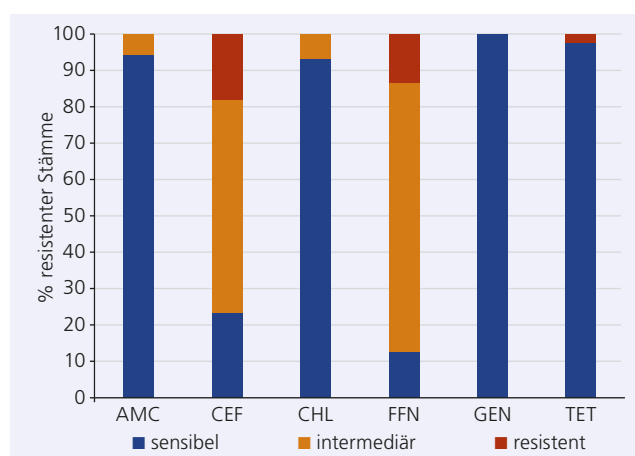


Abb. 5.2.1.3.2: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein, Deutschland 2011 (n=89)

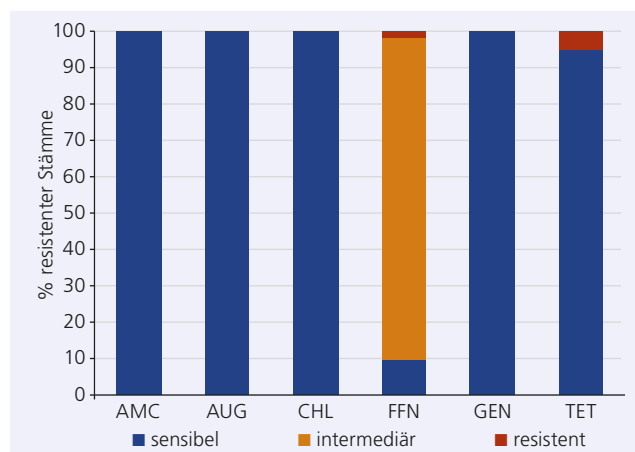


Abb. 5.2.1.3.3: Resistenzraten von *B. bronchiseptica* vom Schwein, Deutschland 2012 (n=90)

Von einer Behandlung mit β -Lactamantibiotika sowie Pleuromutilinen ist abzuraten und der hohe Anteil intermediär resistenter Isolate gegenüber Florfenicol führt ebenfalls zur vorab genannten Einschätzung.

► J. Wallmann

Reviewer: A.-K. Karaalp

5.2.2 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* oder *Salmonella* spp., spielen in der Schweinehaltung und hier insbesondere in der Jungtieraufzucht eine große Rolle. Das Erscheinungsbild und die Auswirkungen entsprechen der Erkrankung bei Rindern.

5.2.2.1 *Escherichia coli*

Trends in der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet-Studie 2012 wurden insgesamt 252 *E.-coli*-Isolate von Schweinen mit der Indikation „Gastritis/Enteritis“ untersucht und die Daten entsprechend den drei Produktionsstufen Ferkel (n=150), Läufer (n=42) und Mastschwein (n=60) ausgewertet.

Ferkel/Läufer/Mastschwein

Hohe Resistenzraten bei *E.-coli*-Isolaten von allen Produktionsstufen wurden für Tetracyclin (69–73%), Ampicillin (67–74%), Sulfamethoxazol (56–73%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (38–56%) festgestellt. Für Chloramphenicol (keine Zulassung zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren) lagen die Resistenzraten im Bereich von 12% bis 23% und für Gentamicin im Bereich von 5% bis 12%. Insgesamt wiesen Isolate von Ferkeln die höchsten (Abb. 5.2.2.1.1) und diejenigen von Mastschweinen (Abb. 5.2.2.1.3) die niedrigsten Resistenzraten auf. Im Vergleich zu den vorangegangenen Studien ist ein weiterer Anstieg der Resistenzraten nicht zu verzeichnen.

Eingeschränkt wirksam scheint Colistin (8 mg/l bei Ferkeln und Läufern) zu sein, wobei es für Mastschweine (1 mg/l) noch als therapeutisch wirksam angesehen werden kann. Auffällig sind weiterhin die gleichbleibend hohen MHK₉₀-Werte für Nalidixinsäure bei Ferkeln und Mastschweinen (2006/2007, 2010 sowie 2012: 128 mg/l), wobei die MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin in Abhängigkeit von der Produktionsrichtung stabil und deutlich niedriger sind. Beim Ferkel wurden 2012 MHK₉₀-Werte für Enrofloxacin von 8 mg/l, bei Läufern von 0,25 mg/l und beim Mastschwein von 0,06 mg/l gemessen. Gut wirksam sind bisher noch die Cephalosporine. Hier liegen die MHK₉₀-Werte zwischen 0,12 mg/l und 1 mg/l. Dennoch zeichnet sich hier beim Vergleich der Ergebnisse mit vorhergehenden Untersuchungen ein leichter Aufwärtstrend ab. In Tab. 5.2.2.1.1 sind die MHK₉₀ (mg/l)-Vergleichswerte für Ferkel aus den Jahren 2006 bis 2012 gelistet.

Fazit

Es 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.

► J. Wallmann
Reviewer: A.-K. Karaalp

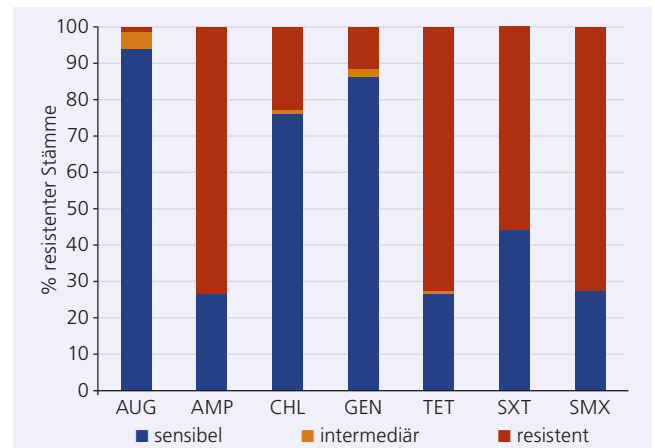


Abb. 5.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Ferkel mit Enteritis, Deutschland 2012 (n=151)

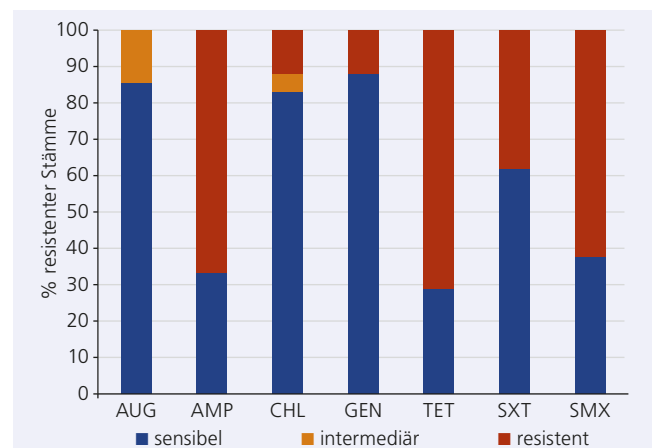


Abb. 5.2.2.1.2: Resistenzraten von *E. coli* vom Läufer mit Enteritis, Deutschland 2012 (n=43)

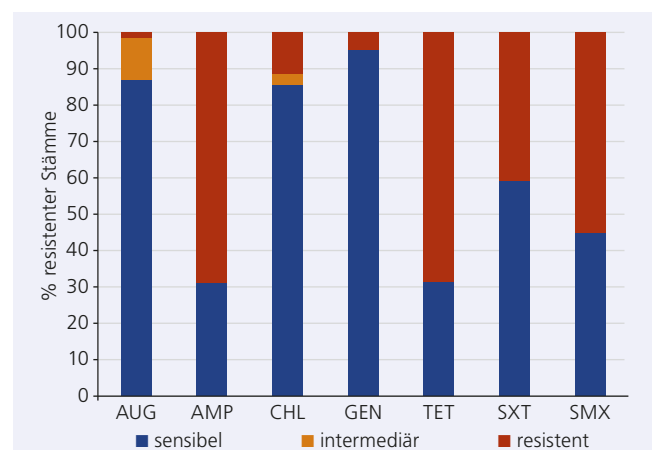


Abb. 5.2.2.1.3: Resistenzraten von *E. coli* vom Mastschwein mit Enteritis, Deutschland 2012 (n=62)

Tab. 5.2.2.1.1: Ferkel – MHK₉₀-Werte von *E. coli* für Wirkstoffe (Studien 2006/2007–2012), für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)					
	2006/ 2007	2008	2009	2010	2011	2012
Apramycin	32	8	> 64	> 64	16	16
Cefoperazon	32	16	16	> 32	16	> 64
Cefotaxim	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,5
Cefquinom	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,5
Ceftiofur	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Colistin	4	0,5	4	8	8	8
Doxycyclin	32	64	32	32	32	64
Enrofloxacin	0,5	1	1	0,5	0,5	8
Florfenicol	8	16	16	16	8	8
Nalidixinsäure	128	> 128	> 128	128	128	64
Penicillin	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 64
Trimethoprim	> 128	> 128	> 128	> 128	n.g.	n.g.

5.2.3 Infektionen der Haut

Bakterien der Gattung *Staphylococcus* sind normale Haut- und Schleimhautkeime. Die in der Regel eher harmlosen *Staphylococcus aureus* können in bestimmten Fällen Wundinfektionen oder auch chronische Infektionen der Haut und Schleimhaut verursachen. Hautveränderungen sind Warnsignale für andere Krankheiten und Erreger und deuten auch auf Haltungsdefizite hin. Solche Erkrankungen waren in der Vergangenheit mit Antibiotika recht gut zu therapieren.

5.2.3.1 *Staphylococcus aureus*

Trends in der Resistenzentwicklung

In den Monitoringstudien 2012 und 2013 wurden insgesamt 28 *Staphylococcus-aureus*-Isolate vom Schwein zur Untersuchung eingeschickt.

Die höchsten Resistenzraten wurden für Penicilline (Ampicillin und Penicillin jeweils 89%) sowie für Tetracycline (82%) und für Erythromycin mit einer etwas geringeren Rate (46%) ermittelt. Die weiteren Wirkstoffe, für die ein klinischer Grenzwert zur Beurteilung zur Verfügung stand, lagen mit ihren Resistenzraten unter 15%. Eine Ausnahme war allerdings der Wirkstoff Oxacillin, für den eine Resistenzrate von 61% festgestellt wurde. Hohe MHK₉₀-Werte (128 mg/l) wurden für Clindamycin, Lincomycin, Tylosin, Tulathromycin, Tilmicosin und Pirlimycin ermittelt. Vancomycin-resistente Isolate wurden nicht diagnostiziert.

Fazit

Aufgrund der niedrigen Anzahl an eingesendeten Isolaten vom Schwein können hier lediglich Hinweise auf das aktuelle Resistenzgeschehen gegeben werden.

► J. Wallmann
Reviewer: A.-K. Karaalp

5.3 Wirtschaftsgeflügel (Huhn, Truthuhn)

5.3.1 *Escherichia coli*

Trends der Resistenzentwicklung

Von erkranktem Geflügel wurden in der Studie 2013 im Rahmen des GERM-Vet-Monitorings 342 *Escherichia coli*-Isolate in die Bewertung eingeschlossen. Diese verteilten sich auf 195 Isolate von der Jung- bzw. Legehennen, 109 Isolate vom Truthuhn (davon 2 Isolate von Truthuhn-Küken) und 38 Isolate von Broilern (davon 6 Isolate von Eintagsküken [„Eintagsküken“ beinhaltet, trotz der Bezeichnung, alle Tiere bis zu einem Alter von 72 Stunden]).

Bei der Jung- bzw. Legehennen stand die Indikation „Todesfälle“ mehrheitlich im Vordergrund, bei den Truthühnern eine „Septikämie“ (88 Fälle, respiratorische Erkrankung 21 Fälle) und bei den Broilern ebenfalls die Indikation „Septikämie“.

Masthuhn

Der (bessere) Fachausdruck für Masthuhn ist „Broiler“, da dies eine geschlechtsneutrale Bezeichnung ist. Das ist insofern nicht unbedeutend, da nur die Hähne, die aus Masthuhnlinien stammen, gemästet werden, während hingegen die männlichen Tiere der Legehennenlinien aus wirtschaftlichen Gründen insgesamt getötet werden.

Sowohl bei den Eintagsküken als auch bei den Broilern wurden für *E. coli* bei der Indikation Septikämie höhere Resistenzraten nur gegenüber Ampicillin (31%), Tetracyclin (24%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (18%) und Cephalothin (16%) ermittelt. Für die weiteren geprüften Wirkstoffe wurden die Resistenzraten mit Werten unter 10% identifiziert. Gegenüber Enrofloxacin konnte ein Anteil von 5,3% resistenten Stämmen und 23,7% intermediären Isolate ermittelt werden. (Abb. 5.3.1.1). Das Ergebnis für Enrofloxacin deutet darauf hin, dass ein Therapieerfolg mit Enrofloxacin nicht mehr in jedem Fall gegeben ist.

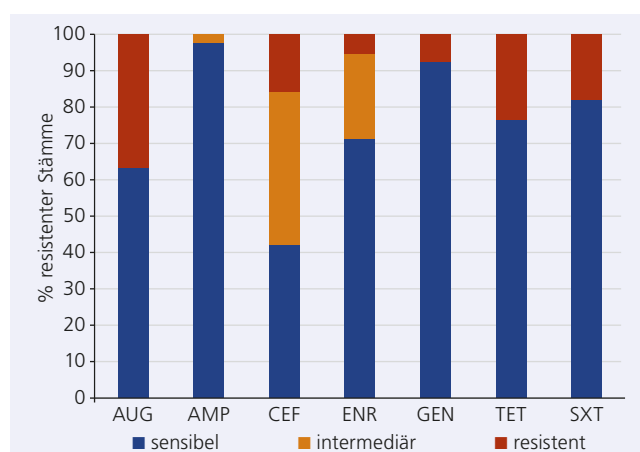


Abb. 5.3.1.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Broiler und Eintagsküken mit Septikämie, Deutschland 2013 (n=38)

Bei einem Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass die Resistenzraten der Isolate von Broilern und Eintagsküken sich auf einem ähnlichen Niveau über die Jahre hinweg bewegen. Differenziertere Auswertungen sind aufgrund der geringen Zahl der Isolate nicht fachgerecht.

Legehennen

Ein insgesamt deutlich geringeres Resistenzniveau als bei anderen Nutzungsformen des Huhnes bzw. beim Truthuhn wurde für die *E. coli*-Isolate bei der Indikation Septikämie von Jung- und Legehennen festgestellt. Für Ampicillin wurde eine Resistenz in 15% der Fälle und für Tetracyclin in 14% der Fälle notiert. Bei der Pute wurde hingegen für Ampicillin eine Resistenzrate von 33% und für Tetracyclin von 17% ermittelt. Die Resistenzraten von Jung- und Legehennen lagen unter denen, die z.B. 2011 ermittelt wurden (Ampicillin 24%, Tetracyclin 22%). Alle übrigen Wirkstoffresistenzraten bewegten sich in Bereichen von unter 10% resistenten Isolate. Gegenüber Enrofloxacin zeigten 4% der eingesandten *E. coli*-Isolate von Jung- bzw. Legehennen Unempfindlichkeit und 11% der Isolate wurden dem „intermediären“ Empfindlichkeitsbereich zugeordnet (Abb. 5.3.1.2). Vor etwa 5 Jahren zeigten gegenüber Enrofloxacin 1% der *E. coli*-Isolate von Jung- bzw. Legehennen Unempfindlichkeit und 5% der Isolate zeigten „intermediäre“ Empfindlichkeit. Dieses Ergebnis zeigt, dass hier eine Entwicklung zu mehr „Resistenz“ stattfindet.

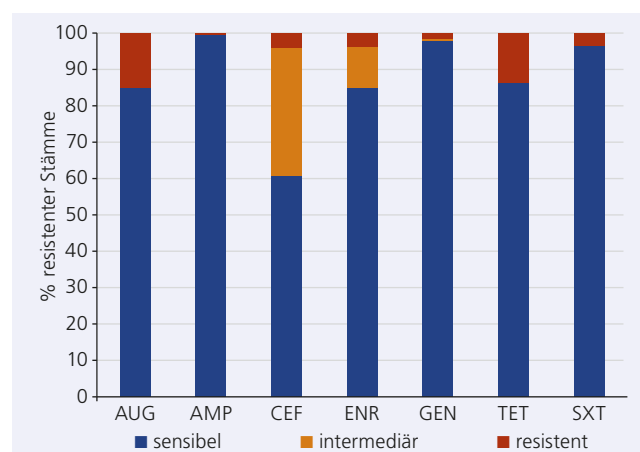


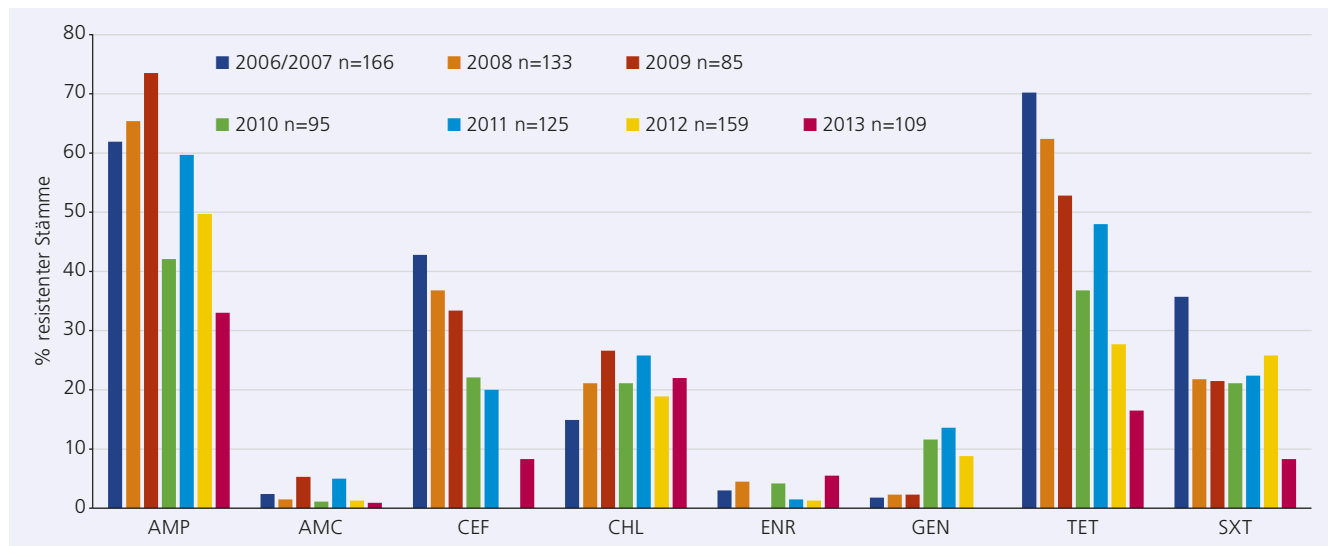
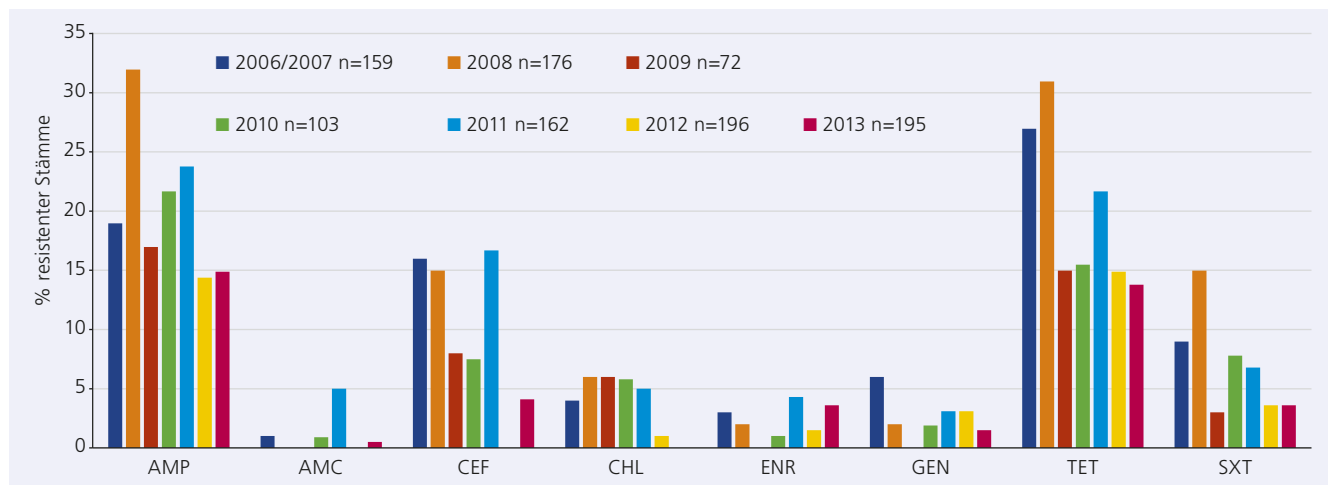
Abb. 5.3.1.2: Resistenzraten von *E. coli* von Jung- und Legehennen mit Septikämie, Deutschland 2013 (n=195)

Truthuhn (Pute)

Die Resistenzraten betrugen für Ampicillin bei der Indikation respiratorische Erkrankungen des Truthuhns 43% und für Tetracyclin 14%. Das Resistenzniveau gegenüber Enrofloxacin lag bei 10%. 5% der Isolate wurden gegenüber Enrofloxacin als „intermediär“ bewertet. Etwas geringer waren die Resistenzraten bei der Indikation Septikämie des Truthuhns. Für Ampicillin wurden 31% der Isolate, dagegen für Tetracyclin 17% und für Enrofloxacin 5% der Isolate als klinisch resistent klassifiziert.

Fazit

Bei den Resistenzdaten, die aus Isolate von Wirtschaftsgeflügel ermittelt werden konnten, zeigte sich eine starke Abhängigkeit der Höhe der Resistenzrate von der Nutzungsform. Im Verhältnis zeigten Isolate aus Putenbeständen höhere Resistenzraten (Abb. 5.3.1.3) als solche, die aus Masthahnbeständen gewonnen werden konnten (Abb. 5.3.1.4); die deutlich niedrigsten Raten waren bei den Legehennen zu finden. Insgesamt zeigten die ermittelten MHK-Häufigkeitsverteilungen, dass die Resistenzraten für Geflügelisolate über der vom BVL ermittelten Höhe für andere tierpathogene Bakterien bei anderen Tierarten lagen.

Abb. 5.3.1.3: Resistenzraten von *E. coli* bei der Pute, verschiedene Indikationen (2006/2007–2013)Abb. 5.3.1.4: Resistenzraten von *E. coli* bei der Jung- und Legehenne, Indikation Septikämie (2006/2007–2013)

Die ermittelten Daten können nicht umfassend die Resistenzsituation von geflügelpathogenen Bakterien in Deutschland abbilden, da die Anzahl der untersuchten Isolate zu gering und nicht regional gleichmäßig verteilt war. Um auch für den Geflügelbereich belastbare Daten zur Verfügung stellen zu können, ist eine intensivere Beteiligung der privaten Labore der Geflügelwirtschaft notwendig, in deren Hand hauptsächlich die labordiagnostischen

Tätigkeiten für den Geflügelbereich in Deutschland liegen. Es sei hier erneut darauf hingewiesen, dass Cephalosporine in der EU für die Anwendung beim Geflügel nicht zugelassen sind.

➤ J. Wallmann
Reviewer: R. Hauck

5.3.2 *Staphylococcus aureus*

Trends in der Resistenzentwicklung

Nutzgeflügel

Die vom Geflügel in die Untersuchungen der GERM-Vet-Studie eingeschlossenen *Staphylococcus-aureus*-Isolate (n=63) stammten vom Truthuhn (n=43), vom Masthuhn (n=13) und von der Jung- und Legehenne (n=7) und waren der Indikation „Sepsis“ bzw. „Erkrankungen des Bewegungsapparates“ zuzuordnen. Eine Differenzierung hinsichtlich der Indikation bzw. der Nutzungsrichtung erfolgte aufgrund der sehr niedrigen Anzahl der Isolate nicht.

Hohe Resistenzraten wurden für Penicillin G (70%), für Tetracyclin (62%) und für das Makrolid Erythromycin (52%) ermittelt (Abb. 5.3.2.1). Weiterhin wurden 4 Oxacillin-resistente Isolate (6,3%) gefunden, die als *mecA*-positiv bestätigt werden konnten.

Fazit

Beim Vergleich der Studienjahre zeigte sich, dass das Resistenzniveau bei *S.-aureus*-Isolaten vom Geflügel im Vergleich zu den Ergebnissen der Vorjahre nicht wirklich angestiegen ist (Abb. 5.3.2.2). Gegenüber Erythromycin ist die Rate gegenüber dem Vorjahr etwas geringer, hat sich jedoch im Verlauf von ca. 10 Jahren um ca. 20% erhöht (2006/2007 32%, aktuell 52%). Lediglich gegenüber Oxacillin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) haben sich die Resistenzraten in den vergangenen

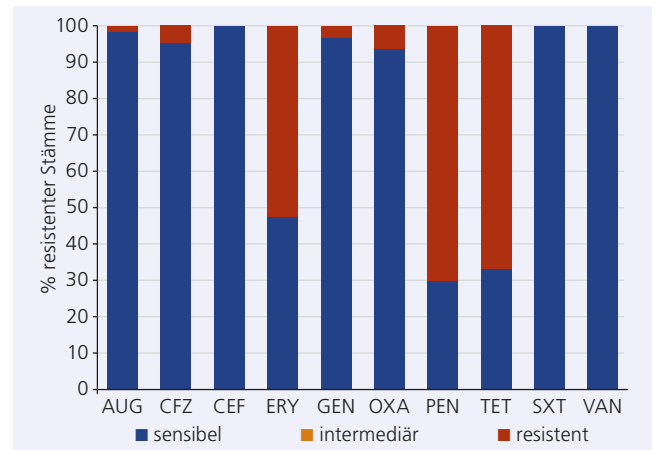


Abb. 5.3.2.1: Resistenzraten von *S. aureus* (n=63) vom Wirtschaftsgeflügel (Truthuhn, Masthuhn, Jung- und Legehenne) verschiedene Indikationen, Deutschland 2013

10 Jahren verringert (Oxacillin aktuell ca. 6%, 2006/2007 19%; Trimethoprim/Sulfamethoxazol aktuell 0%, 2006/2007 11%). Valide sind diese Tendenzaussagen aber aufgrund der niedrigen Anzahl an Isolaten, die in der Studie 2009, 2010 und ebenfalls 2012 untersucht worden sind, nicht. Hier müssen zur Verifizierung deutlich mehr Isolate in die Untersuchung einbezogen werden. Dies ist aber nur möglich, wenn sich die Geflügelwirtschaft durch die Einsendung von Bakterienisolaten am Resistenzmonitoring beteiligt. Dies ist bisher keineswegs in ausreichendem Umfang gegeben.

► J. Wallmann
Reviewer: R. Hauck

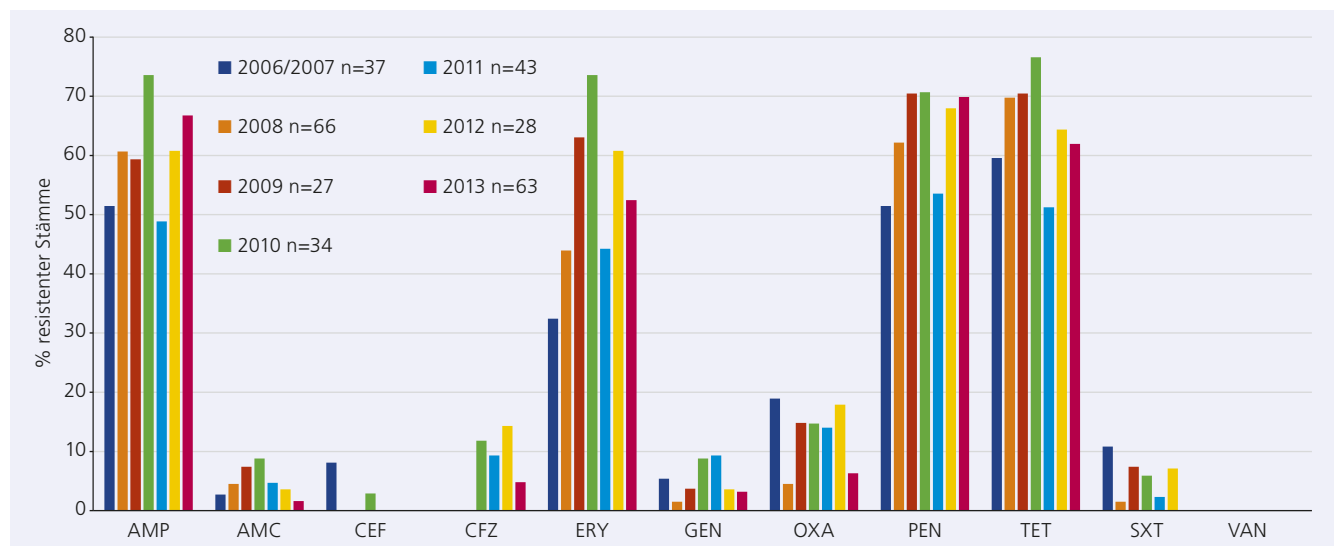


Abb. 5.3.2.2: Resistenzraten von *S. aureus* beim Wirtschaftsgeflügel, verschiedene Indikationen (2006/2007–2013)

5.3.3 *Pseudomonas* spp.

Trends in der Resistenzentwicklung

Nutzgeflügel

Die vom Geflügel in die Untersuchungen der GERM-Vet-Studien 2012 und 2013 eingeschlossenen *Pseudomonas*-spp.-Isolate (n=32) stammten primär vom Truthuhn (n=25), vom Masthuhn (n=3) und von der Jung- und Legehenne (n=4) und waren der Indikation „Sepsis“ bzw. „Respiratorische Erkrankungen“ zuzuordnen. Eine Differenzierung hinsichtlich der Indikation, der Nutzungsrichtung bzw. der Untersuchungsjahre erfolgte aufgrund der sehr niedrigen Anzahl der Isolate nicht.

Hohe Resistenzraten mit jeweils 100% wurden gegenüber der Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalothin ermittelt. Da für nur 4 Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen klinische Grenzwerte verfügbar waren, wird die Empfindlich-

keit gegenüber den weiteren geprüften Wirkstoffen anhand der MHK_{90} -Werte beschrieben. Mit Unempfindlichkeit muss aufgrund hoher MHK_{90} -Werte (> 64 mg/l) gegenüber Ampicillin, Penicillin, Tiamulin, Tilmicosin und Tulathromycin gerechnet werden.

Fazit

Aufgrund der niedrigen Anzahl an Isolaten, die in der Studie 2012 und ebenfalls 2013 untersucht worden sind, sind valide Aussagen zur Empfindlichkeit von *Pseudomonas* spp. nicht möglich. Hier müssen zur Verifizierung deutlich mehr Isolate in die Untersuchung einbezogen werden. Unabhängig davon verdeutlichen die vorhandenen Daten, dass bei *Pseudomonas* spp. vom Wirtschaftsgeflügel nicht sehr viele Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

► J. Wallmann
Reviewer: R. Hauck

5.4 Escherichia-coli-Stämme des Zoonosemonitorings (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) aus Nordwest-Niedersachsen

Mastzuchthühner/Masthühner 2013, Masthühner/Mastputen 2014

Im Jahr 2013 wurden 90 Stämme aus Masthuhn-Betrieben und 52 Stämme aus Haltungen von Elterntieren der Mastrichtung untersucht. Für das Jahr 2014 konnten 91 Stämme aus Masthuhn-Betrieben und 109 Stämme aus Mastputen-Betrieben in die Auswertung einbezogen werden. Alle Stämme wurden im Rahmen der Untersuchungen der AVV Lebensmittelkette¹ isoliert.

Escherichia-coli-Stämme aus Elterntier-Betrieben (Mastzuchthuhn) wiesen insgesamt niedrigere Resistenzraten auf als Stämme von Masttieren (Abb. 5.4.1). Im Vergleich der Jahre 2013 und 2014 haben sich für Masthühner nur geringfügige Verschiebungen ergeben. Stämme von Mastputen wiesen im Vergleich zu Stämmen von Masthühnern für einige Wirkstoffe (Tetracyclin, Chloramphenicol) deutlich höhere Resistenzraten auf. Eine insgesamt höhere Resistenzrate bei Stämmen von Puten wurde auch für Fluorchinolone (Ciprofloxacin) nachgewiesen, wobei für diese Wirkstoffe auch für Masthühner eine Verschiebung von Stämmen mit nur leicht erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werten) im Jahr 2013 zu einem größeren Anteil von Stämmen mit deutlich erhöhten Werten im Jahr 2014 beobachtet werden konnte (Abb. 5.4.1).

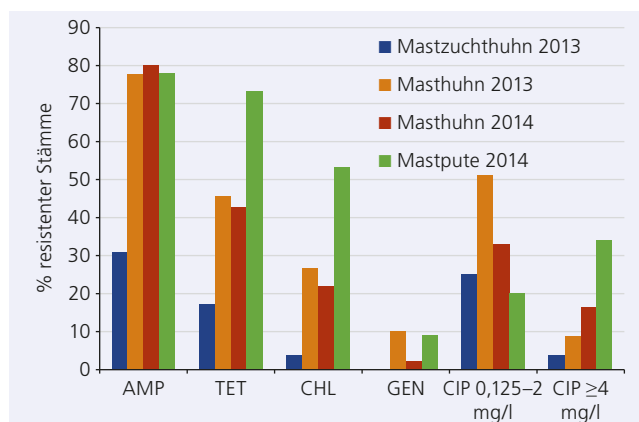


Abb. 5.4.1: Resistenzraten von kommensalen *E. coli* von Zuchthühnern der Mastrichtung (n=52) und Masthühnern (n=90) aus dem Jahr 2013 sowie von Masthühnern (n=91) und Mastputen (n=109) aus dem Jahr 2014 aus Nordwest-Niedersachsen

Stämme mit erhöhten MHK-Werten gegenüber Cephalosporinen (Cefotaxim $\geq 0,5$ mg/l) konnten für alle untersuchten Tiergruppen in beiden Jahren nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden (höchste Rate bei Masthühnern 2013 6,7%).

Demgegenüber waren Stämme mit erhöhten Werten gegenüber Trimethoprim (MHK ≥ 8 mg/l) außer bei Zuchttieren 2013 häufig zu beobachten (58,9% bzw. 63,7% der Stämme von Masthühnern 2013 bzw. 2014 und 47,7% der Stämme von Mastputen).

MHK-Werte gegenüber Colistin ≥ 2 mg/l wurden bei Masteltern nicht nachgewiesen, bei Masthühnern vereinzelt und bei Mastputen bei 25,7% der Stämme.

Legezuchthühner/Legehennen 2014

Im Jahr 2014 wurden neben Betrieben mit Masttieren im Rahmen der AVV Lebensmittelkette auch Legehennen-Haltungen und Betriebe mit Elterntieren der Legerichtung untersucht. Es konnten 44 Stämme von Legehennen und 34 Stämme von Legeelterntieren isoliert werden. Aufgrund der geringen Zahl untersuchter Stämme sollten die ermittelten Daten vorsichtig interpretiert werden. Die Resistenzraten von Elterntieren der Legerichtung im Jahr 2014 lagen in etwa im Bereich der (verhältnismäßig niedrigen) Raten von Elterntieren der Mastrichtung im Jahr 2013. Im Gegensatz zu Stämmen von Masttieren lagen die Resistenzraten für Stämme von Legehennen jedoch noch niedriger als bei den Elterntieren (Abb. 5.4.2). Erhöhte MHK-Werte gegenüber Cefotaxim und Colistin konnten in keinem Fall, gegenüber Trimethoprim nur in einem Stamm aus einem Legezuchtbetrieb nachgewiesen werden.

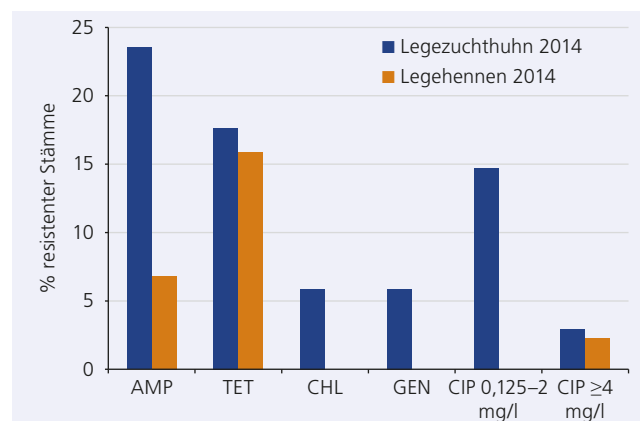


Abb. 5.4.2: Resistenzraten von kommensalen *E. coli* von Zuchthühnern der Legerichtung (n=34) und Legehennen (n=44) aus dem Jahr 2014 aus Nordwest-Niedersachsen

Mastrinder 2013

Im Rahmen der AVV Lebensmittelkette 2013 wurden auch Mastrinder im Alter von 1–2 Jahren beprobt. Die Größe der Betriebe sollte mindestens 50 Tiere betragen und möglichst verschiedene Betriebsgrößen umfassen. Untersucht wurden Poolproben von mindestens 10 Tieren; es konnten 76 Stämme in die Auswertung einbezogen werden.

Resistenzraten von mehr als 5% konnten bei Stämmen von Mastrindern nur für Ampicillin und Tetracyclin beobachtet werden (Abb. 5.4.3).

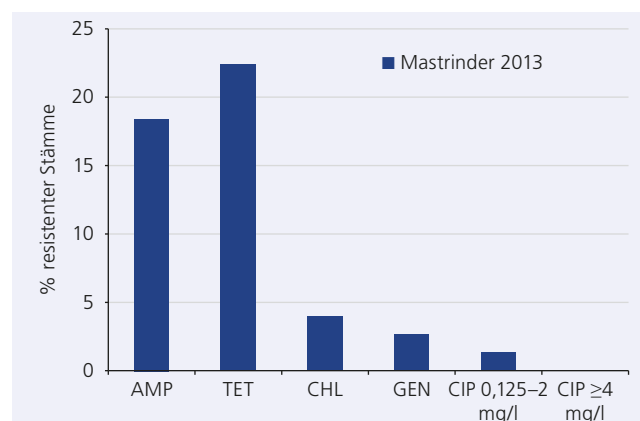


Abb. 5.4.3: Resistenzraten von kommensalen *E. coli* von Mastrindern (n=76) aus dem Jahr 2013 aus Nordwest-Niedersachsen

Erhöhte MHK-Werte gegenüber Colistin (≥ 2 mg/l) wurden nicht nachgewiesen. Ein einziger Stamm zeigte gegenüber Cefotaxim einen erhöhten MHK-Wert (1 mg/l), 7 Stämme (9,2%) wiesen hohe MHK-Werte (≥ 128 mg/l) gegenüber Trimethoprim auf.

1. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Verfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette). Bekanntmachung der Neufassung der AVV Zoonosen Lebensmittelkette vom 10. Februar 2012. http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_10022012_3289026230009.htm.

► C. Werkenthin
Reviewer: J. Wallmann

Resistenzsituation von *Campylobacter* spp. in der Lebensmittelkette

Von 2012 bis 2014 wurden im Nationalen Referenzlabor (NRL) für *Campylobacter* am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Abteilung Biologische Sicherheit, 994 Isolate aus der Lebensmittelkette Huhn (689 *C. jejuni*, 303 *C. coli*, 2 *C. lari*) und 1.045 Isolate aus der Lebensmittelkette Pute (509 *C. jejuni*, 534 *C. coli*, 2 *C. lari*) auf die Resistenz gegenüber sechs Antibiotika untersucht. Zudem wurde die Lebensmittelkette Mastkalb (100 Isolate, darunter 74 *C. jejuni*, 23 *C. coli*, 3 *C. hyointestinalis*) und Rind (78 Isolate, darunter 66 *C. jejuni*, 2 *C. coli*, 9 *C. hyointestinalis*, 1 *C. fetus*) betrachtet. Die Prävalenz von *Campylobacter* in Rind- oder Kalbfleisch ist seit Jahren gering, während *Campylobacter* häufig in Rinder- bzw. Kälberkot detektiert wird (BfR-Wissenschaftsheft 02/2014 und 02/2015). Da nur wenige Isolate aus dem Lebensmittel dieser Tierarten zur Verfügung stehen, beschränken sich die Resistenzdaten bei Rind und Kalb auf die Matrix Kot.

Die Isolate wurden im Rahmen des Zoonosenmonitorings gewonnen. Der zugehörige Zoonosen-Stichprobenplan wird vom BfR vorbereitet und sieht vor, dass die zuständigen Behörden Proben entnehmen, die Länderlaboratorien aus den verschiedenen Matrices (Tier, Lebensmittel) Isolate nach einem vorab festgelegten Untersuchungsverfahren isolieren und an das NRL schicken. Im NRL wurden die minimalen inhibitorischen Konzentrationen mittels Bouillon-Mikrodilutionsverfahren und Verwendung des europäischen Plattenformats EUCAMP (bzw. EUCAMP2 ab 2014) bestimmt (Tab. 1). Resistenz gegenüber Chloramphenicol ist seit Jahren nur in einzelnen Isolat von *Campylobacter* spp. in Deutschland detektiert worden.

Es wurden die Bewertungsmaßstäbe für Resistenz von der europäischen Resistenzplattform EUCAST (www.eucast.org) verwendet (Tab. 1). Seit 2012 sind diese für die betreffenden Substanzen für *Campylobacter* spp. konstant geblieben (Stand: 28.07.2015). Für die Bewertung wurden die epidemiologischen Grenzwerte verwendet, die von den klinisch relevanten Grenzwerten abweichen können, aber frühzeitig Veränderungen in der bakteriellen Physiologie hinsichtlich einer Adaptation gegenüber Antibiotika aufzeigen. Die ermittelten Resistenzdaten werden jährlich vom BfR an die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) übermittelt. Da für die Spezies *C. lari*, *C. fetus* und *C. hyointestinalis* noch keine EUCAST-Grenzwerte für die Definition von Resistenz existieren, werden im Folgenden nur *C. jejuni* und *C. coli*, die als Hauptauslöser der humanen Campylobacteriose gelten, betrachtet.

Resistenzsituation

Die Isolate aus den verschiedenen Matrices zeigten in ihrer Resistenz gegenüber antimikrobiell wirksamen Substanzen tierartspezifische Unterschiede. Während die Isolate aus Rind weitestgehend sensibel oder nur 1-fach resistent waren, waren fast 50% der Isolate aus der Lebensmittelkette Huhn und sogar mehr als die Hälfte der Isolate aus Kalb (58%) und der Lebensmittelkette Pute (66%) mindestens gegen zwei Antibiotikaklassen resistent (Abb. 1). Auffällig war, dass die *C. coli*-Isolate deutlich resistenter waren als die von *C. jejuni* (Abb. 2, Abb. 3). Prozentual anteilig wiesen ca. doppelt so viele *C. coli* im Vergleich zu *C. jejuni* aus der Lebensmittelkette Huhn (Faktor 1,94) und aus Kalb (Faktor 2,08) Resistenz gegenüber mindestens zwei Antibiotikaklassen auf. Bei der Lebensmittelkette Pute lagen die prozentualen Anteile der Mehrfachresistenten bei *C. coli* im Vergleich zu *C. jejuni* um den Faktor 1,69 höher. Direkte Vergleiche von *C. jejuni* und *C. coli*, die aus derselben Probe stammten, bestätigten die Beobachtung, dass *C. coli* trotz „gleicher Historie“ eine signifikant höhere Resistenzrate als *C. jejuni* besaß. *C. coli* scheint damit entweder Resistenzen leichter für sich zugänglich machen zu können (z. B. durch höhere Spontanmutationsrate bzw. erhöhten horizontalen Gentransfer) und/oder stabiler auszuprägen. Derzeit ist dieser Unterschied noch nicht physiologisch erklärbar. *C. coli* stellt damit aber einen sensitiveren „Biomarker“ für die Bewertung von Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette dar.

Bei den Lebensmittelketten Huhn und Pute wurden Blinddarminhalte der Tiere und Hautproben aus dem Schlachthof sowie frisches Fleisch aus dem Einzelhandel beprobt. Insgesamt zeigten die Isolate aus Geflügel vor allem hohe Resistenzraten gegenüber (Fluor-)chinolonen und Tetracyclin (Abb. 3, Abb. 4). Die ähnlichen prozentualen Resistenzraten der Isolate aus den unterschiedlichen Stufen der Lebensmittelkette deuten darauf hin, dass *Campylobacter* mit spezifischem Resistenzprofil vom Tier über den Schlachtprozess auf das Lebensmittelprodukt übertragen wird und sich entlang der Lebensmittelkette nicht entscheidend verändern.

Die Resistenzraten lagen für *C. jejuni* bei 38,8–59,2% gegenüber Tetracyclin und 60,5–71% gegenüber Ciprofloxacin, mit jeweils etwas höheren prozentualen Resistenzraten bei Isolat von der Lebensmittelkette Pute. Nur jeweils ein Isolat aus Pute und Huhn war resistent gegenüber Gentamicin. Die Resistenz gegenüber

Tab. 1: Eingesetzte antimikrobielle Substanzen, Konzentrationsbereiche und Grenzwerte (ECOFFs)

Wirkstoffklasse	Antimikrobielle Substanz	Grenzwert (mg/l)	Konzentrationsbereich	
			Minimum (mg/l)	Maximum (mg/l)
Aminoglykoside	Gentamicin	2	0,125	16
	Streptomycin	4	1/0,25 [#]	16
(Fluor-)chinolone	Nalidixinsäure	16	2/1 [#]	64
	Ciprofloxacin	0,5	0,06/0,125 [#]	4/16 [#]
Tetracycline	Tetracyclin	1/2 [*]	0,25/0,5 [#]	16/64 [#]
Makrolide	Erythromycin	4/8 [*]	0,5/1 [#]	32/128 [#]

Mikrobouillon-Verfahren mittels der Plattenformate EUCAMP (2012–2013) und EUCAMP2 (2014); Grenzwerte gemäß EUCAST (www.eucast.org); * abweichend für *C. coli*; # abweichend bei EUCAMP2

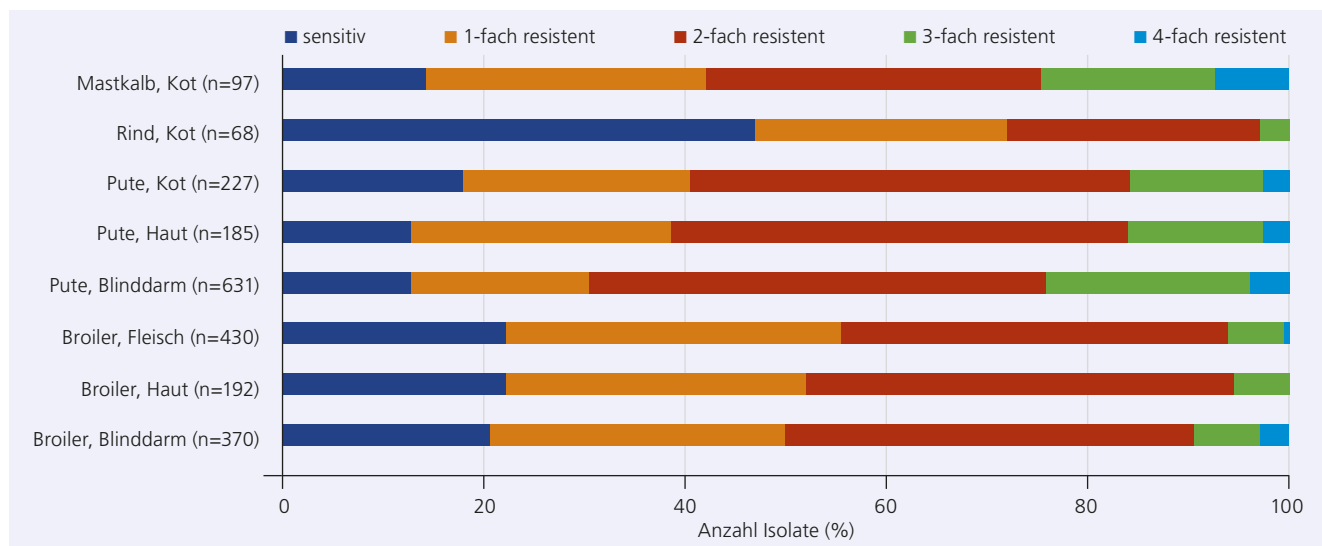


Abb. 1: Prozentualer Anteil resistenter *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Isolate aus verschiedenen Matrices, die in den Jahren 2012 bis 2014 beprobt worden sind

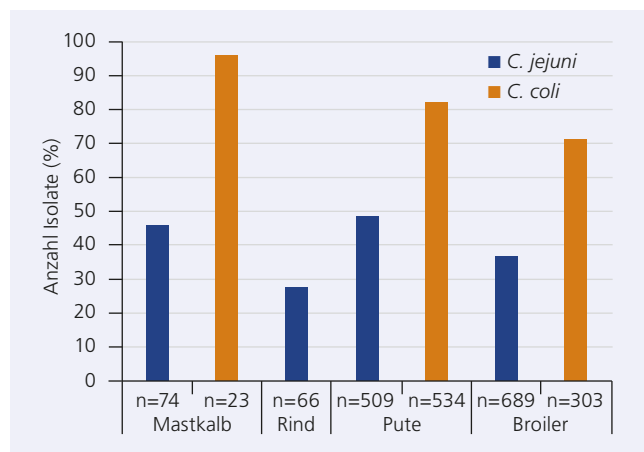


Abb. 2: Prozentualer Anteil von *C.-jejuni*- und *C.-coli*-Isolaten (2012-2014) aus unterschiedlichen Matrices, die mindestens gegenüber zwei Antibiotikaklassen Resistenz zeigten

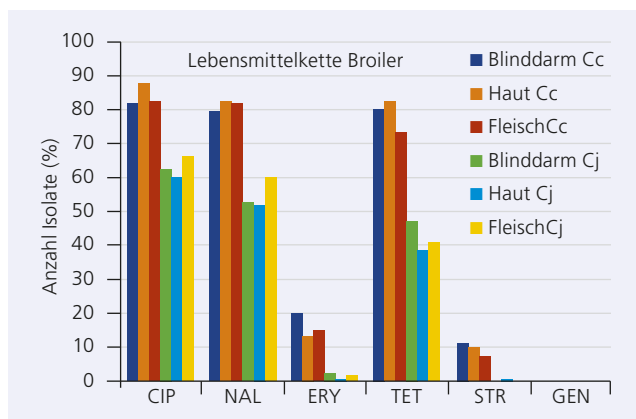


Abb. 3: Prozentualer Anteil resistenter *C. jejuni* (Cj) und *C. coli* (Cc) aus der Lebensmittelkette Huhn aufgeschlüsselt nach antimikrobiell wirksamen Substanzen. CIP, Ciprofloxacin; NAL, Nalidixinsäure; ERY, Erythromycin; TET, Tetracyclin; STR, Streptomycin; GEN, Gentamicin

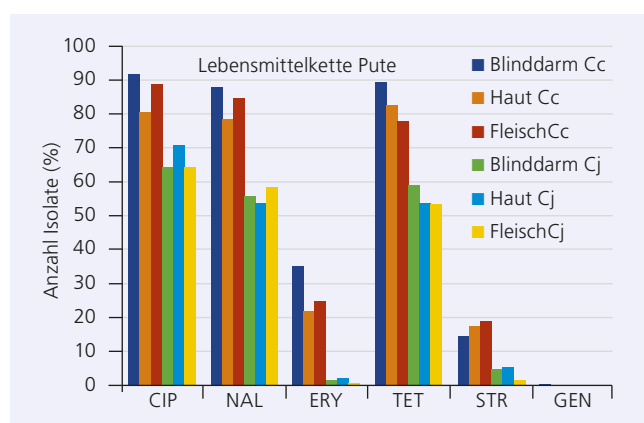


Abb. 4: Prozentualer Anteil resistenter *C. jejuni* (Cj) und *C. coli* (Cc) aus der Lebensmittelkette Pute aufgeschlüsselt nach antimikrobiell wirksamen Substanzen. CIP, Ciprofloxacin; NAL, Nalidixinsäure; ERY, Erythromycin; TET, Tetracyclin; STR, Streptomycin; GEN, Gentamicin

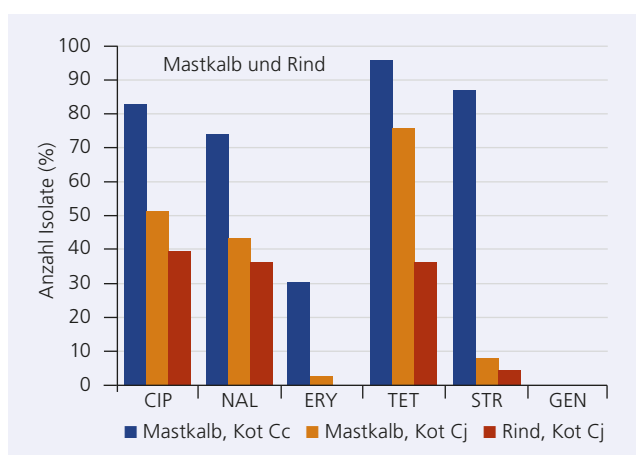


Abb. 5: Prozentualer Anteil resistenter *C. jejuni* (Cj) und *C. coli* (Cc) aus Kot von Mastkalb bzw. Rind aufgeschlüsselt nach antimikrobiell wirksamen Substanzen. CIP, Ciprofloxacin; NAL, Nalidixinsäure; ERY, Erythromycin; TET, Tetracyclin; STR, Streptomycin; GEN, Gentamicin. *C. coli* aus Rind (n=2) ist aufgrund der zu geringen Anzahl an Isolatoren nicht dargestellt

Erythromycin lag für *C. coli* bei 13,8–20,3% bei der Lebensmittelkette Huhn und 21,7–35,1% bei Isolatoren aus der Lebensmittelkette Pute, während maximal 2,2–2,9% der *C. jejuni* Isolate aus den beiden Geflügelketten diese Resistenz aufwiesen. Ähnlich verhielt es sich bei der Resistenz gegenüber Streptomycin, die bei 7,7–11,7% der *C. coli* aus der Lebensmittelkette Huhn bzw. 14,6–19% aus der Lebensmittelkette Pute ausgeprägt war. Bei

C. jejuni war nur in max. 0,8% bzw. 5,4% der Fälle eine Resistenz gegenüber Streptomycin aus der Lebensmittelkette Huhn bzw. Pute nachzuweisen. Umso auffälliger ist die Beobachtung, dass 87% der *C.-coli*-Isolate aus Mastkalb resistent gegenüber Streptomycin waren. Hier lag die maximale Resistenzrate für

C. jejuni deutlich niedriger bei 8,1%. Für Erythromycin ergaben sich beim Kalb ebenfalls deutliche Unterschiede mit Resistenzraten von 30,4% für *C. coli* bzw. 2,7% für *C. jejuni*. Gegenüber Tetracyclin waren sogar 95,7% der *C. coli* und 75,7% der *C. jejuni* aus Mastkalb resistent, Raten, die deutlich über denen aus der Lebensmittelkette Pute lagen. Die Resistenzraten gegenüber (Fluor-)chinolonen waren bei *C. jejuni* aus Mastkalb mit maximal 51,4% ggf. etwas geringer, aber mit 82,6% bei *C. coli* ähnlich hoch wie bei Isolaten aus Geflügel.

Die Resistenzen von *C.-jejuni*-Isolaten aus Rind lagen gegenüber (Fluor-)chinolonen und Tetracyclin unter 40%. Kein Isolat wies Resistenz gegenüber Erythromycin auf. Die Streptomycin-Resistenz war mit 4,6% gering.

Fazit

In den Jahren 2012 bis 2014 wiesen *C. jejuni* und *C. coli* aus der Lebensmittelkette Geflügel und Mastkalb sehr hohe Resistenzen gegenüber (Fluor-)chinolonen und Tetracyclin auf. Als „Biomarker“ für eine erhöhte Sensitivität von tierspezifischen Antibiotikaresistenzen von *Campylobacter*-Isolaten bei der Lebensmittelproduktion könnte die Spezies *C. coli* dienen, die 2012 bis 2014 ca. 10,7% der humanen Campylobacteriose-Fälle verursachte.¹ Die Ergebnisse aus dem Zoonosenmonitoring zeigten, dass bei *C.-coli*-Isolaten aus den Lebensmittelketten Geflügel und aus Mastkalb signifikante Resistenzraten gegenüber Erythromycin bestanden, die Maximalwerte von 30,4% der Isolate aus Kalb und 35,1% aus Pute erreichten. *C.-coli*-Isolate aus Mastkalb waren zudem ungewöhnlich häufig resistent gegenüber Streptomycin, mit einem prozentualen Anteil von 87%. Allerdings ist anzumerken, dass insgesamt die Probenanzahl der *C.-coli*-Isolate aus Kalb relativ gering war (n = 23).

Wie kann man die deutschen Daten im europäischen Kontext einordnen? Bei der Lebensmittelkette Huhn, die als Hauptverursacher der humanen Campylobacteriose gilt,² liegen die Resistenzraten der deutschen *C.-jejuni*-Isolate gegenüber (Fluor-)chinolonen unter denen aus Spanien und Ungarn im oberen Mittel und damit deutlich höher als in Norwegen, Finnland und Dänemark.³ Die Erythromycin-Resistenz bei *C.-jejuni*-Isolaten aus Huhn liegt europaweit relativ gering (in 2013 im Mittel unter 1%). Bei den *C.-coli*-Isolaten liegt Deutschland im mittleren Bereich, mit deutlich niedrigeren Resistenzraten im Vergleich zu Isolaten aus Spanien und Portugal.

Die Unterschiede bei den Resistenzraten von *Campylobacter*-Isolaten aus verschiedenen Matrices in Deutschland und ein Vergleich mit anderen EU-Ländern weisen darauf hin, dass ein tierspezifischer Einsatz von Antibiotika zu der in der Lebensmittelkette beobachteten, teilweise sehr hohen Resistenzrate gegenüber (Fluor-)chinolonen, Tetracyclin und bei *C. coli* aus Mastkalb zudem gegenüber Streptomycin führen kann. Die Resistenzraten gegenüber Erythromycin sind hingegen bei *C. jejuni* gering und bei *C. coli* moderat. Vor allem Resistenzen gegenüber (Fluor-)chinolonen können das Risiko bei schwerverlaufenden humanen Campylobacteriose-Fällen, die ggf. mittels Antibiotika therapiert werden müssen, erhöhen.

► P. Vogt, U. Lenski, A. Weiser, L. Ellerbroek,
A. Käsbohrer, K. Stingl
Reviewer: T. Alter

1. SurvStat@RKI 2.0; Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG), Abfrage 03.08.2015
2. Scientific Opinion on *Campylobacter* in broiler meat production: control options and performance objectives and/or targets at different stages of the food chain. EFSA Journal 2011;9(4):2105 [141 pp.].
3. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. EFSA Journal 2015;13(2):4036 [178 pp.].

Danksagung

Wir bedanken uns bei den Länderlaboratorien für die gute Zusammenarbeit, insbesondere für die Isolation und Über-sendung der *Campylobacter*-Isolate an das NRL im Rahmen des Zoonosen-Stichprobenplans.

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* spp. der Intermedius-Gruppe

Vertreter der Koagulase-positiven *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe spielen bei Hund und Katze als natürliche Besiedler der äußeren Haut und der Schleimhäute, aber auch als Krankheitserreger eine wichtige Rolle. Koagulase-positive Staphylokokken werden insbesondere im Zusammenhang mit Wundinfektionen, Otitis externa und der caninen Pyodermie isoliert. Diese Spezies werden auch für postoperative Komplikationen in Form von Wundinfektionen in der tierärztlichen Praxis verantwortlich gemacht. Hierbei sind insbesondere Methicillin-resistente *S.-aureus* (MRSA)- und *S.-pseudintermedius* (MRSP)-Stämme von Bedeutung; einerseits weil die therapeutischen Optionen in diesen Fällen stark eingeschränkt sind, andererseits aufgrund ihres zoonotischen Potenzials. Sie verursachen auch Infektionen beim Menschen, wobei ein wechselseitiger Transfer entsprechender Stämme zwischen Mensch und Hund/Katze beschrieben ist.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2012 wurden 58 *S.-aureus*-Isolate von Hund und Katze aus den Indikationen „Infektionen der Haut/Schleimhaut“ und „Otitis externa“ untersucht. Dabei stammten 35 Isolate vom Hund und 23 Isolate von der Katze. Im Studienjahr 2013 waren es 11 Isolate (6 vom Hund und 5 von der Katze). Die beiden Studienjahre wurden gemeinsam ausgewertet.

Hohe bzw. höhere Resistenzraten wurden für Ampicillin (65%), Penicillin (66%), Amoxicillin/Clavulansäure (48%), Oxacillin (25%) sowie für die Fluorchinolone Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Marbofloxacin (jeweils 28%) gefunden. Vancomycin-resistente Isolate wurden, wie auch in den Studienjahren zuvor, nicht detektiert (Abb. 6.1.1.1.1).

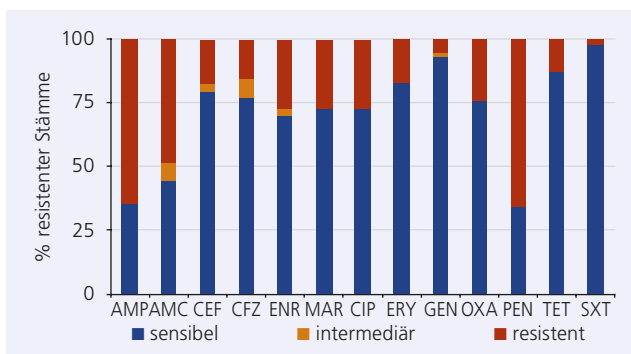


Abb. 6.1.1.1.1: Resistenzraten von *S. aureus* von Hund und Katze, Indikation Hautinfektionen, Deutschland 2012/2013 (n=69)

In der Studie 2012 wurden 566 *Staphylococcus* spp.-Isolate der Intermedius-Gruppe, im Studienjahr 2013 38 Isolate jeweils von Hunden mit Infektionen der Haut/Schleimhaut und mit Otitis externa untersucht.

Die höchsten Resistenzraten wurden für Penicillin (67% resp. 71%), Ampicillin (42% resp. 53%), Tetracyclin (38% resp. 45%) sowie Erythromycin und Clindamycin (31% resp. 45%) ermittelt. Gegenüber den getesteten Fluorchinolonen waren 12% bis 18% der Isolate resistent. Die übrigen Wirkstoffe wiesen Resistenzraten von bis zu 21% auf. In der Studie 2012 wurde ein Vancomycin-resistentes Isolat gefunden.

Tab. 6.1.1.1.1: Kleintier – MHK₉₀-Werte von Methicillin-sensiblen *S. aureus* für antibakterielle Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2010	2011	2012/2013
Cefoperazon	4	8	4
Cefotaxim	2	4	4
Cefquinom	0,5	1	1
Ceftiofur	1	2	1
Anzahl Isolate (n)	35	14	51

Vor allem Oxacillin- bzw. Methicillin-resistente *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe (in der Regel MRSP) wiesen zu einem großen Teil Mehrfachresistenzen, z.B. gegenüber Erythromycin, Gentamicin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Enrofloxacin

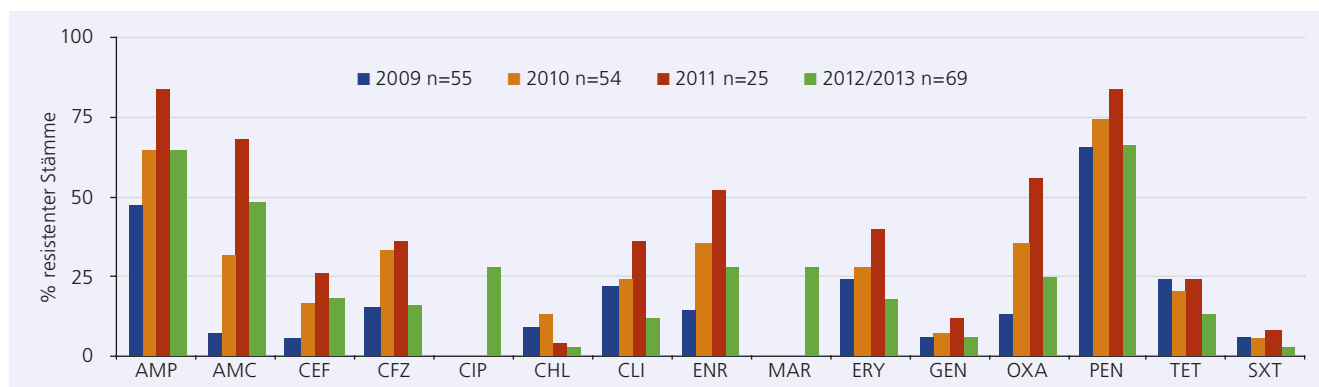


Abb. 6.1.1.1.2: Resistenzraten von *S. aureus* von Hund und Katze, Indikation Hautinfektionen/Otitis externa, Deutschland 2009–2013

und Marbofloxacin, auf (Abb. 6.1.1.1.3). In den Studienjahren 2012 und 2013 wurden 8% resp. 10% Methicillin-resistente *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe detektiert.

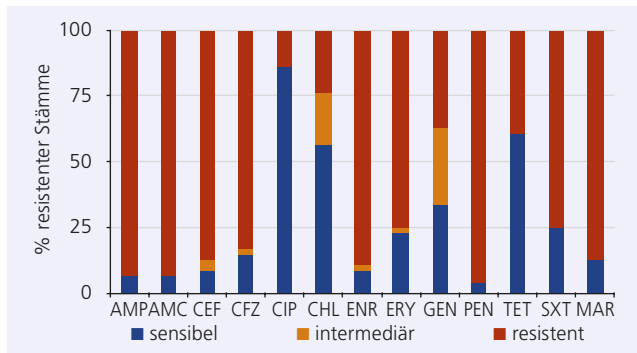


Abb. 6.1.1.1.3: Resistenzraten von Methicillin-resistenten *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe vom Hund, Indikation Hautinfektionen/Otitis externa, Deutschland 2012 (n=48)

Die MHK₉₀-Werte für die Cephalosporine der neueren Generation liegen für die Methicillin-sensiblen *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe, auch im Verlauf der Studienjahre, im niedrigen Bereich. (Tab. 6.1.1.1.2).

Tab. 6.1.1.1.2: Kleintier – MHK₉₀-Werte von Methicillin-sensiblen *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe für antibakterielle Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2011	2012	2013
Cefoperazon	0,5	0,5	0,5
Cefotaxim	0,5	0,5	0,5
Cefquinom	0,5	0,25	0,25
Ceftiofur	0,25	0,25	0,25
Anzahl Isolate (n)	46	518	34

Fazit

Im Verlauf der Studienjahre ist der Trend sowohl bei *S. aureus* als auch bei *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe uneinheitlich (Abb. 6.1.1.1.2 und 6.1.1.1.4). Insgesamt stellt sich jedoch die Resistenzlage eher ungünstig dar. Ein Resistenztest sollte nach Möglichkeit bei jedem Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

➤ Autor: U. Steinacker
Reviewer: A. Lübke-Becker

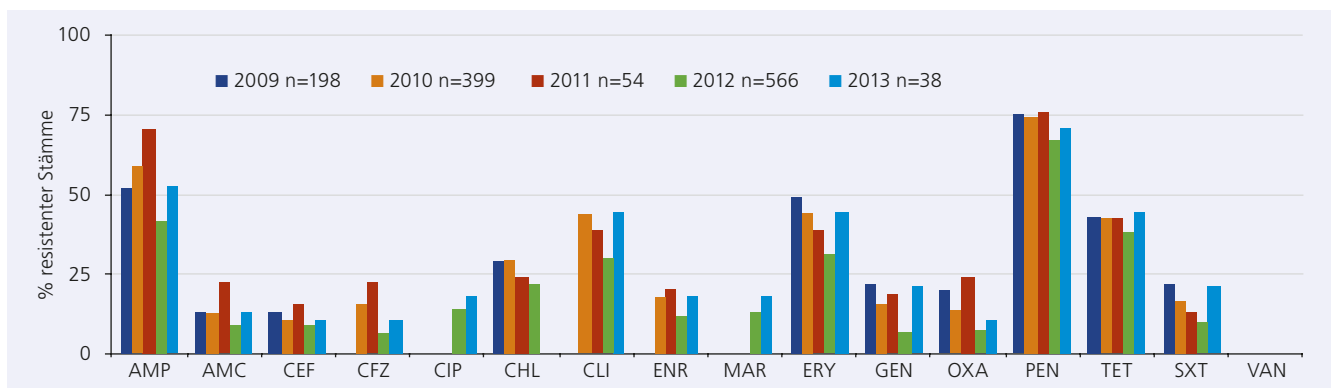


Abb. 6.1.1.1.4: Resistenzraten von *Staphylococcus* spp. der Intermedius-Gruppe vom Hund, Indikation Hautinfektionen/Otitis externa, Deutschland 2009–2013

6.1.1.2 *Bordetella bronchiseptica*

Bordetella bronchiseptica ist ein Gram-negativer Krankheitserreger des Respirationstraktes. Die Übertragung erfolgt vor allem durch direkten Kontakt. Entsprechend treten Infektionen am häufigsten bei engem Kontakt der Tiere, z.B. in Tierheimen oder Hunde- bzw. Katzenzuchten auf. Klinisch kranke Tiere zeigen respiratorische Symptome wie Niesen, Husten, muco-purulenten Augen- und Nasenausfluss und Dyspnoe, wobei Hunde und Katzen eine ähnliche Symptomatik aufweisen. Bei Hunden ist *B. bronchiseptica* Mitverursacher des Zwingerhustens. Aufgrund der schlechten Clearance-Rate sind Hunde und Katzen häufig für eine lange Zeitspanne symptomlose Träger und Ausscheider von *B. bronchiseptica*.

Trends der Resistenzentwicklung

Aufgrund der geringen Probenzahl wurden die Ergebnisse der Studien 2012 (n=9) und 2013 (n=7) zusammenfassend ausgewertet.

Es wurden keine resistenten Isolate für die Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin und Gentamicin nachgewiesen. Ein Isolat war gegen Chloramphenicol resistent. Die hohen MHK₉₀-Werte für die β -Lactamantibiotika zeigen, dass bei diesen Wirkstoffen, wie auch schon in den vorangegangenen Studienjahren, mit einer verminderten Wirksamkeit gerechnet werden muss.

Für Nalidixinsäure, die als Indikator für eine beginnende Fluorchinolon-Resistenz gilt, liegen die MHK₉₀-Werte recht hoch bei 8 mg/l bzw. 16 mg/l. Trotzdem ist noch von einer guten Wirksamkeit von Enrofloxacin auszugehen (MHK₉₀ bei 0,5–1 mg/l). Dagegen ist der MHK₉₀-Wert für das erstmals in den Studienjahren 2012/2013 untersuchte Marbofloxacin mit 16 mg/l recht hoch.

Tab. 6.1.1.2.1: Kleintier – MHK₉₀-Werte von *B. bronchiseptica* für antibakterielle Wirkstoffe, für die keine anerkannten CLSI-Grenzwerte vorliegen

Antibiotikum	MHK ₉₀ (mg/l)		
	2008/2009	2010/2011	2012/2013
Ampicillin	32	32	32
Cefoperazon	8	8	8
Cefotaxim	≥ 32	≥ 32	≥ 32
Cefquinom	32	32	32
Ceftiofur	≥ 64	≥ 128	≥ 64
Ciprofloxacin	n.g.	n.g.	1
Colistin	0,25	0,5	1
Doxycyclin	0,5	1	1
Enrofloxacin	1	0,5	1
Florfenicol	4	4	8
Marbofloxacin	n.g.	n.g.	16
Nalidixinsäure	16	8	16
Neomycin	n.g.	n.g.	8
Penicillin	≥ 32	≥ 32	≥ 32
Streptomycin	n.g.	n.g.	128
Tetracyclin	1	2	4
Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	4	8	4
Anzahl Isolate (n)	26	30	16

Fazit

B.-bronchiseptica-Isolate zeigten eine Unempfindlichkeit gegenüber vielen β -Lactamantibiotika. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien lagen die Ergebnisse für die meisten übrigen getesteten Wirkstoffe auf gleichem Niveau. Bei der Beurteilung der Daten sind die geringen Fallzahlen getesteter Isolate zu beachten.

- Autor: U. Steinacker
Reviewer: A. Lübke-Becker

6.1.2 Enteritis

6.1.2.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli ist ein Bestandteil der physiologischen Mikrobiota des Intestinaltraktes von Säugetieren. Definierte Pathovaren wie z.B. enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC) oder Shiga-Toxin bildende *E. coli* (STEC) können jedoch ernsthafte Infektionskrankheiten des Darmes hervorrufen.

Trends der Resistenzentwicklung

In der GERM-Vet Studie 2013 wurden 17 *E.-coli*-Isolate von Hunden und Katzen mit Infektionen des Gastrointestinaltraktes untersucht. In den beiden Studienjahren davor (2012 und 2011) waren es jeweils 18 Isolate.

Aufgrund der geringen Zahl der Isolate können die Daten nur einen Hinweis zur Resistenzsituation geben und spiegeln nicht die Situation in der gesamten Population wider.

Zur Beurteilung der MHK-Werte für Ampicillin und Gentamicin standen für die Isolate von Hunden spezifische CLSI-Grenzwerte zur Verfügung. Die Beurteilung der Isolate von Katzen erfolgte auf der Basis nicht tierartspezifischer Grenzwerte. Die höchsten Resistenzraten wurden 2013 für Ampicillin (insgesamt 71%: Hund 100%, Katze 38%), Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (jeweils 24%) ermittelt (Abb. 6.1.2.1.1). Zwei Isolate, die phänotypisch als ESBL-verdächtig eingestuft worden waren, zeigten hohe MHK₉₀-Werte gegenüber den neueren Cephalosporinen. Kein Isolat war gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

Fazit

Im Verlauf der Studienjahre zeigt sich die Entwicklung der Resistenzraten für *E.-coli*-Isolate aus Infektionen des Gastrointestinaltraktes von Hunden und Katzen uneinheitlich. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der niedrigen Isolatzahlen nicht möglich.

► Autor: U. Steinacker
Reviewer: A. Lübke-Becker

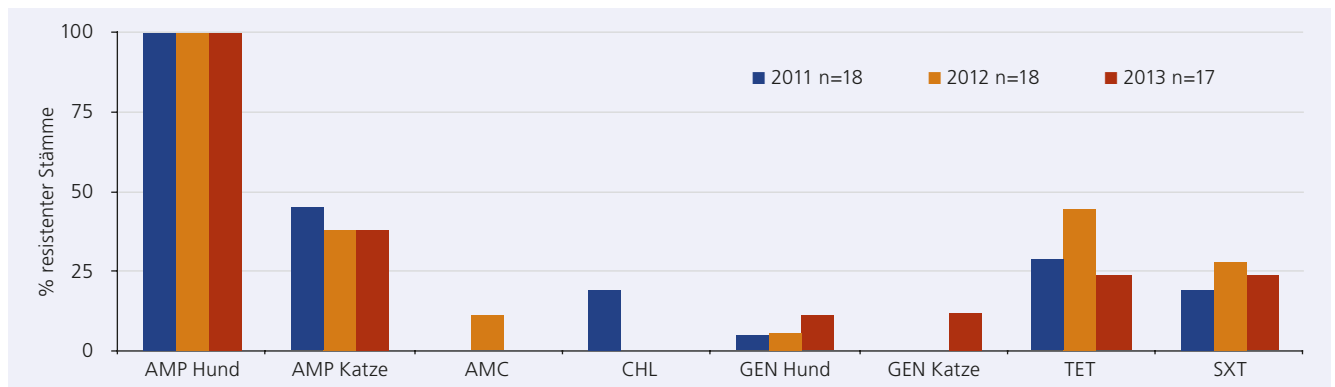


Abb. 6.1.2.1.1: Resistenzraten von *E.coli* von Hund und Katze, Indikation Infektion des Gastrointestinaltraktes, Deutschland 2011–2013

OXA-48-Carbapenemase in *Klebsiella*-Spezies und *Escherichia coli* bei Tieren

Einleitung

Die Carbapenem-Resistenz bei Enterobacteriaceae stellt ein zunehmendes infektionsmedizinisches Problem dar und ist vor allem auf die weltweite Ausbreitung verschiedener Carbapenem-hydrolysierender β -Lactamasen zurückzuführen. Diese Carbapenemasen gehören der Ambler-Klasse A (z.B. KPC), der Klasse B (z.B. VIM, IMP und NDM) und der Klasse D (z.B. OXA-48 & Varianten, ausgezeichnet durch eine schwächere, jedoch nach wie vor signifikante Carbapenemase-Aktivität) an.^{1,2} Derzeit handelt es sich bei $\leq 1\%$ der isolierten Enterobacteriaceae-Spezies in Deutschland um Carbapenemase-Bildner. Laut des aktuellen Berichts des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Gram-negative Krankenhauserreger steigt die Tendenz seit Beginn seiner Tätigkeit im Jahr 2009 jedoch kontinuierlich an.³ Dabei ist *Klebsiella (K.) pneumoniae* die Enterobacteriaceae-Spezies, bei der Carbapenemase-Gene am häufigsten gefunden werden. In Deutschland überwiegt OXA-48 unter den bei Enterobacteriaceae nachgewiesenen Carbapenemasen. Aber auch andere Typen wie VIM-1-, KPC-2, KPC-3 und NDM-1 konnten in den vergangenen Jahren häufig bei Enterobacteriaceae nachgewiesen werden. Die nahezu ausschließliche Lokalisation der Carbapenemase-Gene auf Plasmiden erleichtert ihre Übertragung sowohl innerhalb von Isolat einer Bakterienspezies als auch zwischen verschiedenen Spezies und Isolat und trägt so zu einer schnellen Ausbreitung innerhalb einer Population bei.

Über das Auftreten von Carbapenemasen in Enterobacteriaceae bei Tieren ist bislang wenig bekannt. Neben VIM-1 produzierenden *Escherichia (E.) coli*- und *Salmonella-enterica*-Isolaten in Schweine- und Geflügelmastbetrieben in Deutschland sowie in Umgebungsproben der Betriebe (Fliege, Dung, Mäusekot)⁴⁻⁶ beschränken sich die Berichte über Nachweise von Carbapenemasen bei lebensmittelliefernden Tieren weltweit auf Bakterienspezies außerhalb der Familie der Enterobacteriaceae wie *Acine-*

tobacter (A.) baumannii,^{7,8} *A. Iwoffii*,⁹ *Acinetobacter* spp.¹⁰ und *Pseudomonas aeruginosa*.⁸ In den USA wurde mit dem Nachweis NDM-1 produzierender *E.-coli*-Isolate von Hunden und Katzen erstmals eine Carbapenemase bei Hobbytieren beschrieben¹¹ und auch *Acinetobacter* spp. mit einer OXA-23-Carbapenemase wurden bei einer Katze in Portugal respektive Pferden in Belgien gefunden.^{12,13}

Ein Großteil der derzeit in der Veterinärmedizin verfügbaren Daten zum Vorkommen von Carbapenemasen basiert auf nicht systematischen Studien. Vielmehr handelt es sich oftmals um Zufallsbefunde, die beispielsweise im Rahmen von Untersuchungen zum Vorkommen von ESBL- oder AmpC-bildenden Bakterien erhoben werden. Ein ähnlicher Zufallsbefund stellte auch die Grundlage für eine systematische Studie zur Untersuchung des Auftretens und der molekularen Eigenschaften von Carbapenemase produzierenden *K.-pneumoniae*- und *E.-coli*-Isolaten bei Tieren dar, die im Folgenden vorgestellt wird.¹⁴

Klebsiella-spp.- und *E.-coli*-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegen Carbapeneme aus klinischem Untersuchungsgut von Tieren

Im Zeitraum von Juni 2012 bis Januar 2014 wurden in der mikrobiologischen Diagnostik des Instituts für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere Justus-Liebig-Universität Gießen, 457 *K. pneumoniae*, 132 *K. oxytoca* und 6.326 *E. coli* sukzessive aus dem in diesem Zeitraum von > 400 Tierarztpraxen und tierärztlichen Kliniken in Deutschland eingesandten klinischen Untersuchungsmaterial isoliert. Die Herkunft der Isolate hinsichtlich Tierart und Probenmaterial ist der Abb. 1 zu entnehmen.

Alle Isolate wurden in einem Flüssigmedium [1 ml Müller-Hinton-Bouillon versetzt mit einem Meropenemblättchen (10 μ g)] auf eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen getestet.¹⁴ Insgesamt zeigten 42 Isolate ein Wachstum in diesem Medium, darunter 36 *K.-pneumoniae*-Isolate (7,9%, bezogen auf die Gesamtzahl der getesteten Isolate dieser Spezies), ein *K.-oxytoca*-Isolat (0,8%) und fünf *E.-coli*-Isolate (0,4%). Diese Isolate wurden entsprechend den Standards des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) mittels Modified-Hodge-Test getestet und sämtlich phänotypisch als Carbapenemase-Bildner bestätigt.¹⁶

Herkunft der Carbapenemase produzierenden *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolate in Bezug auf Tierart, Probenmaterial und Einsender

Carbapenemase produzierende *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolate wurden ausschließlich aus Proben von Kleintieren isoliert. Für keines der 2.692 *E.-coli*-Isolate bzw. der 427 *Klebsiella*-spp.-Isolate von Schweinen, Rindern, Pferden und anderen Tieren wurde mittels des Screeningtests im Flüssigmedium eine verminderte Empfindlichkeit gegen Carbapeneme festgestellt. Die 37 Carbapenemase bildenden *Klebsiella*-spp.-Isolate wurden von 29 Hunden und zwei Katzen aus unterschiedlichem Untersuchungs-

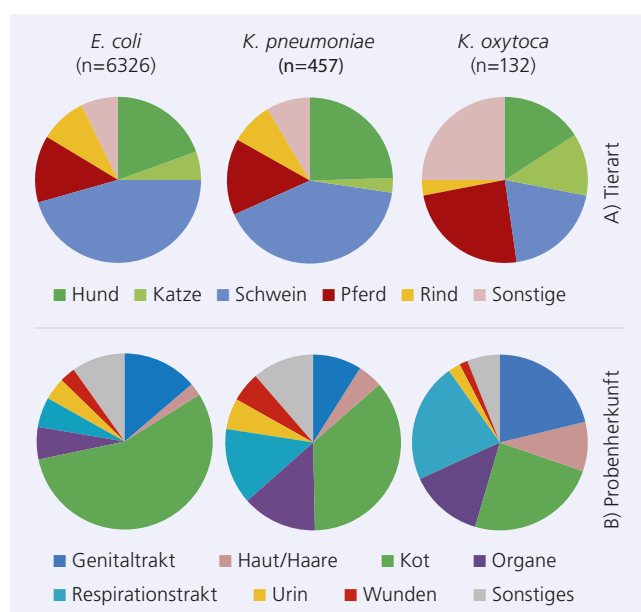


Abb. 1: Herkunft der *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolate, die auf eine verminderte Sensibilität gegenüber Carbapenemen untersucht wurden

gut isoliert. Im Detail waren dies Urin (37,8%), Wunden und Hautverletzungen (30,6%), zentrale Venenkatheter (8,1%) sowie verschiedenes anderes Probenmaterial (23,5%), darunter Spüllösungen trachealer Tubusse sowie abdominaler Drainagen. Bei sechs der 29 Hunde wurden je zwei *Klebsiella*-spp.-Isolate zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gewonnen. Die fünf *E.-coli*-Isolate stammten von fünf Hunden und waren hinsichtlich des Probenmaterials jeweils unterschiedlicher Herkunft (Wunde, Abszess, Kot, Blut und Bronchoalveolarlavage-Flüssigkeit).

Neben tierärztlichen Praxen waren 67 Tierkliniken unter den Einsendern des Probenmaterials, darunter 46 mit der Ausrichtung „Kleintiere/Kleine Haustiere“. Alle Carbapenemase produzierenden Isolate stammten ausschließlich aus einer einzigen Klinik für Kleintiere, und hier aus den Abteilungen für Innere Medizin (n=19) und Chirurgie (n=23).

Klinische Resistenz der Carbapenemase produzierenden *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolate

Dort, wo zur Beurteilung der ermittelten MHK-Werte spezifische CLSI-Grenzwerte für von Tieren isolierte Enterobacteriaceae zur Verfügung standen (Ampicillin, Cefpodoxim, Ceftiofur, Amikacin, Gentamicin, Marbofloxacin, Tetracyclin, Nitrofurantoin, Chloramphenicol, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Imipenem, Enrofloxacin, Amoxicillin/Clavulansäure), wurden diese für die Beurteilung der Empfindlichkeit zugrunde gelegt.¹⁵ Die Bewertung der Empfindlichkeit gegenüber weiteren Wirkstoffen erfolgte auf der Basis humaner CLSI-Grenzwerte.¹⁶ Auf dieser Bewertungsgrundlage erwiesen sich alle 37 *Klebsiella*-spp.-Isolate als resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und alle getesteten Fluorchinolone (Abb. 2). Für Gentamicin, Tobramycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chloramphenicol, Nitrofurantoin und Tetracyclin wurden Resistenzraten von 24,3% bis 43,2% ermittelt. Gegenüber Imipenem erwiesen sich 20 Isolate (54,1%) als resistent, weitere 13 Isolate (35,1%) zeigten sich durch eine verminderte Empfindlichkeit aus, während vier Isolate trotz nachgewiesener Carbapenemase-Produktion sensibel waren. Die Sensibilität dieser vier Isolate wurde mittels Epsilometertest (E-Test) bestätigt.

Bei der Auswertung der für die Carbapenemase bildenden *E. coli* ermittelten MHK-Werte zeigte sich für alle fünf Isolate eine Resistenz gegen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin sowie alle getesteten Wirkstoffe aus der Klasse der Fluorchinolone. Für Cefalexin, Cefpodoxim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Tetracyclin und Chloramphenicol ergab sich jeweils eine Resistenzrate

von 80%. Im Gegensatz zu den meisten *Klebsiella*-spp.-Isolaten waren alle Carbapenemase produzierenden *E.-coli*-Isolate mit einem MHK-Wert von ≤ 1 mg/l sensibel gegenüber Imipenem; dies wurde auch im E-Test bestätigt.

ESBL- und AmpC- β -Lactamasen in Carbapenemase produzierenden *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolaten

Zum Nachweis des ESBL-Phänotyps wurde die Empfindlichkeit von Isolaten mit Cefpodoxim-MHK-Werten von > 4 mg/l gegenüber Cefotaxim \pm Clavulansäure und Ceftazidim \pm Clavulansäure entsprechend den Standards des CLSI getestet.¹⁶

Von 37 Carbapenemase produzierenden *Klebsiella*-spp.-Isolaten zeigten 17 *K.-pneumoniae*-Isolate im ESBL-Bestätigungstest einen ESBL-Phänotyp. Neun weitere Isolate sowie das *K.-oxytoca*-Isolat erwiesen sich als AmpC- β -Lactamase-verdächtig. Bei zehn Isolaten ergab sich kein Hinweis auf die Bildung einer ESBL oder einer AmpC- β -Lactamase. Unter den *E. coli* zeigten sich zwei Isolate phänotypisch als ESBL-Bildner. Drei Isolate verhielten sich im ESBL-Bestätigungstest AmpC- β -Lactamase-verdächtig.

Genotypische Charakterisierung der β -Lactamase und Nachweis von PMQR-Genen

Bei sämtlichen phänotypisch als Carbapenemase-Bildner bestätigten *Klebsiella*-spp.-Isolaten konnte mittels PCR und Sequenzanalyse eine OXA-48 β -Lactamase nachgewiesen werden. Alle *K.-pneumoniae*- und *E.-coli*-Isolate besaßen zusätzlich β -Lactamasen, für die keine Co-Lokalisation auf dem OXA-48-Plasmid festgestellt wurde. Zudem konnten bei allen *K.-pneumoniae*-Isolaten und bei vier der *E.-coli*-Isolate verschiedene Plasmid-vermittelte (Fluor)Chinolone-resistenz (PMQR)-Gene mittels PCR nachgewiesen werden, die ebenfalls nicht auf dem OXA-48-Plasmid lokalisiert waren.

Das *K.-oxytoca*-Isolat besaß außer der Carbapenemase OXA-48 keine der getesteten β -Lactamasen und keine PMQR-Gene (Tab. 1).

Carbapenemasen vom OXA-48-Typ und genotypische Eigenschaften der Plasmide bei Isolaten von Tieren

Die Carbapenemase vom OXA-48-Typ konnte erstmals 2001 bei einem klinischen *K.-pneumoniae*-Isolat in der Türkei nachgewiesen werden. Über viele Jahre sind Nachweise von OXA-48-

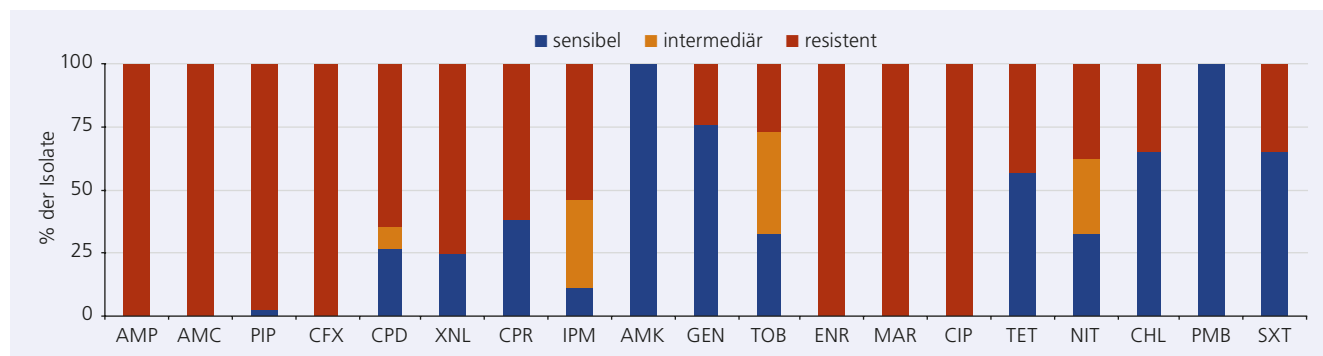


Abb. 2: Resistenzraten Carbapenemase-produzierender *Klebsiella*-spp.-Isolate (n=37) von Hunden und Katzen (AMP=Ampicillin, AMC=Amoxicillin/Clavulansäure, PIP=Piperacillin, CFX= Cefalexin, CPD= Cefpodoxim, XNL= Ceftiofur, CPR=Cefpirom, IPM=Imipenem, AMK=Amikacin, GEN=Gentamicin, TOB=Tobramycin, ENR=Enrofloxacin, CIP=Ciprofloxacin, MAR=Marbofloxacin, TET=Tetracyclin, NIT=Nitrofurantoin, CHL=Chloramphenicol, PMB=Polymyxin B, SXT=Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

β -Lactamasen ausschließlich bei Patienten aus der Türkei oder bei solchen mit Verbindung zu diesem Land belegt. Von dort aus erfuhren sie ab dem Jahr 2008 eine Ausbreitung über die als Reservoir der OXA-48 Carbapenemase geltenden Länder des Mittleren Ostens sowie Nordafrikas nach Europa.^{1,2,17,18} Neben sporadischen Fällen wird in diversen Ländern wie der Türkei, Belgien, Frankreich, Griechenland, Spanien und den Niederlanden eine steigende Anzahl von Ausbrüchen durch OXA-48 bildende *K. pneumoniae* in Krankenhäusern beobachtet.² In Deutschland wurde eine OXA-48- β -Lactamase erstmals in einer retrospektiven Studie bei einem Carbapenem-resistenten *K.-pneumoniae*-Isolat aus dem Jahr 2004 gefunden.¹⁹ Seitdem steigt die Anzahl der Nachweise kontinuierlich an und es existieren vereinzelte Berichte über eine nosokomiale Ausbreitung dieser Erreger in Krankenhäusern in Deutschland.^{3,18}

Bei OXA-48 handelt es sich um eine der wenigen plasmidkodierten Varianten der OXA-Carbapenemasen. Eine hohe genetische Ähnlichkeit unter den weltweit bei unterschiedlichen Enterobacteriaceae-Spezies und in diversen klonalen Gruppen einzelner Spezies gefundenen Plasmiden, die das *bla*_{OXA-48}-Gen tragen, führte zu der Vermutung, dass als Ursprung für die Ausbreitung von OXA-48 ein einziges Plasmid diene. So konnte ein dem Referenzplasmid pOXA-48a (isoliert 2004 von einem Patienten in der Türkei) ähnliches Plasmid auch in Deutschland bereits vielfach bei Isolaten von Patienten nachgewiesen werden.^{18,20}

Übereinstimmend mit den für pOXA-48a beschriebenen Charakteristika²⁰ wiesen alle in der vorliegenden Studie nachgewiesenen OXA-48-Plasmide tierischer Herkunft eine Größe von ca. 62 kb auf, konnten dem IncL-Plasmid-Replikontyp zugeordnet werden und waren in einen *E.-coli*-Rezipienten-Stamm transkonjugierbar. Der Nachweis des Transposons Tn1999.2 unmittelbar vor dem *bla*_{OXA-48}-Gen weist ebenso auf eine hohe Übereinstimmung des bei Kleintieren gefundenen Plasmids mit dem bei Menschen auftretenden pOXA-48a hin.

Klonale Verwandtschaft der OXA-48-Carbapenemase produzierenden *K.-pneumoniae*- und *E.-coli*-Isolate und Hinweise auf ein nosokomiales Geschehen

Die hohe Isolierungsrate von *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolaten

mit verminderter Empfindlichkeit gegen Carbapeneme in einer Tierklinik legte die Vermutung nahe, dass es sich um eine nosokomiale Verbreitung dieser Erreger innerhalb der Klinik handeln könnte. Zur Beurteilung der Verwandtschaft der Carbapenemase-Bildner wurde zunächst eine Multilokus-Sequenztypisierung (MLST) durchgeführt. Grundlage für die Auswertung waren die *K.-pneumoniae*-MLST-Datenbank des Institut Pasteur, Frankreich (<http://bigsdh.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>) bzw. die *E.-coli*-MLST-Datenbank der Universität Warwick, Großbritannien (<http://mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli>). Unter den OXA-48-Carbapenemase bildenden *K.-pneumoniae*-Isolaten dominierte der ST15 mit 25 Isolaten, gefolgt von dem ST11 (n=10) und dem ST895 (n=1), der sich lediglich in einem Allel von dem ST11 unterscheidet (Tab. 1). *K.-pneumoniae*-Isolate mit dem Sequenztyp ST15 spielen weltweit bei der Ausbreitung von ESBL- und Carbapenemase-Genen eine wichtige Rolle. In Kombination mit der ESBL CTX-M-15 wurde dieser Sequenztyp als epidemischer Klon sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin beschrieben.²¹⁻²⁶ So gab es in einer früheren Studie bereits Hinweise auf eine nosokomiale Verbreitung von ST15-CTX-M-15-*K.-pneumoniae*-Isolaten bei Kleintieren in 5 von 45 inkludierten Tierkliniken. Als Träger von verschiedenen Carbapenemasen, so auch von OXA-48, sind *K.-pneumoniae*-Isolate des Sequenztyps ST15 sowie des ST11 gehäuft bei klinischen Isolaten von Menschen in Erscheinung getreten.²⁷⁻³⁰

Mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) konnten für die veterinärmedizinischen Isolate identischer Sequenztypen weitere Untergruppen differenziert werden. So ergaben sich mit je > 90% Ähnlichkeit innerhalb der einzelnen Cluster drei Untergruppen beim ST15 (Kp-I, Kp-III und Kp-IV) und zwei Untergruppen beim ST11 (Kp-II und Kp-V) (Tab. 1). Das ST895-Isolat zeigte mit 94,1% eine hohe Ähnlichkeit zu der ST11-PFGE-Gruppe Kp-V. Bei den *E. coli* waren drei Isolate dem ST1196 zugehörig, die zwei weiteren Isolate wurden dem ST410 bzw. ST1431 zugeordnet. Die PFGE-Analyse spiegelte diese Einteilung wider und identifizierte die drei ST1196-Isolate als Klone (Ec-I) und die anderen beiden Isolate als Singletons (Ec-II und Ec-III) (Tab. 1).

Die Gruppierung von OXA-48 bildenden *K.-pneumoniae*- respektive *E.-coli*-Isolaten mit identischem Sequenztyp und Resistenzprofil in gemeinsamen PFGE-Gruppen weist auf

Tab. 1: Chronologie des Auftretens OXA-48-Carbapenemase produzierender *Klebsiella*-spp.- und *E.-coli*-Isolate sowie genotypische Eigenschaften

<i>Klebsiella</i> / <i>E. coli</i> -Typ	Anzahl Isolate	Probenherkunft (Anzahl)	Zeitraum der Isolierung	Tierart und Tiernummer	ST	ESBL/AmpC	Beta-Lactamasen	PMQR- Determinanten
Kp-I	10	U(4), W(1), H(1), L(2), ZVK(1), Shunt(1)	11.06.–11.12.12	Hd 1-6, 8-10	15	CTX-M-15	SHV-28, TEM-1, OXA-1	OqxA, AAC(6')-Ib-cr
Ec-I	3	W(1), Blutkultur(1), L(1)	11.06.–30.10.12	Hd 1, 2, 4	1196	SHV-12, CMY-2	TEM-1	QnrB2
Ec-II	1	Kot(1)	25.09.12	Hd 5	1431	CTX-M-15	TEM-1, OXA-1	OqxA
Kp-II	3	U(2), Zyste Prostata (1)	10.10.12–14.01.13	Hd 6, 11	11	DHA-1	SHV-11, OXA-1	QnrB4
Ec-III	1	Abszess Bauchdecke(1)	29.10.12	Hd 10	410	–	SHV-1, TEM-1	–
Kox	1	U(1)	26.11.12	Hd 7	nt	–	–	–
Kp-III	10	W(1), H(2), ZVK(2), Fistel(1), Bauchhöhle(2), Zyste(1), TT(1)	17.05.13–15.01.14	Hd 12-14, 16, 17, 19-21, 23, 29	15	–	SHV-1	OqxA
Kp-IV	3	U(1), W(1), Fettgewebs- Nekrose(1)	01.1.–23.12.13	Ktz 1, 2, Hd 27	15	CTX-M-15	SHV-1, OXA-1	OqxA/B, AAC(6')-Ib-cr
Kp-V	7	U(5), Bauchhöhle(2)	26.06.–14.01.14	Hd 15, 18, 22, 26, 28	11	DHA-1	SHV-11, OXA-1	OqxA/B, QnrB4, AAC(6')-Ib-cr
Kp-VI	2	W(1), Drainage Bein(1)	11.10.–14.10.13	Hd 24	15	CTX-M-15	SHV-1, OXA-1	OqxA, AAC(6')-Ib-cr
Kp-VII	1	U(1)	05.11.13	Hd 25	895	DHA-1	SHV-11	OqxA/B, QnrB4,

Kp = *K. pneumoniae*, Kox = *K. oxytoca*, Ec = *E. coli*, Hd = Hund, Ktz = Katze, ST = Sequenztyp, nt = nicht untersucht, PMQR = Plasmid-lokalisierte (Fluor)Chinolonesistenz, U = Urin, W = Wunde, H = Haut, L = Lavage (bronchoalveolar/tracheal), ZVK = zentraler Venenkatheter, N = Nekrose, TT = Tracheotubus

einen epidemiologischen Zusammenhang und ein nosokomiales Geschehen in der Tierklinik hin. Auch wenn keine lückenlose Ereigniskette aufgedeckt werden konnte, so wurden in vielen Fällen räumliche und zeitliche Berührungspunkte identifiziert, die eine Übertragung der Erreger bzw. des Plasmids entweder direkt von Tier zu Tier oder über die Umgebung vermuten lassen. Über den gesamten Zeitraum der Untersuchung wurden OXA-48 produzierende Isolate nahezu gleichermaßen bei Tieren nachgewiesen, die in der Inneren Medizin und der Chirurgie der Kleintierklinik behandelt wurden. Der stationäre Aufenthalt der Tiere erstreckte sich von zwei Tagen bis zu mehreren Wochen und viele der insgesamt 31 betroffenen Tiere befanden sich an gleichen Tagen in den von beiden Stationen gemeinsam genutzten Untersuchungs- und Operationsräumen sowie der intensivmedizinischen Einheit der Tierklinik.

Grundsätzlich muss bei Isolaten aus klinischen Einrichtungen berücksichtigt werden, dass ein Teil der Patienten bei Vorstellung in der Tierklinik bereits vom Haustierarzt antimikrobiell vorbehandelt sein könnte¹⁶ und somit unter Umständen bereits eine Selektion resistenter Varianten (wie z.B. OXA, ESBL, AmpC) in dem Tier stattgefunden hat. In dem vorliegenden Fall konnte lediglich eruiert werden, dass ein Großteil der Tiere in der Tierklinik selbst vor dem Zeitpunkt der Isolierung der OXA-48-Carbapenemase-bildenden Isolate antimikrobiell behandelt worden sind. Hier wurden die Substanzen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin und Marbofloxacin eingesetzt. Cephalosporine wurden nur in Einzelfällen verwendet. Carbapeneme, die ausschließlich nach Umwidmung unter bestimmten Bedingungen bei Hunden und Katzen verwendet werden dürfen, kommen in dieser Klinik grundsätzlich nicht zum Einsatz. Ob die Tiere bereits bei Aufnahme in die Tierklinik mit den Erregern kolonisiert waren, ist nicht bekannt, da ein Eingangsscreening auf multiresistente Bakterien in veterinärmedizinischen Einrichtungen nicht stattfindet.

Fazit

In einem Zeitraum von 20 Monaten wurden 42 OXA-48-Carbapenemase produzierende *Klebsiella* spp. und *E. coli* aus dem Untersuchungsgut von Hunden und Katzen in einer Tierklinik nachgewiesen. Der Nachweis von identischen Sequenztypen, PFGE-Typen sowie Resistenzgenprofilen bei den mehrfach isolierten Spezies *K. pneumoniae* und *E. coli* sowie die hohe genetische Ähnlichkeit der OXA-48 Plasmide untereinander weisen auf eine nosokomiale Ausbreitung der Erreger und/oder des OXA-48-Plasmids innerhalb dieser Tierklinik hin. Die Frage nach der originären Quelle des OXA-48-Plasmids von Tier oder Mensch bleibt unbeantwortet und bedarf weiterer epidemiologischer Untersuchungen unter Einbeziehung der direkt mit den Tieren in Kontakt stehenden Personen sowie der Umgebung der Tierklinik. Auch inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der gefundenen Isolate mit der jeweiligen Erkrankung bei den Tieren besteht, bleibt in vielen Fällen aufgrund des gleichzeitigen Nachweises weiterer bakterieller Spezies offen.

Dennoch zeigen die Ergebnisse der Studie, dass dringender Bedarf an der Implementierung von systematischen Studien zur Surveillance von Carbapenemase produzierenden Bakterien bei Kleintieren besteht. Eine Sensitivitätstestung auf Carbapeneme erfolgt in tiermedizinischen Untersuchungseinrichtungen i.d.R. nicht, da Substanzen aus dieser Gruppe nur eingeschränkt und

ausschließlich einem Umwidmungsprozess folgend therapeutisch eingesetzt werden dürfen. Nur mit der Anwendung standardisierter Methoden im Rahmen von Surveillance-Studien kann der oftmals schwierige phänotypische Nachweis erworbener Carbapenemasen sichergestellt werden. Eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz dieser Enzyme ist insbesondere bei der OXA-48-Oxacillinase aufgrund ihrer schwachen Carbapenemase-Aktivität zu beachten.

► C. Ewers, I. Stolle

Reviewer: G. Brenner Michael

1. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 2012;18:263-72.
2. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother 2012; 67:1597-606.
3. Robert-Koch-Institut, Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gram-negative Krankenhauserreger. Epid Bull 2014;43:421-8.
4. Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. J Antimicrob Chemother 2012;67:1793-5.
5. Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. J Antimicrob Chemother 2013;68:478-80.
6. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. Vet Microbiol 2014;171:290-7.
7. Zhang WJ, Lu Z, Schwarz S, Zhang RM, et al. Complete sequence of the bla(NDM-1)-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin. J Antimicrob Chemother 2013;68:1681-2.
8. Al Bayssari C, Dabboussi F, Hamze M, Rolain JM. Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon. J Antimicrob Chemother, 2015;70:950-1.
9. Wang Y, Wu C, Zhang Q, Qi J, et al. Identification of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 in *Acinetobacter lwoffii* of food animal origin. PLoS One 2012;7:e37152.
10. Poirel L, Bercot B, Millenamm Y, Bonnin RA, et al. Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. Emerg Infect Dis 2012;18:523-5.
11. Shaheen BW, Nayak R, Boothe DM. Emergence of a New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2902-3.
12. Pomba C, Endimiani A, Rossano A, Saial D, et al. First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with urinary tract infection in a cat. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:1267-8.
13. Smet A, Boyen F, Pasmans F, Butaye P, et al. OXA-23-producing *Acinetobacter* species from horses: a public health hazard? J Antimicrob Chemother 2012;67:3009-10.
14. Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, et al. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. J Antimicrob Chemother 2013;68:2802-8.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacterial Isolates from Animals. CLSI document VET01-A4 and VET01-S2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement, M100-S25, 2015: Wayne, PA, 2015.
17. Dimou V, Dhanji H, Pike R, Livermore DM, et al. Characterization of Enterobacteriaceae producing OXA-48-like carbapenemases in the UK. J Antimicrob Chemother 2012;67:1660-5.
18. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E, Schiller RA, et al. Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2125-8.
19. Weinberg J, Heisig A, Heisig P. Molecular characterisation of the first carbapenem resistant isolate Va22038 expressing blaOXA-48 β -lactamase in Germany. 20th Europ Congr of Clin Microbiol Infect Dis, Basel, Switzerland, 2010;16(suppl. 2):S186-7.
20. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Che-

- mother 2012;56:559-62.
21. Damjanova I, Toth A, Paszti J, Hajbel-Vekony G, et al. Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005-the new 'MRSA's'? J Antimicrob Chemother 2008;62:978-85.
 22. Lee MY, Ko KS, Kang CI, Chung DR, et al. High prevalence of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Asian countries: diverse clones and clonal dissemination. Int J Antimicrob Agents 2011;38:160-3.
 23. Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, Le TA, et al. *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns: multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. Clin Microbiol Infect 2013;19:349-55.
 24. Nielsen JB, Skov MN, Jorgensen RL, Heltberg O, et al. Identification of CTX-M15-, SHV-28-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 as an epidemic clone in the Copenhagen area using a semi-automated Rep-PCR typing assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:773-8.
 25. Ewers C, Bethe A, Stamm I, Pfeifer Y, et al. Clonal spread of highly successful ST15-CTX-M-15 *Klebsiella pneumoniae* in companion animals and horses. J Antimicrob Chemother 2014;69:2676-80.
 26. Haenni M, Ponsin C, Metayer V, Medaille C, et al. Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone. J Antimicrob Chemother 2012;67:770-1.
 27. Osterblad M, Kirveskari J, Hakanen AJ, Tissari P, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Finland: the first years (2008-11). J Antimicrob Chemother 2012;67:2860-4.
 28. Lascols C, Peirano G, Hackel M, Laupland KB, et al. Surveillance and molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* isolates that produce carbapenemases: first report of OXA-48-like enzymes in North America. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:130-6.
 29. Oteo J, Hernandez JM, Espasa M, Fleites A, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemother 2013;68:317-21.
 30. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos DE, et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. J Antimicrob Chemother 2013;68:84-8.

7 Demografische Daten und Datenquellen

7.1 Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin

Das Datenmaterial stammt zum Großteil aus prospektiven, multizentrischen Untersuchungen, die in dem Zeitraum von 1995 bis 2013 (z.T. auch 2014) in Deutschland durchgeführt wurden. Weiterhin wurden die Resistenzdaten der Nationalen Referenzzentren (NRZ) analysiert. Nachfolgend werden die betreffenden NRZ und wichtigsten Resistenz-Surveillance-Programme und Systeme in Deutschland vorgestellt. Mit der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) am RKI ist ein fortlaufend erfassendes Surveillance-System etabliert.

Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

Resistenzstudie

Die Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz in der PEG untersucht seit 1975 im Rahmen einer Längsschnittstudie die Resistenzsituation bei verschiedenen Bakterienspezies im mitteleuropäischen Raum. Die Erhebungen werden seit 1995 alle drei Jahre, zuletzt im Jahr 2013 (z.T. auch 2014), vorgenommen. An den Untersuchungen sind vorwiegend Laboratorien in Deutschland sowie einige Zentren/Labore in der Schweiz und Österreich beteiligt.

Ein Merkmal der Studie ist der hohe Qualitätsstandard, der u.a. dadurch gewährleistet wird, dass alle in einer Erhebungsperiode gesammelten Isolate unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika geprüft werden. Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse, da Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungsgrenzen beruhen, nur schwer miteinander vergleichbar sind. Eine weitere Verbesserung der Datenqualität wurde dadurch erreicht, dass in den Studien der Jahre 2010 und 2013/14 alle Stämme in einem Referenzlabor getestet wurden.

Die Ergebnisse der Studien stehen auf der Website der PEG zur Verfügung. Sie können dort u.a. über eine interaktive Datenbank abgefragt werden. Mithilfe 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.

In den beiden letzten Untersuchungsjahren wurde die Studie in der Form von vier Teilprojekten unter der Beteiligung von mehr als 50 Laboren durchgeführt. Insgesamt wurden jeweils ca. 9.000 Erregerisolate aus dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich auf ihre Empfindlichkeit gegen Antiinfektiva geprüft.

1. Projekt mit Isolaten aus dem Hospitalbereich (Teilprojekt H),
2. Projekt mit Isolaten aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich (Teilprojekt N),

im Jahr 2010 zusätzlich:

3. Projekt mit *Candida*-Isolaten aus Blut u.a. sterilen Körperregionen (Teilprojekt C),
4. Projekt mit Gonokokken (Teilprojekt G),

im Jahr 2013 zusätzlich:

5. Projekt mit *Clostridium-difficile*-Isolaten von Patienten mit *C. difficile* assoziierter Diarrhoe (Teilprojekt Cdiff),
6. Projekt mit Blutkulturisolaten (Teilprojekt Bk) – im Jahr 2014

Die Berichte der beiden Teilprojekte Cdiff und Bk liegen noch nicht vor.

Die Erreger 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 aufeinanderfolgenden Isolate, sondern z.B. jedes zweite, dritte usw. Isolat in die Studie aufgenommen.

Als Methode der Empfindlichkeitsprüfung wird die Mikrodilution nach der Norm DIN EN ISO 20776-1 (früher DIN-Norm 58940) unter Verwendung industriell hergestellter Mikrotitrationsplatten, 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 mithilfe des Statistikprogramms SPSS ausgewertet.

Zur Einstufung der Bakterienisolate als „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ finden die jeweils aktuellen Spezies-spezifischen klinischen Bewertungsgrenzen („species-related clinical MIC breakpoints“) des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sowie des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees in Deutschland (NAK) Berücksichtigung. Die Änderung von Grenzwerten hat zur Folge, dass die in diesem Bericht für die Jahre bis 2007 dargestellten Resistenzraten von den Angaben in den Berichten GERMAP 2008, 2010 und 2012 abweichen können.

Teilprojekt H – Projekt mit Isolaten aus dem Hospitalbereich

Die Untersuchungen dieses Teilprojektes fokussieren sich im Wesentlichen auf die typischen Erreger von nosokomialen Infektionen. Das sind *Enterobacteriaceae*-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa* und andere Non-Fermenter sowie Staphylokokken und Enterokokken. Darüber hinaus wird die Resistenzsituation bei Pneumokokken untersucht. Das Studienprotokoll der Jahre 2010 und 2013 entspricht dem in früheren Resistenzerhebungen, sodass die Ergebnisse aus dem Teilprojekt H ohne Einschränkungen

gen mit den Resultaten vorhergehender Jahre verglichen werden dürfen. Die untersuchten Bakterienstämme aus dem Zeitraum 1995–2013 stammen zu 58–65% von Patienten auf Allgemeinstationen, 22–26% von Patienten auf Intensivstationen und 10–18% von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Erreger stammen überwiegend aus Wundmaterial (23–29%), Atemwegmaterial (18–23%), Harnwegmaterial (11–26%) und Blutkulturen (7–15%). Dabei hat der Anteil von Isolaten aus Harnwegmaterial über die Zeitperiode kontinuierlich abgenommen, während der Anteil von Isolaten aus den anderen Untersuchungsmaterialien jeweils tendenziell gestiegen ist. Der Anteil der männlichen Patienten stieg von 53% auf 59% und das Durchschnittsalter (Median) der Patienten von 57 auf 65 Jahre.

Teilprojekt N – Projekt mit Isolaten aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich

In den Jahren 2010 und 2013 wurde auch die Resistenzhäufigkeit bei verschiedenen bakteriellen Erregern, die aus dem ambulanten Versorgungsbereich an die mikrobiologischen Labore eingesendet wurden, untersucht. Dies waren *E. coli* (nur Urinisolate), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *P. aeruginosa* (non CF-Isolate) sowie *Staphylococcus aureus* und Streptokokken. Mit den erhobenen Daten soll eine Grundlage für die Erfassung von Resistenzrends in den nächsten Jahren gelegt werden.

Weitergehende Informationen zu den Teilprojekten H und N sowie zu den übrigen Teilprojekten finden sich in den Studienberichten, die auf der Website der PEG zum kostenlosen Download zur Verfügung stehen. Die Finanzierung der Resistenzstudie erfolgt durch finanzielle Zuwendungen aus der pharmazeutischen Industrie sowie aus Eigenmitteln.

➤ www.p-e-g.org/econtext/resistenzdaten/

Blutkulturstudie

Von der Arbeitsgemeinschaft sind seit 1983 vier Studien durchgeführt worden. In die vierte PEG-Blutkulturstudie 2006/2007 wurden insgesamt 7.652 Erreger von 7.310 Sepsis-Episoden eingeschlossen. An der Studie waren 13 Labore aus Deutschland und ein Labor aus Österreich beteiligt. Dabei wurden alle ätiologisch bedeutsamen Isolate aus Blutkulturen als Non-Copy-Strains eingebracht. Bakterienarten, die als Teil der residenten Hautflora vorkommen (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken) und Kontaminanten sein können, wurden nur bei mehrfachem Nachweis berücksichtigt. Die Anzüchtung und Identifizierung der Bakterien erfolgte in jedem Institut mit den dort üblichen Labormethoden. Zur Ermittlung der Antibiotikaempfindlichkeit wurden die MHK-Daten der 11 Labore herangezogen, die mit industriell hergestellten, antibiotikahaltigen Mikrotitrationsplatten nach Vorgabe der Arbeitsgruppe gearbeitet hatten. Die verwendeten Grenzwerte entsprechen weitestgehend denen der PEG-Resistenzstudie. Die Ergebnisse wurden im Chemotherapie Journal publiziert (Becker A, Rosenthal E, Studiengruppe. Antibiotikaempfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007. Chemother J 2010;19:28–39) und in den Berichten GERMAP 2008 und GERMAP 2010 vorgestellt. Im Jahr 2014 wurden die Untersuchungen als Teilprojekt Bk der PEG-Resistenzstudie wieder aufgenommen. Die Untersuchungen sind aber noch nicht abgeschlossen.

Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)

Mit dem Surveillance-System ARS wurde am Robert Koch-Institut eine kontinuierliche laborgestützte Resistenz-Surveillance etabliert, die auf den organisatorischen Strukturen und methodischen Erfahrungen der Surveillance-Systeme EARS-Net und GENARS (siehe GERMAP 2012) aufbaut, diese integriert und auf eine breitere Basis stellt. Das übergeordnete Ziel der Resistenz-Surveillance besteht in der Erfassung und Bereitstellung von Referenzdaten zur Resistenzlage in der stationären sowie in der ambulanten Versorgung.

Die Surveillance erstreckt sich auf alle den teilnehmenden Laboren zugesendeten klinisch indizierten Proben/Materialien und die daraus isolierten relevanten bakteriellen Erreger. ARS basiert auf den Ergebnissen der Resistenzbestimmung im Rahmen der in den teilnehmenden Laboren eingesetzten Routinediagnostik. Es werden sowohl qualitative (SIR-Bewertungen) als auch quantitative Resistenzergebnisse (MHK-Werte) akzeptiert. Die meisten Labore verwenden für die SIR-Bewertungen inzwischen die EUCAST-Grenzwerte. Die Standardauswertungen basieren auf SIR-Bewertungen; dabei werden die Bewertungsergebnisse, die auf der Anwendung verschiedener Normen basieren, zusammengefasst. Die ARS-Labore nehmen im Rahmen von EARS-Net an den Ringversuchen des United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) zur externen Qualitätssicherung teil.

Im Jahr 2014 haben 18 Labore aktiv an ARS teilgenommen, die Daten zu ca. 1.307.173 klinischen Proben aus 386 Krankenhäusern sowie zu ca. 409.316 klinischen Proben aus 6.905 Arztpraxen übermittelt haben. Resistenzergebnisse für die häufigsten bakteriellen Erreger in der ambulanten und stationären Versorgung sind über eine interaktive Datenbankabfrage öffentlich verfügbar.

ARS wurde von 2007 bis Mitte 2010 als Drittmittelprojekt vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert; seitdem wird es gemäß den Vorgaben der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie DART als kontinuierliche Aufgabe des RKI fortgeführt.

➤ <https://ars.rki.de/>

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

EARS-Net (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: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. (seit 2012). Für das Berichtsjahr 2014 wurden für Deutschland Resistenzdaten aus 21 mikrobiologischen Laboratorien, die 242 Krankenhäuser versorgen, an EARS-Net übermittelt. Der weitaus überwiegende Teil der Daten stammt aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS), ein über die Jahre abnehmender Teil aus Laboren, die ausschließlich Resistenzdaten invasiver Isolate für EARS-Net an das RKI übermitteln. Als Methoden der Empfindlichkeitsprüfung kommen in den deutschen Laboratorien die Testverfahren gemäß den Richtlinien des EUCAST (überwiegend) und des Clinical Laboratory Standards

Institute (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

Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen (SARI)

SARI war Teil eines initial vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten (2000–2006) Forschungsnetzwerkes zur Verbreitung von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern und wird nun am Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité – Universitätsmedizin Berlin weitergeführt. SARI konzentriert sich auf Intensivstationen, d.h. Hochrisikobereiche, was den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzsituation in einem Krankenhaus anbelangt. Dabei werden monatlich zum einen Resistenzen der 13 häufigsten Erreger gegen ausgewählte Antibiotika erfasst (ohne „copy strains“), zum anderen der monatliche Antibiotikaverbrauch. Bei der jährlichen Auswertung und dem 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 102 Intensivstationen in Deutschland (102 Stationen nehmen an SARI light und 63 Stationen an SARI teil). Die Empfindlichkeitstestungen werden entweder entsprechend EUCAST, CLSI oder DIN durchgeführt. Referenzdaten zu insgesamt 83.420 klinischen Isolaten liegen vor (Zeitraum 2010–2014).

► <http://sari.eu-burden.info/>

ResiNet (*Helicobacter pylori*)

Bei ResiNet handelt es sich um eine bundesweite, multizentrische Surveillance-Studie zur prospektiven Erfassung und Analyse der antimikrobiellen Resistenzentwicklung und deren Risikofaktoren bei *Helicobacter pylori* in Deutschland. Die Studie wurde 2001 durch das Nationale Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* initiiert und wird seitdem kontinuierlich als eine der wesentlichen, durch das RKI geförderten Aufgaben des NRZ weitergeführt.

Die Ziele der Studie sind die Identifikation von Risikofaktoren für die Resistenzentwicklung bei *H. pylori*, die Identifizierung geeigneter Interventionsmaßnahmen, um die Resistenzentwicklung einzudämmen, sowie die Gewinnung einer belastbaren Datengrundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der *H.-pylori*-Infektion.

ResiNet ist eine prospektive Studie, bei der klinische (Krankheitsbild) und anamnestische Daten (u.a. soziodemografische Daten, Vorkrankheiten, vorausgegangene antimikrobielle Behandlungen im Zusammenhang mit *H.-pylori*- oder anderen Infektionen) anhand eines standardisierten Fragebogens in pseudonymisierter Form erhoben werden. Zusätzlich werden Magenbiopsien der Studienpatienten mikrobiologisch kultiviert und die Isolate mittels Etest® auf ihre Empfindlichkeit gegen die zur Therapie geeigneten Antiinfektiva untersucht.

Zurzeit sind bundesweit 11 mikrobiologische Zentren an ResiNet beteiligt. Jedem Zentrum sind durchschnittlich zwei bis drei Gastroenterologen angeschlossen. Diese rekrutieren in vorher festgelegten Studienwochen Patienten, die, eine medizinische Indikation vorausgesetzt, traskopiert und biopsiert werden. In den mikrobiologischen Zentren wird eine mikrobiologische Anzucht des Erregers mit anschließender Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Dazu verwenden alle Zentren einheitliche, standardisierte Methoden, identische Qualitätskontrollstämme 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

German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (G-TEST)

G-TEST war ein von der deutschen Tochter der Firma Wyeth (jetzt Pfizer) initiiertes Resistenz-Surveillance-Programm. Im Rahmen von drei deutschlandweiten Studien in den Jahren 2005, 2007 und 2009 wurden insgesamt mehr als 6.000 Bakterienisolate von ausgewählten aeroben Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienarten, die vor sowie ein Jahr und drei Jahre nach der Markteinführung von Tigecyclin gesammelt wurden, auf ihre Empfindlichkeit gegen diesen Wirkstoff im Vergleich zu anderen Antibiotika untersucht. In die Untersuchungen wurden jeweils 15 Laboratorien für medizinische Mikrobiologie, die geografisch 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 festgelegten Grenzwerte herangezogen.

Nationale Referenzzentren (NRZ) und Konsiliarlabore

Im Rahmen der Neustrukturierung der Infektionsepidemiologie in Deutschland werden seit 1995 sogenannte Nationale Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit berufen. Die Berufung erfolgt in Abstimmung mit dem RKI auf der Basis von Stellungnahmen externer Gutachter und der Beratung durch den Wissenschaftlichen Beirat für Public Health Mikrobiologie beim RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/WissBeirat_PH/WissBeirat_PH_node.html).

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 und *Haemophilus influenzae*
➤ 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/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellen/salmo_node.html
- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken
➤ www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Staphylokokken/staphylo_node.html
- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
➤ www.streptococcus.de
- Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
➤ www.nrz-myk.de (früher: www.nrz-mykosen.de)
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
➤ www.nrz-hygiene.de

Resistenzdaten werden auch in folgenden Konsiliarlaboren erhoben:

- Konsiliarlabor für Gonokokken
➤ www.vivantes.de/gonokokken
- Konsiliarlabor für Legionellen
➤ www.konsiliarlabor-legionella.de
- Konsiliarlabor für Listerien
➤ www.listeriose.eu
- Konsiliarlabor für anaerobe Bakterien
➤ E-Mail: acr@medizin.uni-leipzig.de
- Konsiliarlabor für *Clostridium difficile*
➤ www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/infektionsmedizin/medizinische_mikrobiologie_und_hygiene/konsiliarlabor_clostridium_difficile/

Der allgemeine Aufgabenkatalog von NRZ umfasst (nicht alle Punkte sind für jedes NRZ zutreffend):

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren; Initiierung von Untersuchungen zur Qualitätssicherung
2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge
3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. von diagnostikspezifischen Referenzpräparaten, mit Ausnahme von Stämmen der ATCC (American Type Culture Collection) und DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)
4. Aufbau und koordinierende Pflege eines Netzwerkes diagnostischer Einrichtungen
5. Beratungstätigkeit für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit
6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der WHO einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen
7. In Abstimmung mit dem RKI Auswertung und Interpretation der Daten mit dem Ziel, die epidemiologische Situation möglichst repräsentativ für Deutschland zu beschreiben; Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillance-Projekten
8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder 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,
11. Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

➤ M. Kresken, E. Meyer
Reviewer: M. Mielke

7.2 Resistenz-Surveillance-Studien in der Tiermedizin

System der Empfindlichkeitsprüfungen bei tierpathogenen Erregern

Seit dem Jahr 2001 werden durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitorings (GERM-Vet) deutschlandweit pathogene Bakterien von akut erkrankten Lebensmittel liefernden Tieren auf ihr Empfindlichkeitsverhalten gegenüber ausgewählten antibakteriellen Wirkstoffen geprüft. Hinzu kommen seit dem Studienjahr 2006/2007 auch Isolate von erkrankten Heimtieren (Hund und Katze). 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 damit möglich, in Deutschland umfassend für alle wichtigen Tierarten und die therapierelevanten bakteriellen Infektionserreger auf umfassende und fundierte Resistenzdaten zurückzugreifen.¹

Untersuchungsdesign

Die Entscheidung, welche Bakterienspezies bei welcher klinischen Erkrankung untersucht werden, basiert auf der Bedeutung des Erregers am jeweiligen Krankheitsgeschehen. Die Einsendung der Bakterienisolate erfolgt durch externe Institutionen (Veterinäruntersuchungsämter, Tiergesundheitsdienste der Bundesländer, universitäre Einrichtungen, private veterinärmedizinische Diagnostiklabore) nach einem detaillierten Stichprobenplan. 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. 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 epidemiologische Parameter wie Herdengröße, Nutzungsrichtung, Haltungsform, Tialter und Geschlecht erfasst, damit weitere wichtige Informationen für eine Bewertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung und Weiterverbreitung von Resistenzen zur Verfügung stehen.

Methode der Sensibilitätsprüfung

Die Empfindlichkeitsbestimmung der zu untersuchenden Bakterienstämme gegenüber den verschiedenen Antibiotika erfolgt mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode nach den Angaben des Dokuments VET01-A4 und VET01 S des Approved Standard des Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI, 2013², 2015³).

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, sodass es in Einzelfällen auch zur Prüfung von Wirkstoffen kommt, die für die jeweilige Bakterienspezies unter Umständen keine Bedeutung haben oder bei denen die Bakterienspezies innerhalb klinisch er-

reichbarer Wirkstoffkonzentrationen gegenüber einem Wirkstoff intrinsisch resistent sind (z.B. Unwirksamkeit von Penicillin G oder Erythromycin gegenüber *E. coli*).

Bewertung der Empfindlichkeitsergebnisse

Die Einstufung der ermittelten MHK-Werte in die Kategorien „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ erfolgt durch klinische Grenzwerte, wie sie im Dokument VET01 S (CLSI, 2015²) angegeben sind. Das CLSI-Dokument VET01 S war zum Zeitpunkt der Auswertung das einzige international anerkannte Dokument, das veterinärspezifische klinische Grenzwerte beinhaltet, wobei hier beachtet werden muss, dass die Mehrzahl dieser Grenzwerte, insbesondere für die älteren Antibiotika, aus dem humanmedizinischen Bereich übernommen worden sind. Die im CLSI-Dokument aufgeführten veterinärspezifischen Grenzwerte gelten ausschließlich für die angegebenen Bakterienspezies/Indikation/Tierspezies-Kombinationen. Bei den Wirkstoffen, für die es im genannten CLSI-Dokument keine festgelegten Grenzwerte gibt, wird auf eine Einstufung als „empfindlich“, „intermediär“ oder „resistent“ verzichtet (Tab. 7.2.1). Stattdessen werden zur Einordnung der Empfindlichkeit der Bakterien die aus der Verteilung der Population berechneten MHK₅₀- und MHK₉₀-Werte verwendet. Diese beiden Werte beschreiben, bei welchem MHK-Wert mindestens 50 bzw. 90% der untersuchten Population durch den entsprechenden Wirkstoff im Wachstum inhibiert werden.⁴

System der Empfindlichkeitsprüfungen bei Zoonoseerregern

Zur Erfassung der Resistenz von Zoonoseerregern gilt die Richtlinie 2003/99/EG bzw. darauf basierend die AVV Zoonosen Lebensmittelkette.⁵ Die AVV Zoonosen Lebensmittelkette regelt die Planung, Koordinierung und Durchführung der Untersuchungen zum Zoonosen-Monitoring. Durchgeführt wird das Zoonosen-Monitoring von den Bundesländern im Zuge der amtlichen Lebensmittel- und Veterinärüberwachung.

Untersuchungsdesign

Der bundesweit gültige Zoonosen-Stichprobenplan wird durch Zusammenarbeit des Bundesinstituts für Risikobewertung mit den Bundesländern erstellt, beraten und vom Ausschuss Zoonosen beschlossen. Der Stichprobenplan enthält Vorgaben über die zu untersuchenden Spezies bei den Zoonoseerregern, die zu überwachenden Stufen der Lebensmittelkette, Anzahl der zu untersuchenden Proben usw.

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 CLSI (CLSI, 2008⁶) bzw. nach ISO 20776-1:2006. Verwendet werden kommerziell erhältliche Mikrotiterplattenformate.

Bewertung der Empfindlichkeitsdaten

Die Bewertung der erhobenen Empfindlichkeitsdaten erfolgt auf Basis des Durchführungsbeschlusses 2013/652/EU,⁷ in dem sowohl die zu testenden Antibiotika als auch die Bewertungskri-

Tab. 7.2.1: Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, Testbereiche und Grenzwerte (gemäß VET01 S2, CLSI 2013) der geprüften antibakteriellen Wirkstoffe aus den Resistenzmonitoringstudien des BVL

Antibiotikaklasse	Antibakterieller Wirkstoff	Abkürzung	Testbereich (mg/l)	Grenzwert resistent ab (mg/l)
Penicilline	Benzylpenicillin	PEN	0,015–32	$\geq 0,25^a$ $\geq 4^b$ $\geq 16^c$ $\geq 1^h$
Aminobenzylpenicilline	Ampicillin	AMP	0,03–64	$\geq 32^d$ $\geq 0,5^a, q, r$ $\geq 8^b$ $\geq 16^d$ $\geq 1^e$ $\geq 2^s$
β -Lactam/ β -Lactamase-Inhibitoren	Amoxicillin/Clavulansäure (Verhältnis 2:1)	AMC	0,03/0,015–64/32	$\geq 8/4^a$ $\geq 32/16^f$ $\geq 1/0,5^a, e, r, t$
Isoxazolympenicilline	Oxacillin + 2% NaCl	OXA	0,015–8	$\geq 4^g$ $\geq 0,5^a, q$
Cephalosporine	Cephalothin	CEF	0,06–128	≥ 32 ≥ 8
	Cefazolin	CFZ	0,03 – 64	≥ 8
	Cefoperazon	CPZ	0,06–32	
	Cefotaxim	CTX	0,015–32	
	Ceftiofur	XNL	0,03–64	$\geq 8^h, i, j$
	Cefquinom	CQN	0,015–32	
Tetracycline	Tetracyclin	TET	0,12–256	$\geq 8^b, h$ $\geq 16^a, d$ $\geq 2^i$
	Doxycyclin	DOX	0,06–128	
Makrolide	Erythromycin	ERY	0,015–32	$\geq 8^a, c$ $\geq 1^b$
	Tilmicosin	TIL	0,06–128	$\geq 32^k$
	Tulathromycin	TUL	0,03–64	$\geq 64^h, v$
	Tylosin	TYL	0,06–128	
Lincosamide	Pirlimycin	PIR	0,03–64	$\geq 4^j$
	Clindamycin	CLI	0,03–64	
	Lincomycin	LIN	0,03–64	
Aminoglycoside	Gentamicin	GEN	0,12–256	$\geq 16^f$ (außer APP) $\geq 8^l$
Phenicole	Florfenicol	FFN	0,12–256	$\geq 8^h, m$
	Chloramphenicol	CHL	0,5–256	$\geq 16^b$ $\geq 32^f$
Pleuromutiline	Tiamulin	TIA	0,03–64	$\geq 32^n$
(Fluor)chinolone	Enrofloxacin	ENR	0,008–16	$\geq 2^h, o$ $\geq 1^w$ $\geq 4^a, e, t$
	Ciprofloxacin	CIP	0,008–16	
	Marbofloxacin	MAR	0,008–16	
	Nalidixinsäure	NAL	0,06–128	
Glycopeptide	Vancomycin	VAN	0,015–32	$\geq 32^a, b, c$
Polypeptide	Colistin	COL	0,03–16	
Carbapeneme	Imipenem	IPM	0,015 – 32	
Diaminopyrimidin/Sulfonamid-Kombinationen	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1:19)	SXT	0,015/0,29–32/608	$\geq 4/76^a, c$

^a Gilt für (andere) *Staphylococcus* spp.; ^b Gilt für *Streptococcus* spp.; ^c Gilt für *Enterococcus* spp.; ^d Gilt für Enterobacteriaceae; ^e Gilt für *E. coli* (Hund); ^f Gilt für andere Bakterien; ^g Gilt für *S. aureus* und *S. (pseud)intermedius*; ^h Gilt für *M. haemolytica* und *P. multocida* (Rind); ⁱ Gilt für APP, *P. multocida* und *S. suis* (Schwein); ^j Gilt für *S. aureus*, *S. uberis*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* und *E. coli* (Mastitis); ^k Gilt für *M. haemolytica* (Rind), APP und *P. multocida* (Schwein); ^l Gilt für Enterobacteriaceae und *P. aeruginosa* (Hund); ^m Gilt für APP, *P. multocida*, *B. bronchiseptica* (Schwein); ⁿ Gilt für APP (Schwein); ^o Gilt für *P. multocida* und *E. coli* (Huhn und Pute); ^p humanmedizinischer Grenzwert; ^q Gilt für *S. pseudintermedius*; ^r Gilt für Haut und Weichteilinfektionen; ^s Gilt für APP, *P. multocida* und *S. suis* (Schwein); ^t Gilt für Katze; ^u Gilt für *S. aureus*; ^v Gilt für APP, *P. multocida* und *M. haemolytica* (Schwein); ^w Gilt für APP, *P. multocida* (Schwein)

terien festgelegt sind. Zugrunde liegen dieser Bewertung i.d.R. epidemiologische Cut-Off-Werte, die i.d.R. nicht identisch mit klinischen Grenzwerten sind.

► H. Kaspar
Reviewer: J. Wallmann

1. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/Archiv_berichte_Resistenzmonitoring/Bericht_Resistenzmonitoring_2012_2013.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI: Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard-fourth edition. CLSI document VET01-A4. Wayne, PA, USA, 2013.

3. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; second informational supplement. CLSI document VET01-S2. Wayne, PA, USA, 2015.
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. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Verfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette). Bekanntmachung der Neufassung der AVV Zoonosen Lebensmittelkette vom 10. Februar 2012. http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_10022012_3289026230009.htm.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. 3rd Edition. CLSI document M31-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA, 2008.
7. 2013/652/EU: Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12. November 2013 zur Überwachung und Meldung von Antibiotikaresistenzen bei zoonotischen und kommensalen Bakterien (Bekanntgegeben unter Aktenzeichen C(2013) 7145) Text von Bedeutung für den EWR, <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=CELEX%3A32013D0652>.

Danksagung

Wir möchten uns ganz besonders bei den Landesveterinäruntersuchungsämtern, den Tiergesundheitsdiensten der Länder, den privaten Laboren und den Universitätslaboren bedanken, die auf freiwilliger Basis und ohne jeglichen Kostenausgleich durch die ausgesprochen konstruktive Kooperation die Ergebnisse unserer Arbeit erst ermöglichen.

Veterinärlabor Anklam	Anklam
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg	Arnsberg
Staatliches Tierärztliches Untersuchungsamt / Diagnostikzentrum	Aulendorf
LABOKLIN GmbH & Co. KG	Bad Kissingen
Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (TLLV)	Bad Langensalza
Tierärztliche Hochschule Hannover, Außenstelle für Epidemiologie	Bakum
Landeslabor Berlin-Brandenburg	Berlin
Institut für veterinärmedizinische Diagnostik	Berlin
Landesuntersuchungsamt für Chemie, Hygiene und Veterinärmedizin	Bremen
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
IVD GmbH	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
IDEXX	Ludwigsburg
Ludwig-Maximilians-Universität, Tierärztliche Fakultät, Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen	München
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe	Münster
Landeslabor Schleswig-Holstein, Lebensmittel-, Veterinär- und Umweltuntersuchungen	Neumünster
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)	Oberschleißheim
Veterinärinstitut Oldenburg – Niedersächsisches Landesamt f. Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	Oldenburg
Tiergesundheitsdienst Bayern e.V.	Pöng
Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei MV (LALLF)	Rostock
Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich 4 Veterinäruntersuchungen und -epidemiologie	Stendal
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt	Stuttgart/Fellbach

7.3 Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen

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 und auf einen Nenner (z.B. Pflage- oder Krankenhausfälle oder die Allgemeinbevölkerung) 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.whocc.no/atcddd).

Diese Klassifikation wurde für Analysen des deutschen ambulanten Arzneimittelmektes 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 bis zu 30% überschätzen kann. Eine offizielle Anpassung der DDDs an die im stationären Sektor üblichen Dosierungen wurde in den letzten Jahren vereinzelt vorgenommen. Vielfach wird die Verbrauchsdichte im stationären Bereich neben DDD mit real verschriebenen Tagesdosen (*prescribed daily doses*, PDD) oder auch empfohlenen Tagesdosen (*recommended daily doses*, RDD) 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. Alternativ oder auch zusätzlich können Verordnungszahlen verwendet werden, z.B. im Sinne von Verordnungen (Rezepten) pro 100 oder 1.000 Versicherte und Jahr. Der Vorteil liegt hier in der Unabhängigkeit von Dosisdefinition, was vorteilhaft ist, wenn die üblicherweise verwendeten Dosierungen stark von der DDD-Definition abweichen; häufig ist dies beispielsweise bei Untersuchungen zur altersabhängigen Verordnung wichtig.

Für den Krankenhausbereich haben wir inzwischen RDD pro 100 Pflage- (RDD/100) verwendet und an mehreren Stellen auch (WHO-ATC) DDD pro 100 Pflage- (DDD/100) aufgelistet – damit sind vor allem internationale Vergleichszahlen besser verwendbar. Es ist zu berücksichtigen, dass der Nenner „Pflage-“ (im Unterschied zu Fallzahlen als Nenner) sehr empfind-

lich auf Änderungen der Verweildauer reagiert; d.h., kürzere Verweildauern führen zu einem Anstieg der Verbrauchsdichte, der sich bei einer Berechnung des Verbrauchs bezogen auf Fallzahlen nicht derartig darstellen lässt. Es gibt kaum Daten, die direkt Verordnungsraten (Antibiotikaverordnungen pro Patient und Zeiteinheit) ermittelt haben; meist handelt es sich um Apothekenabgabestatistiken – sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich – die dann umgerechnet werden.

Quellen Humanmedizin – ambulant

Ambulante Verordnungsdaten (zu den hier interessierenden rezeptpflichtigen Antibiotika) werden primär in den Apothekenrechenzentren erfasst und über ABDA (oder andere Dienstleister) aufbereitet zur Verfügung gestellt. ABDA Pharma-Daten-Service ist ein Unternehmensbereich der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, der sich mit der Entwicklung und Produktion von Arzneimitteldaten befasst (www.abdata.de). Zu den wichtigsten Instituten, die solche Primärdaten dann zu Marktforschungsanalysen verwenden und entsprechende Programme kommerziell anbieten, gehören IMS Health (www.imshealth.de) und Insight Health (www.insight-health.de).

GKV-Bereich

Eine der wichtigsten Quellen für nicht kommerzielle Anwendungen im ambulanten Bereich stellen die Versorgungsforschungsprojekte der gesetzlichen Krankenkassen dar. Zu nennen ist hier zunächst das Projekt GKV-Arzneimittelindex.

GKV-Arzneimittelindex – Dieses Projekt wird vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO, www.wido.de) im Auftrag der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und des Zentralinstituts 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 zulasten 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 mithilfe der Ausgaben-Statistiken der gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnet. Ab 2001 stehen dem GKV-Arzneimittelindex alle Verordnungsdaten als Vollerhebung zur Verfügung, die dem Forschungsprojekt tiefergehende Analysen – beispielsweise auf der regionalen Ebene der kassenärztlichen Vereinigungen – erlauben. Auf Initiative der Abteilung Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg und des WIdO wurde im Jahr 2003 erstmals eine Analyse des ambulanten Antibiotikaverbrauchs in Deutschland mit Diskussion regionaler Besonderheiten vorgelegt.

Die GKV-Daten bilden zugleich die Grundlage der heutigen Verordnungsdichte-Erhebungen für den ambulanten Bereich der europäischen Gesundheitsbehörde ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*, Stockholm). Ein ursprünglich 2001 gestartetes, zunächst über EU-Forschungsmittel kofinanziertes Projekt (ESAC, *European Surveillance of Antibiotic Consumption*) wurde nach einer dritten EU-Förderphase 2007–2010 schließlich vom ECDC übernommen und als ESAC-Net weitergeführt. Eine der wichtigsten Publikationen des vormaligen ESAC

war die Zusammenstellung und Analyse der ambulanten Verbrauchsdaten 1997–2002. Seitens Deutschlands waren Winfried V. Kern und Katja de With, Freiburg, sowie Helmut Schröder, Bonn, als Beauftragte Mitglieder der damaligen ESAC-Projektgruppe. Winfried Kern war zugleich Mitglied des wissenschaftlichen Beirats.

ESAC-Net sammelt aktuelle nationale Daten zum Antibiotikaverbrauch in der EU und analysiert diese im europäischen Kontext. Die Datenquellen sind insgesamt recht heterogen geblieben; in Ländern mit nicht rezeptpflichtigen Antibiotika sind diese in den Analysen nicht enthalten. Die Qualität der Daten für den ambulanten Bereich ist inzwischen aber als sehr gut zu bezeichnen.

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 SGBV 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.

Arzneiverordnungs-Report – 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 Ordnungsverhalten. Primäres Ziel dieser Publikation ist eine verbesserte Markt- und Kostentransparenz. Ein Schwerpunkt bleibt demnach die Darstellung der Arzneimittelumsätze. Wo immer möglich, werden Arzneimittel nach den Kriterien der evidenzbasierten 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-Arzneimittelreport

Dieses von der Gmünder Ersatzkasse (GEK, inzwischen fusioniert mit der BEK) seit mehreren Jahren herausgegebene Broschüre wird vom Zentrum für Sozialpolitik Bremen bearbeitet und enthält Analysen zum Arzneimittelverbrauch der dort Versicherten.

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.

Versorgungsatlas

Der vom Zentralinstitut (ZI) für die kassenärztliche Versorgung organisierte und finanzierte Versorgungsatlas ist das wissenschaftliche Äquivalent der Kassenärzte zum WIdO. Die Besonderheit ist der Fokus auf regionalisierte Analysen mit Schwerpunkt

Verordnungshäufigkeit; der Fokus liegt weniger auf Umsätzen und Marktanalysen. Das ZI hat mit seiner Internetpräsenz (www.versorgungsatlas.de) eine Option auch zur interaktiven regionalisierten Analyse geschaffen. Im Bereich Antiinfektivverordnungen (und auch Impfungen) wurden inzwischen sowohl Längsschnittbetrachtungen als auch Querschnittsanalysen, teilweise mit Darstellung indikationsspezifischer Verordnungen, vorgelegt. Erstmals wurden auch seitens ESAC vorgeschlagene potenzielle Qualitätsindikatoren der Antibiotikaverordnung für Deutschland pilotiert.

Quellen Humanmedizin – stationär

Zur Antibiotikaanwendungsdichte in deutschen Krankenhäusern lagen früher nur sehr wenige nicht kommerzielle Daten vor. In einer der damaligen Studien (Janknegt und Kollegen) wurden Krankenhäuser unterschiedlicher Größe in den Niederlanden, Belgien und Nordrhein-Westfalen verglichen. 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.

Aktuellere Daten für Deutschland wurden seitens des Universitätsklinikums Freiburg durch das frühere MABUSE-Netzwerk („*Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation*“) analysiert, für Intensivstationen im Projekt SARI („*Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care*“) als Langzeiterhebung erfasst (inzwischen bei der Charité angesiedelt) und werden heute für eine Großzahl von Akutkliniken im so genannten ADKA-if-DGI-Projekt (bis 2015 ADKA-if-RKI-Projekt) kontinuierlich erfasst.

Neben den beiden aktuellen Systemen ADKA-if-DGI und AVS (RKI-Charité) gibt es nach wie vor zahlreiche andere Systeme, teilweise mit rein lokalen Lösungen (Klinikverbünde), über IMS (kommerzielle Verwendung der Daten) und über Laborsoftware (teilweise im Zusammenhang mit privaten Labors angeboten). Die Verantwortung für den Aufbau von verlässlichen Referenzdaten mit Benchmarking-Optionen wird dabei vor allem bei den wissenschaftlichen/behördlichen Systemen liegen müssen.

Früher: MABUSE-Netzwerk & SARI

Das Netzwerk war 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 repräsentierten 145 Kliniken mit 688 auswertbaren Stationen (2003) bzw. 184 Kliniken mit 843 auswertbaren Stationen (2004). Die Ergebnisse der Studie von 2004 werden bis heute als wichtige frühere Vergleichszahlen bewertet.

Das MABUSE-Netzwerk arbeitet seit 2007 mit dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in einem erweiterten Projekt an der prospektiven Erhebung von Krankenhausverbrauchsdaten (Quartalsdaten) zusammen (www.if-freiburg.de bzw. www.adka.de). Dieses sogenannte ADKA-if-Projekt ist im Jahre 2010 eine Kooperation mit dem Robert Koch-Institut eingegangen (ADKA-if-RKI-Projekt) und firmiert seit 2016 als ADKA-if-DGI-Projekt.

SARI war eine auf Intensivstationen fokussierte, in Freiburg gestartete Initiative, die später von der Charité als spezialisiertes KISS-Modul zusammen mit Resistenzdaten aus denselben Stationen weiterbetrieben wurde.

Heute: ADKA-if-RKI- bzw. ADKA-if-DGI-Surveillance und AVS (RKI-Charité)

ADKA-if-DGI-Surveillance – Mit maßgeblicher Unterstützung von ADKA sowie (2010 bis 2015) des RKI wurde die Surveillance der Krankenhausverbrauchsdaten weiterentwickelt. Geplant war, eine kontinuierliche nationale Krankenhaus-Antibiotika-Surveillance in etwa 150 bis 250 repräsentativen Krankenhäusern im Rahmen der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) zu etablieren. Die Änderung des Infektionsschutzgesetzes, nach dem nun der Antibiotikaverbrauch per Verordnung zu erheben und zu bewerten ist, hat die Etablierung und Teilnahmebereitschaft sehr unterstützt. Die Anzahl aktuell beteiligter Abteilungen bzw. Stationen nach Art bzw. Disziplin sowie Bettenzahl im ADKA-if-Projekt ist inzwischen sehr hoch. Für den vorliegenden Bericht wurden Krankenhäuser evaluiert, die geprüfte Verbrauchszahlen zu mindestens 4 konsekutiven Quartalen aus dem Zeitraum 2013/14 geliefert haben. Die jeweils jüngsten Quartale wurden dabei für die Berechnung der jährlichen Verbrauchsdichte verwendet.

Die Vorteile des inzwischen von der DGI (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie) und dem deutschen ABS-Expertennetzwerk unterstützten Projektes sind die erhebliche Zahl an Teilnehmern, die starke Beteiligung von Akteuren (ABS-Teams, Infektologen und Apotheker) und die Fokussierung auf Anwender.

AVS (RKI-Charité) – Aufgrund der großen Nachfrage nach verbesserten, schnellen elektronischen *Up-* und *Download-*Funktionen hat sich das RKI entschlossen, mit dem sogenannten AVS (in Analogie zu ARS [Resistenz-Surveillance] und parallel zu KISS [Krankenhausinfektions-Surveillance]) weitere Möglichkeiten der Verbrauchsdichte-Surveillance im Krankenhausbereich zu etablieren. Dieses System funktioniert seit 2016 und hat inzwischen > 100 Teilnehmer aus Deutschland und Österreich.

Es ist der Wunsch und Plan der Beteiligten, mittelfristig beide Systeme – ADKA-if-DGI und AVS (RKI-Charité) – zu optimieren, aufeinander abzustimmen und später zu fusionieren. So wird einerseits das Ziel eines sicheren Datenhostings und einer ausreichenden repräsentativen Zahl von kontinuierlich geprüfte Daten liefernden Akutkrankenhäusern erreichbar. Den zukünftigen Möglichkeiten von *Big data*-Analysen zu den Bereichen Infektionsepidemiologie, Verbrauch und Resistenz wird man so besser gerecht werden können. Andererseits muss die Anwenderfokussierung und Interdisziplinarität erhalten bleiben. Ein entsprechender Expertenrat wurde bereits beim RKI eingerichtet.

► W.V. Kern

Reviewer: K. de With, M. Kresken

7.4 Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland unter dem besonderen Aspekt nosokomialer Infektionen (2013)

In Deutschland erfolgten im Jahr 2013 in 1.996 Krankenhäusern rund 18,8 Millionen vollstationäre Aufnahmen mit ca. 141 Millionen Pflēgetagen. Hinzu kommen medizinische Maßnahmen im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung und in anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens. Die dabei erfolgende Pflege und Behandlung ist mit einem je nach ihrer Art unterschiedlichen und durchaus nicht voll beherrschbaren Infektionsrisiko verbunden.

Nach der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Variante „Untergrenze der mittleren Bevölkerung“)¹ wird im Jahr 2030 gut ein Drittel (37%) der Einwohner in Deutschland 60 Jahre oder älter sein. Für die stationäre Krankenhausversorgung bedeutet dies, dass allein aufgrund der Alterung und des damit assoziierten Krankheitsrisikos ein Anstieg der Krankenhaufälle zu erwarten ist. Nach vorliegenden Berechnungen könnte sich die Zahl der Krankenhaufälle – bei sinkender Gesamtbevölkerung – bis zum Jahr 2030 von derzeit ca. 18 Millionen Fällen auf 19,3 Millionen erhöhen.

Bei gleichbleibender nosokomialer Infektionsrate wäre somit auch mit einem Anstieg der absoluten Zahl nosokomialer Infektionen zu rechnen.

Ein Teil der im Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen auftretenden Infektionen ist durch geeignete Präventionsmaßnahmen vermeidbar. Solche werden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) unter Einbeziehung weiterer Experten erarbeitet und zusammen mit ergänzenden hilfreichen Informationen vom RKI veröffentlicht (www.rki.de > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene). Die Dokumentation sinkender oder niedriger Infektions- und Resistenzraten hilft dabei, das Erreichen von Präventionszielen zu objektivieren.

In diesem Beitrag sollen wichtige Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung dargestellt werden, mit deren Hilfe Hochrechnungen (nachvollziehbare Abschätzungen) zum Umfang des Problems nosokomialer Infektionen in Deutschland möglich sind.

Zu den international bewährten und allgemein anerkannten Maßnahmen der Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen gehört wesentlich auch eine etablierte Surveillance. Mit diesem Ziel wurde die Erfassung und Bewertung von nosokomialen Infektionen und von Erregern mit speziellen Resistenzen einschließlich der Rückkopplung an die betroffenen Organisationseinheiten in Deutschland im Infektionsschutzgesetz (IfSG) gesetzlich verankert (§ 23 IfSG) und ein Nationales Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance nosokomialer Infektionen geschaffen (s. 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 bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) sowie – regional verschieden – bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), insbesondere aber 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 Zusammenhanges zwischen dem vom Einsatz eines Antibiotikums ausgehenden Selektionsdruck und der Häufigkeit entsprechend resistenter Erreger ist die systematische Erfassung und Bewertung von Isolaten mit bestimmten Resistenzen und Multiresistenzen gemäß § 23 IfSG auch eine bewährte Methode, um entsprechende Risikobereiche und Cluster bzw. Ausbrüche mit diesen Erregern zu erkennen.

Im Hinblick auf eine Einschätzung des Umfanges des Problems wird häufig nach konkretisierenden Daten, z.B. zur Zahl von Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen, der Zahl der dort behandelten Patienten und der durchgeführten Eingriffe sowie nach den dabei beobachteten nosokomialen Infektionen gefragt. Im Folgenden werden daher diesbezüglich hilfreiche Tabellen zu Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung sowie Hinweise auf das KISS-Erfassungssystem des NRZ für die Surveillance nosokomialer Infektionen zusammengestellt. Mithilfe des aufgeführten Algorithmus sind Hochrechnungen auf der Basis der jeweils aktuellen Zahlen möglich.²

Aufgrund der Mitte 2009 eingeführten Meldepflicht für MRSA-Nachweise aus Blutkulturen oder Liquor (§ 7 Absatz 1 Satz 1 IfSG) stehen nunmehr auch belastbare Zahlen zu diesem auf eine schwere Manifestationsform einer Infektion mit schwer behandelbaren Erregern hinweisenden Parameter zur Verfügung (s. unten).

Allgemeine Hinweise

Eine Berechnung wie in Tabelle 7.4.1 vorgeschlagen kann nur für Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen vorgenommen werden. Die Daten aus ITS-KISS können als repräsentativ angenommen werden. Die Daten von peripheren Stationen (STATIONS-KISS) zu Beatmungs-assoziierten Pneumonien und Gefäßkatheter-assoziierten Sepsisfällen sind nicht im gleichen Maße stellvertretend für alle peripheren Stationen. Die Häufigkeit, mit der solche Infektionen pro 1.000 Patiententage dort auftreten, ist kaum übertragbar (hochzurechnen) auf Stationen mit geringeren Häufigkeiten von Beatmungen oder Gefäßkatheteranwendungen. Für die Beatmungs-assoziierten Pneumonien und die Gefäßkatheter-assoziierten Sepsisfälle ist die Berechnung wie in Tabelle 7.4.1 dargestellt daher nicht geeignet.

Insgesamt gilt zu bedenken, dass die Referenzdaten des KISS, sofern nicht anders angegeben, in der Regel einen 5-Jahreszeitraum beinhalten (d.h. hier 2009–2013).

Tab. 7.4.1: Algorithmus zur Hochrechnung/Abschätzung nosokomialer Infektionen (NI) unter Rückgriff auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und des Statistischen Bundesamtes (Stand: 2013)

		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 2013 A: 141.339.992
1.1	Patiententage in Intensivstationen pro Jahr (A₁)		In Datenquelle direkt verfügbar	für das Jahr 2013 A ₁ : 7.756.268
1.2	Patiententage in peripheren Stationen pro Jahr (A₂)	Zeilen 1 und 1.1 dieser Tabelle	A–A ₁	für das Jahr 2013 A ₂ : 133.583.724 (141.339.992–7.756.268)
2	Inzidenz Device-assoziiertes NI (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 und die primäre Sepsis basierend auf Referenzdaten der Jahre 2011–2013 für Infektionen der unteren Atemwege basierend auf Referenzdaten der Jahre 2009–2013
2.1	Inzidenz NI in Intensivstationen (B₁)			für Harnwegsinfektionen B ₁ : 0,000758 (4.525/ 5.973.507) für Infektionen der unteren Atemwege B ₁ : 0,002046 (18.417/ 9.003.299) für primäre Sepsis B ₁ : 0,000728 (4.346/ 5.973.507)
2.2	Inzidenz NI in peripheren Stationen (B₂)			für Harnwegsinfektionen B ₂ : 0,000553 (1.085/ 1.963.649)
3	Anzahl Harnwegkatheter-assoziiertes Harnwegsinfektionen pro Jahr in Deutschland (gesamtes Krankenhaus)	Zeilen 1.1, 1.2, 2.1 und 2.2 dieser Tabelle	(A₁×B₁) + (A₂×B₂)	für Harnwegsinfektionen 79.721 (7.756.268×0,000758+ 133.583.724×0,000553)

Wundinfektionen

Die Wundinfektionsrate für das Jahr 2013, bestimmt aus den OP-KISS-Referenzdaten der Jahre 2009–2013, betrug 1,5432 Wundinfektionen/100 Operationen. Diese Wundinfektionsrate bezieht sich auf 15.818.274 operative Prozeduren/OPS Schlüssel 5 in Deutschland im Jahr 2013. Daraus resultieren schätzungsweise (hochgerechnet) 244.108 postoperative Wundinfektionen im Jahr 2013 in Deutschland. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Spektrum der in OP-KISS erfassten Operationen nicht identisch ist mit dem Spektrum der insgesamt durchgeführten Operationen. So werden im KISS gezielt Operationen unter Surveillance genommen, die mit einem höheren Risiko von Infektionen einhergehen und/oder bei denen der vermutete postoperative stationäre Aufenthalt für die OP-Art nicht zu kurz ist, um überhaupt eine Surveillance für postoperative Wundinfektionen ermöglichen zu können. Die Gesamtzahl operativer Prozeduren umfasst jedoch auch Eingriffe mit geringerem Risiko.

MRSA-Häufigkeit

Hochrechnungen für die MRSA-Häufigkeit sind wie folgt möglich: Krankenhauspatienten (Behandlungsfälle; Fallzahl) in Deutschland 2013: 18.787.168, Patiententage in Deutschland 2013: 141.339.992

Bei einer durchschnittlichen MRSA-Krankenhausprävalenz von 1,00% (MRSA-Fälle/100 Patienten) im Jahr 2013 (Quelle MRSA-KISS; 62.004 MRSA-Fälle bei 6.228.023 Patienten) ergeben sich 187.872 Patienten (Fälle) mit MRSA (überwiegend Kolonisationen) im Krankenhaus (Wiederaufnahmen zählen jeweils erneut).

Die MRSA-Inzidenzdichte nosokomialer Fälle betrug im Jahr 2013 0,17 MRSA/1.000 Patiententage (Quelle MRSA-KISS; 7.149 nosokomiale MRSA-Fälle während 43.154.496 Patiententagen).

Daraus resultieren hochgerechnet 24.027 erstmals im Verlauf des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes im Sinne von MRSA-KISS als „nosokomial erworben“ eingestufte MRSA-Fälle im Jahr 2013. 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 2013).

Nachweis von MRSA in Blutkulturen und Liquor

Zur Überwachung des Auftretens von invasiven MRSA-Infektionen ist seit dem 01.07.2009 gemäß der „Verordnung zur Anpassung der Meldepflicht nach § 7 IfSG an die epidemische Lage“ der labordiagnostische Nachweis von MRSA aus Blutkulturen und Liquor meldepflichtig.

Im Jahr 2014 wurden 3.841 Fälle gemäß der Referenzdefinition übermittelt, was einer Inzidenz von 4,8 Fällen pro 100.000 Einwohner entspricht. Im Vergleich zum Vorjahr (5,3) hat diese dabei zum ersten Mal seit Einführung dieser Meldepflicht deutlich abgenommen.

Die regionalen bundeslandbezogenen Inzidenzen der MRSA-Fälle lagen im Jahr 2014 zwischen 1,8 und 8,4 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei innerhalb der einzelnen Bundesländer deutliche Unterschiede erkennbar werden, wenn man die Inzidenzen auf Regierungsbezirksebene herunterbricht. Die Gründe für die regionalen Unterschiede sind unklar und können durch die erhobenen Surveillance-Daten allein nicht erklärt werden. Vorstellbar sind Unterschiede in der Diagnostik, der Behandlung von kolonisierten und infizierten Patienten, im Meldeverhalten, in der Krankenhaushygiene und anderen Maßnahmen der Infektionskontrolle.

Die Säuglinge ausgenommen, steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter an. Die altersspezifische Inzidenz übermittelter invasiver MRSA-Infektionen erreichte ihren Gipfel in der Altersgruppe der über 79-Jährigen (23,2 Fälle/100.000 Einwohner), in der Altersgruppe der 70–79-Jährigen lag die Inzidenz bei 16,6. Mehr als vier Fünftel (82,8%) der Betroffenen sind 60 Jahre oder älter. In der Altersgruppe der unter 15-Jährigen weisen Säuglinge im ersten Lebensjahr die höchste Inzidenz (1,3) auf. Mit einer Inzidenz von 6,3 waren Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen (3,3), wobei auch hier die diesem Unterschied zugrunde liegenden Ursachen unklar sind.

Eine Hospitalisierung lag bei 89% der Fälle vor. Für 2.282 Fälle liegen Angaben zum Erkrankungsbeginn und zur Aufnahme im Krankenhaus vor. Von diesen erkrankten lediglich 915 (40%) nach den ersten beiden Tagen des aktuellen Krankenhausaufenthalts. Die verbleibenden 60% der Patienten brachten die MRSA-Infektion somit ins Krankenhaus mit. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil dieser Patienten im Vorfeld Kontakt mit einer medizinischen Einrichtung hatte (z.B. ein vorangegangener Krankenhausaufenthalt, Betreuung in einer Dialyse-Einrichtung).

Die Daten aus der MRSA-Meldepflicht erlauben eine Abschätzung der bevölkerungsbezogenen Belastung durch schwere invasiv verlaufende MRSA-Infektionen, die im Jahr 2014 zum ersten Mal seit Einführung der MRSA-Meldepflicht deutlich abnahm. Da MRSA-Bakteriämien als Indikator für die Gesamtbelastung aller MRSA-Infektionen angesehen werden können, lassen diese Daten vermuten, dass auch andere MRSA-Infektionen in Deutschland abgenommen haben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergeben sich für das Jahr 2013 basierend auf den oben angegebenen Hochrechnungen bei über 18 Millionen vollstationären Krankenhausaufenthalten:

- ca. 80.000 Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen
- ca. 244.000 postoperative Wundinfektionen.

Die MRSA-Last in deutschen Krankenhäusern betrug im Jahr 2013 auf der Basis der o.g. Hochrechnungen ca. 188.000 Fälle (Kolonisation und Infektion; Wiederaufnahmen zählen jeweils erneut). Bei ca. 39.000 MRSA-Fällen handelte es sich um MRSA-Infektionen.

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, J. Walter, J. Hermes, 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 2013 – Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser differenziert nach Jahren und Ländern

Jahr/Land	Krankenhäuser			Patientenbewegung ¹⁾				
	insgesamt	aufgestellte Betten insgesamt		Fallzahl		Berechnungs-/Belegungstage	durchschnittliche	
		Anzahl	je 100.000 Einwohner ²⁾	Anzahl	je 100.000 Einwohner ²⁾		Verweildauer 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	13,3	83,9
1993	2.354	628.658	774	15.191.174	18.713	190.741	12,6	83,1
1994	2.337	618.176	759	15.497.702	19.034	186.049	12,0	82,5
1995	2.325	609.123	746	15.931.168	19.509	182.627	11,5	82,1
1996	2.269	593.743	725	16.165.019	19.739	175.247	10,8	80,6
1997	2.258	580.425	707	16.429.031	20.023	171.837	10,5	81,1
1998	2.263	571.629	697	16.847.477	20.538	171.802	10,2	82,3
1999	2.252	565.268	689	17.092.707	20.823	169.696	9,9	82,2
2000	2.242	559.651	681	17.262.929	21.004	167.789	9,7	81,9
2001	2.240	552.680	671	17.325.083	21.041	163.536	9,4	81,1
2002	2.221	547.284	664	17.432.272	21.135	159.937	9,2	80,1
2003	2.197	541.901	657	17.295.910	20.960	153.518	8,9	77,6
2004	2.166	531.333	644	16.801.649	20.365	146.746	8,7	75,5
2005	2.139	523.824	635	16.539.398	20.056	143.244	8,7	74,9
2006	2.104	510.767	620	16.832.883	20.437	142.251	8,5	76,3
2007	2.087	506.954	616	17.178.573	20.883	142.893	8,3	77,2
2008	2.083	503.360	613	17.519.579	21.334	142.535	8,1	77,4
2009	2.084	503.341	615	17.817.180	21.762	142.414	8,0	77,5
2010	2.064	502.749	615	18.032.903	22.057	141.942	7,9	77,4
2011	2.045	502.029	626	18.344.156	22.870	141.676	7,7	77,3
2012	2.017	501.475	624	18.620.442	23.152	142.024	7,6	77,4
2013	1.996	500.671	621	18.787.168	23.296	141.340	7,5	77,3
davon (2013):								
Baden-Württemberg	272	56.726	535	2.090.033	19.717	15.892	7,6	76,8
Bayern	366	75.675	602	2.883.438	22.954	21.218	7,4	76,8
Berlin	81	20.070	591	794.009	23.363	6.022	7,6	82,2
Brandenburg	55	15.191	620	556.606	22.725	4.386	7,9	79,1
Bremen	14	5.111	779	205.721	31.356	1.463	7,1	78,4
Hamburg	52	12.163	699	474.802	27.283	3.715	7,8	83,7
Hessen	172	36.158	600	1.331.355	22.075	10.164	7,6	77,0
Mecklenburg-Vorpommern	39	10.385	650	404.226	25.289	2.887	7,1	76,2
Niedersachsen	197	42.302	543	1.655.203	21.262	12.263	7,4	79,4
Nordrhein-Westfalen	370	120.247	685	4.420.386	25.169	33.475	7,6	76,3
Rheinland-Pfalz	91	25.360	635	921.358	23.078	6.779	7,4	73,2
Saarland	21	6.405	645	274.842	27.692	2.060	7,5	88,1
Sachsen	79	26.340	651	1.003.215	24.781	7.550	7,5	78,5
Sachsen-Anhalt	48	16.332	725	606.332	26.924	4.443	7,3	74,5
Schleswig-Holstein	95	15.969	568	588.147	20.921	4.500	7,7	77,2
Thüringen	44	16.237	750	577.497	26.666	4.523	7,8	76,3
Veränderung zum Vorjahr (in %):								
Deutschland	-1,0	-0,2	-0,4	0,9	0,6	-0,5	-1,4	0,0
Baden-Württemberg	-1,4	0,1	-0,5	0,8	0,2	-0,2	-1,0	0,0
Bayern	-0,8	-0,4	-1,0	1,0	0,3	0,0	-1,0	0,6
Berlin	–	-0,3	-1,8	1,4	-0,1	-0,2	-1,6	0,4
Brandenburg	1,9	-0,6	-0,5	1,5	1,6	-0,7	-2,1	0,2
Bremen	–	-0,6	-1,1	1,0	0,5	-0,8	-1,8	0,1
Hamburg	2,0	0,3	-0,6	0,8	0,0	-0,7	-1,5	-0,7
Hessen	–	-0,2	-0,6	1,0	0,5	-0,2	-1,1	0,3
Mecklenburg-Vorpommern	2,6	–	0,3	-1,0	-0,7	-2,4	-1,4	-2,1
Niedersachsen	-0,5	0,5	0,4	1,0	1,0	-0,9	-1,9	-1,1
Nordrhein-Westfalen	-3,9	-0,6	-0,7	0,9	0,8	-0,6	-1,5	0,3
Rheinland-Pfalz	–	-0,1	-0,1	1,4	1,4	-0,3	-1,7	0,0
Saarland	–	-0,9	-0,6	2,2	2,6	0,1	-2,1	1,3
Sachsen	1,3	0,6	0,6	0,4	0,5	-0,9	-1,3	-1,2
Sachsen-Anhalt	-2,0	0,2	0,9	0,6	1,3	-1,1	-1,7	-1,1
Schleswig-Holstein	–	–	-0,2	0,1	-0,2	-0,7	-0,8	-0,4
Thüringen	-2,2	0,1	0,5	0,7	1,1	-0,1	-0,8	0,1

¹⁾ Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage einschließlich Stundenfälle; ²⁾ Ab 2011 berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung auf Grundlage vorläufiger Ergebnisse des Zensus 2011, Zensusdaten mit dem Stand vom 10.04.2014. Bis 2010 berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung auf Basis früherer Zählungen.

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2015.

Tab. 7.4.3: Aufgestellte Betten, Nutzungsgrad, Berechnungs-/Belegungstage nach Fachabteilungen (einschließlich Intensivbetten)

Fachabteilungsbezeichnung	Fachabteilungen insgesamt ¹⁾	Aufgestellte Betten		Nutzungsgrad der Betten ²⁾		Berechnungs-/ Belegungstage ²⁾	
		insgesamt	darunter Intensivbetten	insgesamt	darunter Intensivbetten	insgesamt	darunter Intensivbehandlung
		Anzahl		In Prozent		Anzahl	
Fachabteilungen insgesamt							
davon:							
Allgemeine Fachabteilungen zusammen							
Augenheilkunde	311	4.666	–	63,5	–	1.082.004	583
Chirurgie	1.181	103.847	6.665	72,6	78,5	27.533.599	1.908.554
dar.: Gefäßchirurgie	258	7.884	475	75,7	76,7	2.177.590	133.008
Thoraxchirurgie	65	2.296	279	73,4	81,9	615.052	83.445
Unfallchirurgie	420	24.092	1.054	80,3	75,1	7.058.153	288.797
Viszeralchirurgie	179	9.035	801	71,2	85,4	2.346.783	249.643
Frauenheilkunde und Geburtshilfe	863	32.226	280	58,5	57,9	6.877.274	59.152
dar.: Frauenheilkunde	497	10.848	130	51,1	59,8	2.021.704	28.393
Geburtshilfe	411	8.175	12	65,0	123,2	1.940.962	5.396
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	690	10.456	153	61,4	76,4	2.344.235	42.644
Haut- und Geschlechtskrankheiten	116	4.711	3	78,3	93,7	1.346.442	1.026
Herzchirurgie	74	4.827	1.344	83,2	85,3	1.465.281	418.612
dar.: Thoraxchirurgie	7	324	106	70,8	74,6	83.674	28.844
Innere Medizin	1.218	152.692	9.764	80,1	83,6	44.632.459	2.980.258
dar.: Angiologie	34	745	31	76,7	80,8	208.467	9.142
Endokrinologie	29	882	10	78,1	104,3	251.564	3.806
Gastroenterologie	253	14.454	494	80,7	80,6	4.260.093	145.301
Hämatologie und internistische Onkologie	163	7.909	317	79,9	80,2	2.307.906	92.743
Kardiologie	308	23.023	2.577	86,1	88,6	7.236.653	833.832
Nephrologie	111	3.942	265	83,6	90,7	1.202.915	87.721
Pneumologie	110	6.992	576	80,7	84,5	2.058.464	177.747
Rheumatologie	61	2.274	6	72,3	47,7	599.849	1.045
Geriatrie	277	14.182	111	92,3	79,5	4.779.092	32.215
Kinderchirurgie	82	1.842	131	59,7	52,8	401.646	25.237
Kinderheilkunde	360	18.979	2.668	65,4	72,8	4.527.475	709.077
dar.: Kinderkardiologie	30	610	153	64,6	77,4	143.760	43.207
Neonatalogie	148	885		76,4	79,4	693.672	256.403
Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie	183	2.161	64	64,6	68,4	509.586	15.969
Neurochirurgie	186	7.106	984	77,4	85,3	2.007.189	306.449
Neurologie	427	23.922	2.074	85,5	82,7	7.466.000	625.843
Nuklearmedizin	110	877	2	49,6	74,9	158.680	547
Orthopädie	421	24.197	538	68,8	63,4	6.077.680	124.569
dar.: Rheumatologie	15	545	11	61,6	77,0	122.589	3.092
Plastische Chirurgie	134	1.954	78	66,5	83,7	474.478	23.829
Strahlentherapie	162	2.997	4	68,0	147,8	743.952	2.158
Urologie	522	14.682	407	71,6	75,2	3.836.702	111.724
Sonstige Fachbereiche/ Allgemeinbetten	217	4.294	1.288	75,5	77,1	1.183.525	362.385
Psychiatrische Fachabteilungen zusammen							
davon:							
Kinder-/Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	142	5.941	–	92,8	–	2.011.564	37
Psychiatrie und Psychotherapie	405	54.433	21	93,9	70,3	18.656.644	5.389
dar.: Sucht	97	-4.524	–	86,3	–	1.425.653	9
Psychotherapeutische Medizin/ Psychosomatik	220	9.679	–	91,3	–	3.224.485	11

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. dar.; darunter

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2015

Tab. 7.4.4: Behandlungsformen in Krankenhäusern 2002 bis 2013

Jahr	Behandlungsfälle ¹⁾				Ambulante Operationen
	vollstationär	teilstationär	vorstationär	nachstationär	
	Anzahl				
2002	17.432.272	376.473	1.169.529	747.206	575.613
2003	17.295.910	502.470	1.417.411	755.096	724.310
2004	16.801.649	511.137	1.670.652	661.274	1.160.573
2005	16.539.398	527.213	1.965.027	654.277	1.371.708
2006	16.832.883	623.657	2.266.670	703.488	1.513.716
2007	17.178.573	675.082	2.714.169	781.197	1.638.911
2008	17.519.579	702.649	2.991.986	820.371	1.758.305
2009	17.817.180	667.093	3.298.544	875.259	1.813.727
2010	18.032.903	673.080	3.510.861	905.602	1.854.125
2011	18.344.156	686.364	3.820.969	958.163	1.865.319
2012	18.620.442	734.263	4.092.333	988.307	1.867.934
2013	18.787.168	724.685	4.336.205	993.593	1.897.483

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, 2015

Tab. 7.4.5: Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser, differenziert nach Größenklassen und Art des Trägers 2013

Bettengrößenklasse/Art des Trägers	Krankenhäuser insgesamt	Aufgestellte Betten	Aufgestellte Betten je 100.000 Einwohner
	Anzahl		
Krankenhäuser insgesamt	1.996	500.671	621
KH mit 0 Betten ¹⁾	60	–	–
KH mit 1 bis 49 Betten	377	7.762	10
KH mit 50 bis 99 Betten	256	18.670	23
KH mit 100 bis 149 Betten	250	30.598	38
KH mit 150 bis 199 Betten	182	31.466	39
KH mit 200 bis 299 Betten	273	66.924	83
KH mit 300 bis 399 Betten	200	68.504	85
KH mit 400 bis 499 Betten	137	61.407	76
KH mit 500 bis 599 Betten	92	49.958	62
KH mit 600 bis 799 Betten	75	51.287	64
KH mit 800 und mehr Betten	94	114.095	141
Öffentliche Krankenhäuser	596	236.179	298
in privatrechtlicher Form	353	133.657	170
in öffentlich-rechtlicher Form	243	102.522	128
rechtlich unselbstständig	106	33.718	42
rechtlich selbstständig	137	68.804	86
Freigemeinnützige Krankenhäuser	706	167.480	211
Private Krankenhäuser	694	78.378	112

¹⁾ Reine Tages- oder Nachtkliniken mit ausschließlich teilstationärer Versorgung

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2015

Tab. 7.4.6: Allgemeine Krankenhäuser nach Größenklassen 2013

Allgemeine Krankenhäuser	insgesamt 1.668	Betten 456.784
unter 100 Betten	516	20.985
100 bis < 200 Betten	365	52.853
200 bis < 500 Betten	534	172.803
500 bis < 800 Betten	160	97.167
800 und mehr Betten	93	112.976

Quelle: Krankenhausgrunddaten, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2015

Tab. 7.4.7: Alters- und Geschlechtsverteilung der vollstationär behandelten Patienten in Deutschland (2004–2013)
Kennzahlen der Patienten im Überblick

Gegenstand der Nachweisung	Berichtsjahr									
	2013	2012	2011	2010	2009	2008 ^a	2007 ^a	2006 ^a	2005 ^a	2004 ^a
	Anzahl									
Behandlungsfälle insgesamt^b	19.249.313	19.082.321	18.797.989	18.489.998	18.231.569	17.937.101	17.568.576	17.142.476	17.033.775	17.233.624
- Männer	9.120.687	9.029.838	8.885.990	8.705.679	8.569.023	8.392.426	8.188.483	7.995.913	7.923.621	7.968.271
- Frauen	10.128.610	10.052.395	9.911.945	9.784.155	9.662.423	9.544.617	9.379.967	9.146.276	9.110.081	9.265.287
Behandlungsfälle ohne Personen mit ausländischem/ unbekanntem Wohnort, unbekanntem Geschlecht und unbekanntem Alter	19.152.535	18.991.497	18.714.863	18.412.117	18.161.404	17.869.372	17.497.527	17.078.512	16.970.819	17.159.213
- Männer	9.066.164	8.978.837	8.839.431	8.662.490	8.530.096	8.354.296	8.149.525	7.960.327	7.889.241	7.929.456
- Frauen	10.086.371	10.012.660	9.875.432	9.749.627	9.631.308	9.515.076	9.348.002	9.118.185	9.081.578	9.229.757
Behandlungsfälle je 100.000 Einwohner^d	23.749	23.614	23.332	22.520	22.182	21.760	21.270	20.735	20.580	20.799
- Männer	22.970	22.844	22.584	21.602	21.254	20.762	20.228	19.744	19.553	19.652
- Frauen	24.495	24.350	24.045	23.404	23.074	22.719	22.270	21.685	21.564	21.897
Behandlungsfälle je 100.000 Einwohner (standardisiert)^{c,d}	–	–	–	20.684	20.513	20.291	20.003	19.651	19.629	19.962
- Männer	–	–	–	18.618	18.496	18.263	17.990	17.753	17.744	17.992
- Frauen	–	–	–	22.287	22.082	21.883	21.589	21.144	21.122	21.549
Durchschnittsalter der Patienten (in Jahren)	54,6	54,0	54,1	53,8	53,6	53,2	52,8	52,5	52,1	51,9
- Männer	54,2	53,9	53,5	53,1	52,4	52,4	52,0	51,6	51,2	51,0
- Frauen	54,9	54,8	54,6	54,3	54,2	53,9	53,5	53,2	52,9	52,7
Altersspezifische Rate je 100.000 Einwohner^d										
- unter 15 Jahre	16.489	16.346	16.206	16.171	15.867	16.052	15.810	15.427	15.284	14.678
- 15 bis unter 45 Jahre	14.260	14.174	13.980	13.395	13.197	12.891	12.634	12.361	12.348	12.783
- 45 bis unter 65 Jahre	20.512	20.555	20.561	19.872	19.710	19.544	19.339	19.319	19.498	20.319
- 65 bis unter 85 Jahre	46.140	46.151	45.712	44.458	44.033	43.336	42.622	41.772	41.971	42.775
- 85 Jahre und älter	73.735	72.613	71.410	66.364	66.124	65.415	63.964	61.604	61.171	59.913
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	7,6	7,6	7,7	7,9	8,0	8,1	8,3	8,4	8,6	8,6
Stundenfälle innerhalb eines Tages	546.052	549.046	540.722	528.461	516.298	504.116	493.400	493.861	506.891	606.418
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	7.649.540	7.429.866	7.149.083	6.828.023	6.568.703	6.279.504	5.944.592	5.631.308	5.401.207	5.406.254
Sterbefälle	417.290	404.842	401.865	407.473	408.310	400.943	395.169	389.339	392.715	384.805
Erfassungsgrad (in %)	99,8	99,9	99,9	99,8	99,7	99,6	99,4	98,9	100,9	100,0

^a Einschließlich gesunder Neugeborener. ^b Behandlungsfälle einschließlich der Patienten mit unbekanntem Geschlecht. ^c Bis 2010 berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung auf Basis früherer Zählungen. 2011: Bevölkerung zum Stichtag 09.05.2011. Vorläufige Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011, Zensusdaten mit dem Stand vom 10.04.2014. 2012 und 2013: Vorläufige Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011, Zensusdaten mit dem Stand vom 10.04.2014. Berichtsjahre 1994 bis 2010 standardisiert mit der Standardbevölkerung „Deutschland 87“. ^d Ohne Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im Ausland, unbekanntem Geschlecht und unbekanntem Alter.

Quelle: Krankenhausdiagnostikstatistik, © Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2015

Tab. 7.4.8: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Art des Eingriffs (2013; Viersteller)

Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
	5	Operationen^{1) 2)}	15.818.274	100
1	5-469	Andere Operationen am Darm	367.185	2,3
2	5-812	Arthroskopische Operation am Gelenkknorpel und an den Menisken	289.462	1,8
3	5-758	Rekonstruktion weiblicher Geschlechtsorgane nach Ruptur, post partum [Dammriss]	275.367	1,7
4	5-032	Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis	275.290	1,7
5	5-513	Endoskopische Operationen an den Gallengängen	247.057	1,6
6	5-896	Chirurgische Wundtoilette [Wunddebridement] mit Entfernung von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	223.906	1,4
7	5-820	Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk	210.384	1,3
8	5-749	Andere Sectio caesarea	210.035	1,3
9	5-794	Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens	203.817	1,3
10	5-811	Arthroskopische Operation an der Synovialis	201.414	1,3
11	5-511	Cholezystektomie	197.253	1,2
12	5-787	Entfernung von Osteosynthesematerial	180.031	1,1
13	5-530	Verschluss einer Hernia inguinalis	177.758	1,1
14	5-839	Andere Operationen an der Wirbelsäule	171.942	1,1
15	5-800	Offen chirurgische Revision eines Gelenkes	167.326	1,1
16	5-814	Arthroskopische Refixation und Plastik am Kapselbandapparat des Schultergelenkes	167.220	1,1
17	5-810	Arthroskopische Gelenkrevision	159.373	1,0
18	5-452	Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes	155.720	1,0
19	5-831	Exzision von erkranktem Bandscheibengewebe	155.244	1,0
20	5-916	Temporäre Weichteildeckung	154.672	1,0
21	5-790	Geschlossene Reposition einer Fraktur oder Epiphysenlösung mit Osteosynthese	153.368	1,0
22	5-788	Operationen an Metatarsale und Phalangen des Fußes	151.160	1,0
23	5-215	Operationen an der unteren Nasenmuschel [Concha nasalis]	147.962	0,9
24	5-900	Einfache Wiederherstellung der Oberflächenkontinuität an Haut und Unterhaut	147.948	0,9
25	5-895	Radikale und ausgedehnte Exzision von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	144.461	0,9
26	5-822	Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk	143.024	0,9
27	5-892	Andere Inzision an Haut und Unterhaut	141.069	0,9
28	5-385	Unterbindung, Exzision und Stripping von Varizen	139.975	0,9
29	5-399	Andere Operationen an Blutgefäßen	135.175	0,9
30	5-793	Offene Reposition einer einfachen Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens	124.744	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, 2015

Tab. 7.4.9: Die häufigsten Operationen¹⁾, differenziert nach Körperregionen (2013; Dreisteller)

Rang	OPS-Schlüssel	Operation	Anzahl	Prozent
	5	Operationen^{1) 2)}	15.818.274	100
1	5-81	Arthroskopische Gelenkoperationen	884.798	5,6
2	5-78	Operationen an anderen Knochen	812.857	5,1
3	5-83	Operationen an der Wirbelsäule	751.954	4,8
4	5-89	Operationen an Haut und Unterhaut	662.848	4,2
5	5-79	Reposition von Fraktur und Luxation	618.084	3,9
6	5-82	Endoprothetischer Gelenk- und Knochenersatz	516.720	3,3
7	5-51	Operationen an Gallenblase und Gallenwegen	464.376	2,9
8	5-46	Andere Operationen an Dünn- und Dickdarm	454.920	2,9
9	5-38	Inzision, Exzision und Verschluss von Blutgefäßen	445.917	2,8
10	5-03	Operationen an Rückenmark, Rückenmarkhäuten und Spinalkanal	421.749	2,7
11	5-80	Offen chirurgische Gelenkoperationen	347.476	2,2
12	5-90	Operative Wiederherstellung und Rekonstruktion von Haut und Unterhaut	328.480	2,1
13	5-21	Operationen an der Nase	313.536	2,0
14	5-75	Andere geburtshilfliche Operationen	310.489	2,0
15	5-45	Inzision, Exzision, Resektion und Anastomose an Dünn- und Dickdarm	309.805	2,0
16	5-53	Verschluss abdominalen Hernien	307.119	1,9
17	5-85	Operationen an Muskeln, Sehnen, Faszien und Schleimbeuteln	292.466	1,8
18	5-39	Andere Operationen an Blutgefäßen	287.636	1,8
19	5-74	Sectio caesarea und Entwicklung des Kindes	278.173	1,8
20	5-57	Operationen an der Harnblase	256.601	1,6
21	5-37	Rhythmuschirurgie und andere Operationen an Herz und Perikard	221.999	1,4
22	5-37	Operationen an Retina, Choroidea und Corpus vitreum	209.506	1,3
23	5-91	Andere Operationen an Haut und Unterhaut	209.134	1,3
24	5-54	Andere Operationen in der Bauchregion	188.740	1,2
25	5-40	Operationen am Lymphgewebe	183.173	1,2
26	5-68	Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus	173.089	1,1
27	5-65	Operationen am Ovar	168.966	1,1
28	5-49	Operationen am Anus	168.403	1,1
29	5-06	Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüse	166.223	1,1
30	5-28	Operationen im Bereich des Naso- und Oropharynx	162.909	1,0

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, 2015

Autoren und Reviewer

Prof. Dr. Thomas Alter

Freie Universität Berlin
Institut für Lebensmittelhygiene, FB Veterinärmedizin
Königsweg 69, 14163 Berlin
Tel.: 030-838 62560
Fax: 030-8384 62550
Email: thomas.alter@fu-berlin.de

Doris Altmann

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18 754 3454
Fax: 030-18 754 3533
Email: altmannd@rki.de

PD Dr. Isabelle Bekerédjian-Ding

Paul-Ehrlich-Institut
Abteilung Mikrobiologie
Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen
Tel.: 06103-77 3700
Email: isabelle.bkeredjian-ding@pei.de

Dr. Alice Bender

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Ref. 304: Postmarketing
Abteilung 3 Tierarzneimittel
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 03018-445 7418
Fax: 03018-445 7499
Email: alice.bender@bvl.bund.de

Dr. Stephan Bernd

Bayer Animal Health GmbH
Entwicklungsabteilung Antiinfektiva
Kaiser-Wilhelm-Allee 10, 51373 Leverkusen
Tel.: 02173-382182
Email: bernd.stephan@bayer.com

Prof. Dr. Reinhard Berner

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 2508
Fax: 0351-458 4384
Email: reinhard.berner@uniklinikum-dresden.de

Ute Bölt

Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn
H101-Krankenhausstatistik, Todesursachenstatistik
Postfach 17 03 77, 53029 Bonn
Tel.: 0228-99 643-8107
Fax: 0228-99 10643-8107
Email: ute.boelt@destatis.de

Dr. Viviane Bremer

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3487
Fax: 030-18754 3533
Email: bremerv@rki.de

Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3445
Fax: 030-18754 3341
Email: brodhunb@rki.de

Dr. Susanne Buder

Vivantes-Klinik für Dermatologie und Venerologie
Konsiliarlaboratorium für Gonokokken des RKI
Rudower Straße 48, 12351 Berlin
Tel.: 030-130 14 3601
Fax: 030-130 14 3542
Email: konsiliarlabor-gonokokken@googlemail.com

PD Dr. Heike Claus

Universität Würzburg
Referenzzentrum für Meningokokken
und *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Straße 2, Geb. E1, 97080 Würzburg
Tel.: 0931-31 46936
Fax: 0931-31 46445
Email: hclaus@hygiene.uni-wuerzburg.de

Dr. Christiane Cuny

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abteilung für Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 346
Fax: 03943-679 317
Email: cunych@rki.de

Dr. Dr. Katja de With

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinische Infektiologie
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 2851
Fax: 0351-458 5729
Email: katja.dewith@uniklinikum-dresden.de

Sandra Dudareva-Vizule

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3427
Fax: 030-18754 3533
Email: dudareva-vizules@rki.de

PD Dr. Lüppo Ellerbroek

Bundesinstitut für Risikobewertung
Lebensmittelhygiene und -virologie
Abteilung Biologische Sicherheit
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2121
Fax: 030-18412 2966
Email: lueppo.ellerbroek@bfr.bund.de

Prof. Dr. Christa Ewers

Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
Frankfurter Straße 85-89, 35392 Gießen
Tel.: 0641-9938301
Fax: 0641-9938309
Email: christa.ewers@vetmed.uni-giessen.de

Dr. Matthias Fellhauer

Schwarzwald-Baar Klinikum
Apotheke
Klinikstraße 11, 78052 Villingen-Schwenningen
Tel.: 07721-933901
Fax: 07721-9393909
Email: matthias.fellhauer@sbk-vs.de

Dr. Angelika Fruth

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-187544241
Fax: 030-18754-4207
Email: frutha@rki.de

PD Dr. Christine Geffers

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Nationales Referenzzentrum für Surveillance
von nosokomialen Infektionen
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 3680
Fax: 030-8445 4486
Email: christine.geffers@charite.de

PD Dr. Erik-Oliver Glocker

Städtisches Klinikum Brandenburg
Institut für Laboratoriumsmedizin
Hochstr. 29, 14770 Brandenburg an der Havel

Prof. Dr. Andreas H. Groll

Universitätsklinikum Münster
Infektiologisches Forschungsprogramm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie und Zentrum für Knochenmarktransplantation
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster
Tel.: 0251-834 7742
Fax: 0251-834 7828
Email: grollan@ukmuenster.de

Professor Dr. Walter Haas

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3431
Fax: 030-18754 3341
Email: haasw@rki.de

PD Dr. Rüdiger Hauck

University of California
School of Veterinary Medicine
1 Shields Ave, Davis, CA 95616, USA
Tel.: +1 530-752-1011
Email: ruehauck@ucdavis.edu

Dr. Barbara Hauer

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18 754 3910
Fax: 030-18 754 3341
Email: hauerb@rki.de

Dr. Wiebke Hellenbrand

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3408
Fax: 030-18754 3533
Email: hellenbrandw@rki.de

Dr. Julia Hermes

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-187540

Dr. Torsten Hoppe-Tichy

Universitätsklinikum Heidelberg
Apotheke
Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg
Tel.: 06221-56 6761
Fax: 06221-56 33570
Email: torsten.hoppe-tichy@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Johannes Hübner

Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität
Haunersche Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Abteilung Pädiatrische Infektiologie
Lindwurmstraße 4, 80337 München
Tel.: 089-5160 7970
Fax: 089-5160 3155
Email: johannes.huebner@med.uni-muenchen.de

PD Dr. Matthias Imöhl

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel.: 0241-80 36610
Email: mimoehl@ukaachen.de

Dr. Klaus Jansen

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3754
Fax: 030-18754 3533
Email: jansenk@rki.de

Prof. Dr. Daniel Jonas

Universitätsklinikum Freiburg
Infektionsprävention und Krankenhaushygiene
Zentrale Einrichtung des Universitätsklinikums
Breisacher Straße 115 B, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 82730
Fax: 0761-270 82030
Email: daniel.jonas@uniklinik-freiburg.de

Dr. Martin Kaase

Universitätsmedizin Göttingen
Zentralabteilung Krankenhaushygiene und Infektiologie
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Tel.: 0551-39 19914
Email: martin.kaase@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. Annemarie Käsbohrer

Bundesinstitut für Risikobewertung
Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz
Abteilung Biologische Sicherheit
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2202
Fax: 030-18412 2952
Email: annemarie.kaesbohrer@bfr.bund.de

Dr. Anne-Kathrin Karaalp

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 505: Antibiotikaresistenzmonitoring
Abteilung 5 Referenzlaboratorien, Methodenstandardisierung,
Antibiotikaresistenz
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 8316
Fax: 030-18445 8399
Email: anne-kathrin.karaalp@bvl.bund.de

Dr. Heike Kaspar

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 505: Antibiotikaresistenzmonitoring
Abteilung 5 Referenzlaboratorien, Methodenstandardisierung,
Antibiotikaresistenz
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 8316
Fax: 030-18445 8399
Email: heike.kaspar@bvl.bund.de

Prof. Dr. Winfried V. Kern

Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Infektiologie
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 181 90
Fax: 0761-270 182 00
Email: kern@if-freiburg.de

Prof. Dr. Manfred Kist

Universitätsklinik Freiburg
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg
Email: manfred.kist@uniklinik-freiburg.de

Dr. Ingo Klare

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 247
Fax: 03943-679 207
Email: klarei@rki.de

Dr. Sabine Klee

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 304: Postmarketing
Abteilung 3 Tierarzneimittel
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 7415
Fax: 030-18445 7499
Email: sabine.klee@bvl.bund.de

Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence GmbH
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach
Tel.: 02226-908 921
Fax: 02226-908 919
Email: barbara.koerber-irrgang@antiinfectives-intelligence.de

Dr. Evelyn Kramme

Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: 0451-500 3970
Fax: 0451-500 3351
Email: evelyn.kramme@uksh.de

Prof. Dr. Michael Kresken^{1,2}

¹ 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
² Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH
Fachbereich Medizinökonomie
Schaevenstraße 1 a/b
50676 Köln

Prof. Dr. Oliver Kurzai

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie –
Hans-Knöll-Institut
Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
Beutenbergstraße 11A, 07745 Jena
Tel.: 03641-5321347
Fax: 03641-5320816
Email: oliver.kurzai@leibniz-hki.de

Dr. Thiên-Trí Lâm

Universität Würzburg
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
und *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg
Tel.: 0931-31 46737
Fax: 0931-31 46445
Email: ttlam@hygiene.uni-wuerzburg.de

Fabian Lander

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 18025
Fax: 0351-458 4384
Email: fabian.lander@uniklinikum-dresden.de

Dr. Franziska Layer

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abteilung für Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-18754 4249
Fax: 030-18754 4317
Email: layerf@rki.de

Dr. Ulf Lenski

Bundesinstitut für Risikobewertung
GLP-Bundesstelle und Qualitätsmanagement
Abteilung Exposition
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2265
Fax: 030-18412 4741
Email: ulf.lenski@bfr.bund.de

PD Dr. Christoph Lübbert

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie
Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
Tel.: 0341-97 24970
Fax: 0341-97 24979
Email: christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

Dr. Antina Lübke-Becker

Freie Universität Berlin
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen
Robert von Ostertag-Straße 7-13, 14163 Berlin
Tel.: 030-838 51836
Fax: 030-838 451854
Email: antina.luebke-becker@fu-berlin.de

Dr. Christian Lück

Universitätsklinikum der TU Dresden
Konsiliarlabor für Legionellen
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden
Tel.: 0351-458 6580
Fax: 0351-458 6310
Email: christian.lueck@tu-dresden.de

Dr. Matthias Merker

Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie
Parkallee 1, 23845 Borstel
Tel.: 04537-188 2750
Fax: 04537-188 3110
Email: mmerker@fz-borstel.de

PD. Dr. Elisabeth Meyer

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Tel.: 030-8445 4883
Fax: 030-8445 3682
Email: elisabeth.meyer@charite.de

Dr. Geovana B. Michael

Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Nutztiergenetik
Höltstraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee
Tel.: 05034-871 254
Fax: 05034-871 246
Email: geovana.michaelbrenner@fli.bund.de

Prof. Dr. Martin Mielke

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionskrankheiten
Nordufer 20, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 2233
Fax: 030-18754 2612
Email: mielkem@rki.de

Dr. Alexander Mischnik

Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Infektiologie
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 18190
Fax: 0761-270 18200
Email: alexander.mischnik@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Stephan Niemann

Forschungszentrum Borstel
Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie
Parkallee 1, 23845 Borstel
Tel.: 04537-188 7620
Fax: 04537-188 2091
Email: sniemann@fz-borstel.de

Dr. Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Abteilung für Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-187544337
Email: pfeifery@rki.de

Prof. Dr. Mathias W. Pletz

Universitätsklinikum Jena
Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene
Erlanger Allee 101, 07740 Jena
Tel.: 03641-932 4650
Fax: 03641-932 4652
Email: mathias.pletz@med.uni-jena.de

Inke Reimer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 304: Postmarketing
Abteilung 3 Tierarzneimittel
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 7423
Fax: 030-18445 7499
Email: inke.reimer@bvl.bund.de

Prof. Dr. Ralf René Reinert

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Email: ralfrene.reinert@pfizer.com

Dr. Antje Römer

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 505: Antibiotikaresistenzmonitoring
Abteilung 5 Referenzlaboratorien, Methodenstandardisierung, Antibiotikaresistenz
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 8314
Fax: 030-18445 8399
Email: antje.roemer@bvl.bund.de

Dr. Sabine Rüscher-Gerdes

Lindensteg 10, 21465 Reinbek
Tel.: 040-7279966
Email: srueschg@t-online.de

Julia Schaufler

Wissenschaftliches Institut der AOK
Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
Tel.: 030-34646 2152
Email: julia.schaufler@wido.bv.aok.de

PD Dr. Frieder Schaumburg

Universitätsklinikum Münster
Institut für Med. Mikrobiologie
Domagkstraße 10, 48149 Münster
Tel.: 0251-83 52752
Email: frieder.schaumburg@ukmuenster.de

PD Dr. Norbert Schnitzler

Gesundheitsamt des Kreises Düren
Bismarckstraße 16, 52351 Düren
Tel.: 02421-222410
Fax: 02421-222409
Email: n.schnitzler@kreis-dueren.de

Dr. Ludwig Sedlacek

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 4431
Fax: 0511-532 4366
Email: sedlacek.ludwig@mh-hannover.de

Prof. Dr. Harald Seifert

Universitätsklinikum Köln
Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
Goldenenfelsstraße 19-21, 50935 Köln
Tel.: 0221-478 32009
Fax: 0221-478 32035
Email: harald.seifert@uni-koeln.de

Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha

University Medical Center Groningen
Medical Microbiology, HPC: EB80
Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen
The Netherlands
Tel: + 31-50-361-3480
Email: b.sinha@umcg.nl

Prof. Dr. Barbara Spellerberg

Universitätsklinikum Ulm
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm
Tel.: 0731-500 65 333
Fax: 0731-500 65 302
Email: barbara.spellerberg@uniklinik-ulm.de

Michaela Steib-Bauert

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270 182 50
Fax: 0761-270 182 00
Email: michaela.steib-bauert@uniklinik-freiburg.de

Dr. Ulrike Steinacker

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Ref. 505: Antibiotikaresistenzmonitoring
Abteilung 5 Referenzlaboratorien, Methodenstandardisierung, Antibiotikaresistenz
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 8317
Fax: 030-18445 8399
Email: ulrike.steinacker@bvl.bund.de

Dr. Kerstin Stingl

Bundesinstitut für Risikobewertung
Nationales Referenzlabor für Campylobacter
Abteilung Biologische Sicherheit
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2135
Fax: 030-18412 2951
Email: kerstin.stingl@bfr.bund.de

Inka Stolle

Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere
Frankfurter Straße 85-89, 35392 Gießen
Tel.: 0641-9938 442
Fax: 0641-9938 309
Email: inka.stolle@vetmed.uni-giessen.de

Prof. Dr. Eberhard Straube

Hermann-Löns-Straße 58
07745 Jena
Tel. 03641-609087
Email: eberhard.straube@med.uni-jena.de

Dr. Birgit Strommenger

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abteilung für Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 03943-679 260
Fax: 03943-679 317
Email: strommengerb@rki.de

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 6769
Fax: 0511-532 4355
Email: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de

Dr. Carsten Telschow

Wissenschaftliches Institut der AOK
Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin
Tel.: 030-34646 2111
Fax: 030-34646 2144
Email: carsten.telschow@wido.bv.aok.de

Dr. Erhard Tietze

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-18754 4238
Fax: 030-18754 4207
Email: tietzee@rki.de

Prof. Dr. Matthias Trautmann

Klinikum Stuttgart
Institut für Krankenhaushygiene
Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart
Tel.: 0711-278 32801
Fax: 0711-278 32804
Email: m.trautmann@klinikum-stuttgart.de

Prof. Dr. Andrew J. Ullmann

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Abteilung Klinische Infektiologie
Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg
Tel.: 0931-201 40166
Fax: 0931-201 9 40115
Email: ullmann_a@ukw.de

Prof. Dr. Dr. Timo Ulrichs^{1,2}

¹ Akkon Hochschule für Humanwissenschaften
Colditzstraße 34-36, 10179 Berlin
Tel.: 030-809 233 215
Fax: 030-809 233 230
Email: timo.ulrichs@akkon-hochschule.de
² Koch-Metschnikow-Forum
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 59, 10117 Berlin

Dr. Mark van der Linden

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Nationales Referenzzentrum für Streptokokken
Institut für Med. Mikrobiologie
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel: 0241-8089946
Fax: 0241-8082483
Email: mlinden@ukaachen.de

Prof. Dr. Ulrich Vogel

Universität Würzburg
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
und *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef-Schneider-Straße 2 / E1, 97080 Würzburg
Tel: 0931-31 467802
Fax: 0931-31 46445
Email: vogel_u@ukw.de

Petra Vogt

Bundesinstitut für Risikobewertung
Lebensmittelhygiene und -virologie
Abteilung Biologische Sicherheit
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2175
Fax: 030-18412 2966
Email: petra.vogt@bfr.bund.de

Prof. Dr. Heike von Baum

Universitätsklinikum Ulm
Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel.: 0731-500 65350
Fax: 0731-500 65349
Email: heike.von-baum@uniklinik-ulm.de

Dr. Jürgen Wallmann

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Team Antibiotikaresistenz
Abteilung 3 Tierarzneimittel
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin
Tel.: 030-18445 7011
Fax: 030-18445 7099
Email: juergen.wallmann@bvl.bund.de

Dr. Jan Walter

Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10, 13353 Berlin
Tel.: 030-18754 3212
Fax: 030-18754 3533
Email: walterj@rki.de

Dr. Grit Walther

Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie -
Hans-Knöll-Institut
Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
Beutenbergstraße 11A, 07745 Jena
Tel.: 03641-532 1038
Fax: 03641-532 2038
Email: grit.walther@leibniz-hki.de

Dr. Armin Weiser

Bundesinstitut für Risikobewertung
Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz
Abteilung Biologische Sicherheit
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin
Tel.: 030-18412 2118
Fax: 030-18412 2952
Email: armin.weiser@bfr.bund.de

Prof. Dr. Tobias Welte

Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Pneumologie
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 3531
Fax: 0511-532 3353
Email: welte.tobias@mh-hannover.de

Prof. Dr. Constanze Wendt

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg
Tel.: 06221-3432 344
Fax: 06221-3432 8344
Email: constanze.wendt@labor-limbach.de

PD Dr. Christiane Werckenthin

Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit
Lebensmittel- und Veterinärinstitut Oldenburg
Philosophenweg 38, 26121 Oldenburg
Tel.: 0441-9713 820
Fax: 0441-9713 814
Email: christiane.werckenthin@laves.niedersachsen.de

Prof. Dr. Guido Werner

Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode
Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken
und Enterokokken
Abteilung für Infektionskrankheiten
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode
Tel.: 030-18754 4210
Fax: 030-18754 4317
Email: wernerg@rki.de

Prof. Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus

Universitätsklinikum der J.W. Goethe-Universität
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main
Tel.: 069-6301 64 38
Fax: 069-6301 57 67
Email: wichelhaus@em.uni-frankfurt.de

Dr. Stefan Ziesing

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511-532 4844
Fax: 0511-532 4366
Email: ziesing.stefan@mh-hannover.de

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ADKA	Verband deutscher Krankenhausapotheker
AFST	Antifungal Susceptibility Testing
AmB	Amphotericin B
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMG	Arzneimittelgesetz
AMK	Amikacin
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AMP	Ampicillin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
ARESC	Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
AT	Österreich
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation)
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
AVV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift
BE	Belgien
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BfT	Bundesverband für Tiergesundheit e.V.
BG	Bulgarien
BLNAR	β -Lactamase-negative Ampicillin-Resistenz
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BTk	Bundestierärztekammer
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
cAmB	konventionelles Amphotericin B
CA-MRSA	community-associated MRSA
CAP	community-acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie
CC	klonaler Komplex (clonal complex)
CDC	Centers for Disease Control
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> -Infektion
CEF	Ceftiofur
CF	cystic fibrosis (Cystische Fibrose)
CFZ	Cefazolin
CHL	Chloramphenicol
CIP	Ciprofloxacin
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COL	Colistin
CPR	Cefpirom
CPZ	Cefoperazon
CQN	Cefquinom
CTX	Cefotaxim
CZ	Tschechien
CY	Zypern
DART	Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	defined daily doses
DE	Deutschland
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DHFR	Dihydrofolate reductase
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsches Institut für Normung
DK	Dänemark
DOX	Doxycyclin
EAEC	enteroaggregative <i>E. coli</i>
EARs-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	Epidemiological cut-off values
EE	Estland
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EHEC	enterohämorrhagische <i>E. coli</i>

EIEC	enteroinvasive <i>E. coli</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ENR	Enrofloxacin
EOD	Early-onset disease
EPEC	enteropathogene <i>E. coli</i>
ERY	Erythromycin
ES	Spanien
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	β -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (extended-spectrum β -lactamases)
ESVAC	Project European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
ETEC	enterotoxische <i>E. coli</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EXPEC	extraintestinal pathogenic <i>E. coli</i>
FFN	Florfenicol
FI	Finnland
FR	Frankreich
FUS	Fusidinsäure
GAmSi	GKV-Arzneimittel-Schnellinformationssystem
GB	Großbritannien
GBS	Gruppe B Streptokokken
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GEN	Gentamicin
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GERM-Vet	Nationales Resistenzmonitoring für tierpathogene Bakterien
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GORENET	Gonokokken-Resistenz-Netzwerk
GR	Griechenland
G-TEST	German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial
HA-MRSA	hospital-acquired MRSA
HCA-MRSA	hospital associated community onset MRSA
Hib	<i>H. influenzae</i> Serotyp b
HI-Tier	Herkunftssicherungs- und Informationssystem für Tiere
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Kroatien
HU	Ungarn
IAP	Intrapartale Antibiotikaphylaxe
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IE	Irland
if	Infektiologie Freiburg
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IPM	Imipenem
IS	Island
IT	Italien
ITR	Itraconazol
KG	Kilogramm Körpergewicht
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KNS	Koagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
L-AmB	liposomales Amphotericin B
LA-MRSA	livestock-associated MRSA
LFL	Levofloxacin
LIN	Lincomycin
LLT	Lebensmittel liefernde Tiere
LOD	Late-onset disease
LT	Litauen
LU	Luxemburg
LV	Lettland
MABUSE	Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation
MALT-Lymphom	mucosa-associated lymphatic tissue Lymphom
MDR	multi-drug-resistance
MDR-TB	multi-drug-resistant TB (multiresistente Tuberkulose)
MENEC	Meningitisverursachende <i>E. coli</i>
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung (multilocus sequence type)
MOX	Moxifloxacin
MRA	Makrorestriktionsanalyse

MRGN	Multiresistente Gram-negative Erreger
MRL	Maximum Residue Level, Rückstandshöchstwert
MRSA	Methicillin resistente <i>S. aureus</i>
MRSP	Methicillin-resistente <i>S. pseudintermedius</i>
MUP	Mupirocin
NAK	Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee
NAL	Nalidixinsäure
n.g.	nicht getestet
NGS	Next Generation Sequenzierung
NI	Nosokomiale Infektionen
NIDEP	Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention
NIT	Nitrofurantoin
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NRZ	Nationales Referenzzentrum
NRZMHi	Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und <i>Haemophilus influenzae</i>
NRZMyk	Nationale Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen
NTHi	nicht typisierbare <i>H. influenzae</i>
NUS	Neue unabhängige Staaten
OIE	Weltorganisation für Tiergesundheit
OXA	Oxacillin
PAS	Paraaminosalicylsäure
PBP	Penicillin-Bindeprotein
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCU	Population Correction Unit; Tierzahlen der LLT multipliziert mit dem geschätzten Gewicht zum Zeitpunkt der Behandlung
PDD	prescribed daily doses
PEN	Penicillin
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PFGE	Pulsed-Field-Gelelektrophorese
PHO	Fosfomycin
PID	pelvic inflammatory disease
PIR	Pirlimycin
PL	Polen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PT	Portugal
Q/D	Quinupristin/Dalfopristin
RAM	Rifampicin
RDD	recommended daily doses (empfohlene Tagesdosen)
ResiNet	Studie zur Überwachung der Resistenzsituation und zur Identifizierung von Risikofaktoren zur Resistenzentwicklung bei <i>H. pylori</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RO	Rumänien
rRNA	ribosomale RNA
SARI	Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care
SE	Schweden
SEPEC	septicemic <i>E. coli</i> (sepsisverursachende <i>E. coli</i>)
SI	Slowenien
SK	Slowakei
spa	Gen, das bei <i>S. aureus</i> das Protein A kodiert (<i>S. aureus</i> protein A)
SSBL	Schmal-Spektrum-Beta-Lactamase
ST	Sequenztyp (sequence type)
STEC	Shiga-toxin-bildende <i>E. coli</i>
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	Streptomycin
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)
TBI	Tierbehandlungsindex
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
TNF	Tumornekrosefaktor
TPL	Teicoplanin
TUL	Tulathromycin
TYL	Tylosin
UK	Vereinigtes Königreich
UK NEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service
UN	United Nations, Vereinte Nationen

UPEC	uropathogenic <i>E. coli</i> (uropathogene <i>E. coli</i>)
VAN	Vancomycin
VOR	Voriconazol
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
XDR-TB	extensively drug-resistant TB (extensiv resistente Tuberkulose)
XNL	Ceftiofur
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

