

# GERMAP 2008

## Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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





# GERMAP 2008

## Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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

### Herausgeber

**Bundesamt für Verbraucherschutz und  
Lebensmittelsicherheit**

Dienstsitz Berlin  
Postfach 11 02 60  
10832 Berlin

**Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.**

Campus Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20  
53359 Rheinbach

**Infektiologie Freiburg**

Medizinische Universitätsklinik  
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg

---

### Verlag

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

Von-Liebig-Straße 20  
53359 Rheinbach

---

### Grafische Gestaltung

**federbusch-design, Bonn**  
[www.federbusch-design.de](http://www.federbusch-design.de)

### Copyright

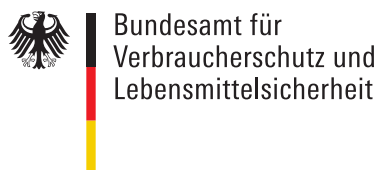
Die Vervielfältigung (gleich welcher Art), auch von Teilen  
des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung  
der Herausgeber.

# GERMAP 2008

## Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

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

Erstellt auf Initiative von:



Bundesamt für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit (BVL)



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

Infektiologie Freiburg  
beraten-behandeln-forschen



Infektiologie Freiburg (if)

**In Zusammenarbeit mit:**



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)



Bundesministerium für  
Ernährung, Landwirtschaft  
und Verbraucherschutz

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft  
und Verbraucherschutz (BMELV)



Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT)



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



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)



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



Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG)



Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)



Robert Koch-Institut (RKI)

## Autoren und Reviewer

### **Dr. Eva Alešik**

Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Infektions- und Seuchenmedizin  
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

---

### **Doris Altmann**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

### **Dr. Antina Barger**

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin

---

### **Prof. Dr. Reinhard Berner**

Sektion Pädiatrische Infektiologie,  
Immunologie und Vakzinologie  
Universitätsklinikum Freiburg

---

### **Ute Bölt**

Statistisches Bundesamt, Bonn

---

### **Prof. Dr. Margarete Borg-von Zepelin**

Labor Lademannbogen, Hamburg

---

### **Dr. Bonita Brodhun**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

### **Dr. Dr. Katja de With**

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

---

### **Dr. Eva S. Dietrich**

WINEG, Hamburg

---

### **Dr. Johannes Elias**

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Würzburg

---

### **Dr. Anne-Marie Fahr**

Heidelberg

---

### **Prof. Dr. Matthias Frosch**

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Würzburg

---

### **Dr. Christine Geffers**

Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

### **Dr. Mirjam Grobbel**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Freie Universität Berlin

---

### **Prof. Dr. Uwe Groß**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsmedizin Göttingen

---

### **PD Dr. Walter Haas**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

### **Prof. Dr. Hafez Mohamed Hafez**

Institut für Geflügelkrankheiten  
Freie Universität Berlin

---

### **Dr. Wiebke Hellenbrand**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

### **Dr. Torsten Hoppe-Tichy**

Apotheke  
Universitätsklinikum Heidelberg

---

### **Prof. Dr. Johannes Hübner**

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

---

### **Dr. Matthias Imöhl**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Aachen

---

### **Dr. Kristina Kadlec**

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

---

### **Dr. Heike Kaspar**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Berlin

---

### **PD Dr. Corinna Kehrenberg**

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

---

### **Prof. Dr. Winfried V. Kern**

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Universitätsklinikum Freiburg

---

### **Prof. Dr. Manfred Kist**

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Universitätsklinikum Freiburg

**Dr. Ingo Klare**

Robert Koch-Institut  
Bereich Wernigerode

---

**Dr. Niels Kleinkauf**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

**Dr. Michael Kresken**

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

---

**Prof. Dr. C. Lass-Flörl**

Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin  
Medizinische Universität, Innsbruck

---

**Dr. Antina Lübke-Becker**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Freie Universität Berlin

---

**Dr. Ulrich Marcus**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

**PD Dr. Elisabeth Meyer**

Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

---

**Prof. Dr. Martin Mielke**

Robert Koch-Institut, Berlin

---

**Katrin Nink**

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Bonn

---

**Prof. Dr. Ralf René Reinert**

Wyeth Vaccines Research  
Paris La Défense

---

**Dr. Martin Schneidereit**

Bundesverband für Tiergesundheit e.V., Bonn

---

**Helmut Schröder**

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Bonn

---

**Prof. Dr. Stefan Schwarz**

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

---

**Dr. Ulrike Steinacker**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Berlin

---

**Prof. Dr. Eberhard Straube**

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

**Dr. Erhard Tietze**

Robert Koch-Institut, Wernigerode

---

**Dr. Timo Ulrichs**

Bundesministerium für Gesundheit, Berlin

---

**Dr. Mark van der Linden**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Aachen

---

**Prof. Dr. Ulrich Vogel**

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universitätsklinikum Würzburg

---

**Dr. Jürgen Wallmann**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Berlin

---

**PD Dr. Michael S. Weig**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsmedizin Göttingen

---

**Dr. Christiane Werckenthin**

Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Infektions- und Seuchenmedizin  
Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

---

**PD Dr. Guido Werner**

Robert Koch-Institut  
Bereich Wernigerode

---

**Prof. Dr. Lothar H. Wieler**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Freie Universität Berlin

---

**PD Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus**

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

---

**Prof. Dr. Wolfgang Witte**

Robert Koch-Institut  
Bereich Wernigerode

---

**Dr. Nicole Wüppenhorst**

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Universitätsklinikum Freiburg

Kapitel	Titel	Seite
I	Abkürzungsverzeichnis	1
II	Vorwort / Preface	3
<b>1</b>	<b>Zusammenfassung / Summary</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin</b>	<b>11</b>
2.1	Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich	11
2.2	Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus	17
2.3	Antimykotikaverbrauch	23
<b>3</b>	<b>Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin</b>	<b>29</b>
4.1	Extraintestinale Infektionen	29
4.1.1	<i>Streptococcus</i> spp.	29
4.1.1.1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	29
4.1.1.2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
4.1.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	35
4.1.3	<i>Enterococcus</i> spp.	41
4.1.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	47
4.1.5	<i>Escherichia coli</i> und andere <i>Enterobacteriaceae</i>	48
4.1.5.1	<i>Escherichia coli</i>	48
4.1.5.2	Andere <i>Enterobacteriaceae</i>	52
4.1.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter</i> spp.	56
4.1.6.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56
4.1.6.2	<i>Acinetobacter</i> spp.	59
4.1.7	<i>Neisseria meningitidis</i>	60
4.1.8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	62
4.1.9	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	64
4.1.10	<i>Candida</i> spp.	68
4.2	Gastrointestinale Infektionen	69
4.2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	69
4.2.2	<i>Shigella</i> spp.	72
4.2.3	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	74
4.2.4	<i>Yersinia enterocolitica</i>	76
4.2.5	<i>Campylobacter jejuni</i> / <i>Campylobacter coli</i>	77
4.2.6	<i>Escherichia coli</i>	79
<b>5</b>	<b>Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere</b>	<b>81</b>
5.1	Rind (Kalb / Jungrind / Milchrind)	81
5.1.1	Infektionen des Respirationstraktes	81
5.1.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	81
5.1.1.2	<i>Mannheimia haemolytica</i>	82
5.1.2	Mastitis	83
5.1.2.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	83
5.1.2.2	Andere <i>Staphylococcus</i> spp.	84
5.1.2.3	<i>Streptococcus</i> spp.	85
5.1.2.4	<i>Enterococcus</i> spp.	86
5.1.2.5	<i>Escherichia coli</i>	87
5.1.3	Enteritis	88
5.1.3.1	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	88
5.1.3.2	<i>Escherichia coli</i>	89
5.1.4	Infektionen des Urogenitaltraktes, Sepsis und Nabelinfektionen	90
5.1.4.1	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	90
5.2	Schwein (Ferkel / Läufer / Mastschwein / Zuchtschwein)	91
5.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	91



Kapitel	Titel	Seite
5.2.1.1	<i>Pasteurella multocida</i>	91
5.2.1.2	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	92
5.2.1.3	<i>Streptococcus suis</i>	92
5.2.1.4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	93
5.2.2	Enteritis	95
5.2.2.1	<i>Escherichia coli</i>	95
5.2.2.2	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	96
5.2.3	Infektionen des Urogenitaltraktes / Metritis-Mastitis-Agalaktie	97
5.2.3.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus hyicus</i>	97
5.2.3.2	$\beta$ -hämolisierende <i>Streptococcus</i> spp.	98
5.2.3.3	<i>Escherichia coli</i>	100
5.2.4	Infektionen des Zentralen Nervensystems und Bewegungsapparates	101
5.2.4.1	<i>Streptococcus suis</i>	101
5.2.4.2	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	102
5.3	Geflügel (Huhn / Truthuhn)	103
5.3.1	Enteritis	103
5.3.1.1	<i>Salmonella enterica</i> subspezies <i>enterica</i>	103
5.3.2	Sepsis / Dottersackentzündung / Eileiterentzündung	103
5.3.2.1	<i>Escherichia coli</i>	103
5.3.2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	104
5.3.3	Infektionen des Respirationstraktes	105
5.3.3.1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Pasteurella multocida</i>	105
5.3.3.2	<i>Bordetella avium</i>	105
<b>6</b>	<b>Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere</b>	<b>106</b>
6.1	Hund / Katze	106
6.1.1	Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr und Maul	106
6.1.1.1	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	106
6.1.1.2	$\beta$ -hämolisierende <i>Streptococcus</i> spp.	108
6.1.1.3	<i>Pasteurella multocida</i>	110
6.1.1.4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	112
6.1.1.5	<i>Escherichia coli</i>	114
6.1.1.6	<i>Proteus</i> spp.	114
6.1.1.7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	115
6.1.2	Infektionen des Urogenitaltraktes	116
6.1.2.1	<i>Escherichia coli</i> und andere <i>Enterobacteriaceae</i>	116
6.1.2.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	117
6.1.2.3	$\beta$ -hämolisierende <i>Streptococcus</i> spp.	118
6.1.3	Enteritis	119
6.1.3.1	<i>Escherichia coli</i>	119
6.2.	Pferd	120
6.2.1	Infektionen des Respirationstraktes	120
6.2.1.1	<i>Streptococcus equi</i>	120
6.2.2	Infektionen des Genitaltraktes	121
6.2.2.1	<i>Escherichia coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp.	121
6.2.2.2	$\beta$ -hämolisierende <i>Streptococcus</i> spp.	122
<b>7</b>	<b>Demographische Daten und Datenquellen</b>	<b>124</b>
7.1	Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin	124
7.2	Resistenz-Surveillance-Studien in der Veterinärmedizin	128
7.3	Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen	132
7.4	Demographische Daten Humanmedizin	136
III	Adressen	144

# Abkürzungsverzeichnis

A	Österreich
AMC	Amoxicillin/Clavulansäure
AMP	Ampicillin
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
APR	Apramycin
ARESC	Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation)
AVL	Avilamyin
B	Belgien
BG	Bulgarien
BVL	Bundesinstitut für Verbrauchersicherheit und Lebensmittelsicherheit
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia)
CC	klonaler Komplex (clonal complex)
CEF	Cephalothin
CPZ	Cefoperazon
CFZ	Cefazolin
CH	Schweiz
CHL	Chloramphenicol
CIP	Ciprofloxacin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COL	Colistin
CQN	Cefquinom
CTX	Cefotaxim
CZ	Tschechien
CY	Zypern
D	Deutschland
DDD	defined daily doses (definierte Tagesdosen)
DIN	Deutsches Institut für Normung
DK	Dänemark
DOX	Doxycyclin
E	Spanien
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ENR	Enrofloxacin
ERY	Erythromycin
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	$\beta$ -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (extended spectrum $\beta$ -lactamases)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
F	Frankreich
FFN	Florfenicol
GEN	Gentamicin
GENARS	German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GR	Griechenland
G-TEST	German Tigecycline Evaluation Surveillance Trial
H	Ungarn
HR	Kroatien
I	Italien
IPM	Imipenem
IRL	Irland
IS	Island
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
L	Luxemburg
LIN	Lincomycin

LNZ	Linezolid
LT	Litauen
MABUSE	Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung (multilocus sequence type)
MOX	Moxifloxacin
MPM	Meropenem
MRSA	Methicillin (Oxacillin)-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
N	Norwegen
NAL	Nalidixinsäure
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEO	Neomycin
NIDEP	Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention
NIT	Nitrofurantoin
NL	Niederlande
NOV	Novobiocin
NRZ	Nationale Referenzzentren
NUS	neue unabhängige Staaten
OXA	Oxacillin
P	Portugal
PEN	Penicillin
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PIR	Pirlimycin
PL	Polen
PROTEKT	Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin
PVL	Panton-Valentine Leukozidin
Q/D	Quinupristin/Dalfopristin
RDD	recommended daily doses (empfohlene Tagesdosen)
ResiNet	Studie zur Überwachung der Resistenzsituation und zur Identifizierung von Risikofaktoren zur Resistenzentwicklung bei <i>Helicobacter pylori</i>
RIF	Rifampicin
RKI	Robert Koch-Institut
RUS	Russland
S	Schweden
SARI	Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care
SF	Finnland
SLO	Slowenien
SK	Slowakei
spa	Gen, das bei <i>Staphylococcus aureus</i> das Protein A kodiert ( <i>S. aureus</i> protein A)
SPI	Spiramycin
SPT	Spectinomycin
ST	Sequenztyp (sequence type)
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	Streptomycin
SUL	Sulfamethoxazol
SXT	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)
TEL	Telithromycin
TEM-1	Die Bezeichnung TEM leitet sich von einem griechischen Patienten mit dem Namen Temoniera ab, bei dem erstmalig ein Bakterienstamm mit dieser $\beta$ -Lactamase isoliert wurde.
TET	Tetracyclin
TIA	Tiamulin
TIL	Tilmicosin
TPL	Teicoplanin
TRI	Trimethoprim
TUL	Tulathromycin
VAN	Vancomycin
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WINEG	Wissenschaftliches Institut der Techniker Krankenkasse für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen
XNL	Ceftiofur

# Vorwort

Die Beziehung zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzhäufigkeit ist nicht einfach linear. Um die Zusammenhänge verstehen zu können, ist die Erstellung eines Berichtes, der die verfügbaren Daten zum Antibiotikaverbrauch und zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen darstellt, erforderlich. Bei dem vorliegenden Bericht (GERMAP 2008) handelt es sich um eine Zusammenfassung von Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. GERMAP – die Bezeichnung wurde in Anlehnung an vergleichbare Berichte in den Nachbarländern Dänemark (DANMAP), Niederlande (NETHMAP/MARAN) Schweden (SWEDRES/SVARM) gewählt – fasst die verfügbaren Daten aus den letzten Jahren zusammen. Der Bericht geht auf eine Initiative des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Infektiologie Freiburg zurück und soll in Zukunft regelmäßig aktualisiert werden.

Ein solcher Überblick ist weit weg von echter Forschung und Wissenschaft. Zu unvollständig, zu lückenhaft, wenig hypothesengenerierend, nicht experimentell. Der Bericht ist eher etwas für Praktiker in der Medizin und in der Gesundheits- und Wissenschaftspolitik. Aber auch hier werden die Lücken und Schwächen schnell identifiziert sein – nicht unabsichtlich. Wir brauchen mehr und bessere Daten für Entscheidungen – „data for action“. Was sind die Prioritäten in der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen? Wie kann effektiv der Zunahme von Resistenzen entgegengewirkt werden? GERMAP 2008 will der Beginn einer Serie von benötigten Analysen und Berichten zur Beantwortung dieser Fragen sein. Die zukünftigen Berichte werden aufzeigen, inwieweit wir dem Ziel einer Verbesserung der Datenlage näher gekommen sein werden.

Für die Herausgeber:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

Dieser Bericht ist eine – auch das ist wegweisend – Gemeinschaftsarbeit von Kolleginnen und Kollegen aus der Human- und Veterinärmedizin, die mit großem Verständnis und großem Engagement das angestrebte Ziel erreichen wollen.

Wir haben uns in diesem ersten Bericht mangels Kapazität mit einigen Themen nicht befassen können: antivirale Substanzen, Darstellung von Inzidenz und Krankheitslast versus Prävalenz, regionale Besonderheiten bezüglich der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen, spezifische Projekte mit dem Ziel einer Verbesserung der Verschreibungsqualität und Minimierung von Resistenzproblemen, mikrobielle Genetik, Rückstände, Pflanzenpathogene, epidemiologische Einflussfaktoren. Die Situation bei den Antimykotika wird nur kurz abgehandelt. Darüber hinaus konnten aus Zeitgründen nicht aus allen den Resistenz-Surveillance-Programmen die neuesten Daten berücksichtigt werden. Die nächste Ausgabe wird u. a. vermerken müssen, dass die Zunahme von ESBL-bildenden Bakterien im letzten Jahr stark zugenommen hat. Auch in der Gliederung sind wir Kompromisse eingegangen. Die Entstehungsgeschichte von GERMAP ist kurz, und viele Disziplinen wollen berücksichtigt werden. Verzeihen Sie uns diese Unvollkommenheit! Erlauben Sie dem Bericht aber auch Fokussierung. Mit Ihrer Hilfe wird die nächste Ausgabe in jeder Beziehung verbessert werden können. Wir freuen uns sehr auf Kritik und Anregungen.

Rheinbach, Berlin und Freiburg, Oktober 2008

# Preface

The correlation between consumption of antimicrobial agents and occurrence of resistance is not simply linear. To understand the relationship it is necessary to draw up a report which comprises all available data on consumption of antibiotics and spread of antimicrobial resistance. The present report (GERMAP 2008) summarises available data of the past few years on the consumption of antibiotics and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany. The name GERMAP was chosen by analogy of comparable reports from our neighbouring countries Denmark (DANMAP), The Netherlands (NETHMAP/MARAN) and Sweden (SWEDRES/SVARM). This report was initiated by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG) and the Department of Infectious Diseases at the University of Freiburg and shall be updated in future on a regular basis.

The present report does not pretend to be the result of true scientific research – too incomplete, generates only a few hypotheses, no experimental design. It is meant in the first place for practical purposes in medicine as well as in health and science policy. While reading the report, it soon becomes apparent that more and better data are needed for decisions – “data for action” – on how to combat the increase in resistance to antimicrobial agents successfully. GERMAP is intended to be the start of a series of analyses and reports. The following reports will show whether we will have come closer to the aim of an improvement of the data basis or not.

This report is the result of collaboration of colleagues from human and veterinary medicine – which by itself is groundbreaking – who pursue this aim with apprehension and commitment.

For lack of capacity we were not able to address the following issues in this first report: antiviral substances, description of incidence and impact of diseases versus prevalence, regional particularities regarding the spread of antimicrobial resistance, specific projects with the aim of an improvement of the quality of prescription and of the minimisation of problems connected with resistance, microbial genetics, residues, plant pathogens, epidemiological factors. The situation concerning antifungals is covered only briefly. Time did not allow us to consider the latest data from all resistance surveillance programmes. For instance, it will be an issue of the next report that ESBL-producing bacteria have strongly increased during the last year. We also made compromises as regards the structure of the report. The report was developed in a very short time, and many disciplines want to be considered. We are sorry for these imperfections. Yet we hope that we have managed to focus the report. With your help, the next issue will be improved in every respect. We are looking forward to your responses, including criticism and suggestions for improvement.

Rheinbach, Berlin and Freiburg, October 2008

On behalf of the editors:



Michael Kresken



Jürgen Wallmann



Winfried Kern

# 1 Zusammenfassung

## Humanmedizin

Die Daten über den Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich beruhen im Wesentlichen auf den Untersuchungen des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO), während die dargestellten Verbrauchsdaten für den stationären Bereich aus den Freiburger Surveillance-Projekten MABUSE-Netzwerk (Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation) und SARI (Surveillance der Antibiotikaawendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) stammen. Mit diesen Daten lässt sich der aktuelle Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin auf insgesamt 250–300 t pro Jahr schätzen. Dabei entfallen rund 85 % der Verordnungen auf den ambulanten Bereich. Im Jahr 2007 entsprach dies einem Verbrauch von 363 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) oder knapp 15 DDD pro 1.000 Versicherte und Tag. Im Vergleich der europäischen Länder nimmt Deutschland mit seinem Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich eine Position im unteren Drittel ein.

Die Verbrauchsdichte im ambulanten Bereich hat sich in den letzten Jahren nur geringfügig verändert. Allerdings waren regionale Unterschiede zu beobachten. Amoxicillin war die am häufigsten verordnete Substanz. Der Verbrauch von Oralcephalosporinen und Fluorchinolonen hat zwischen 2003 und 2007 jeweils um mehr als 30% zugenommen.

Die Antibiotikaverbrauchsdichte in Krankenhäuser der Akutversorgung lag im Jahr 2004 im Mittel bei 50 DDD pro 100 Pflegetage. Ein Verbrauch in dieser Größenordnung ist auch für andere Länder berichtet worden. Die Antibiotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen war mehr als doppelt so hoch wie auf Normalstationen. Neuere repräsentative Daten liegen derzeit noch nicht vor.

Das Datenmaterial zur Bestimmung der Resistenzsituation stammt zum Großteil aus der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, den Erhebungen des German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS), dem SARI-Projekt sowie aus dem European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Weiterhin wurden die bei den nationalen Referenzzentren (NRZ) zur Überwachung wichtiger Infektionserreger verfügbaren Resistenzdaten analysiert. Vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten hat sich die Resistenzlage bei den meisten Erregern ambulant erworbener Infektionen während der letzten 10–15 Jahren

wenig verändert, wobei hier nur sehr wenige zuverlässige und für den ambulanten Bereich repräsentative Informationen vorliegen. Auffälligster Befund war der stetige Anstieg der Resistenz gegen Makrolide bei den Pneumokokken, der inzwischen gestoppt werden konnte. Die Empfindlichkeitsdaten von *Mycobacterium tuberculosis* zeigen einen ansteigenden Resistenztrend bis zum Jahr 2005. Gleichwohl ist die Zahl der an Tuberkulose Erkrankten seit einigen Jahren rückläufig. Weiterhin waren eine Zunahme der Resistenz bei *Neisseria gonorrhoeae* gegen Ciprofloxacin und bei *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium*-Isolaten gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) bemerkenswert.

Viele der beschriebenen Resistenzrends beruhen überwiegend auf den Empfindlichkeitsdaten, die bei Erregern von hospitalisierten Patienten gewonnen wurden. Dabei zeigte sich eine starke Zunahme des Anteils von MRSA an *Staphylococcus aureus* in den 1990er Jahren. Diese Entwicklung hat wegen der Multiresistenz von MRSA nicht nur die therapeutischen Möglichkeiten der  $\beta$ -Lactamantibiotika, sondern auch die weiterer Antibiotika (z. B. Fluorchinolone, Makrolide, Lincosamide) eingeschränkt. Seit 2001 scheint das überregionale Resistenzniveau bei *S. aureus* aber unverändert zu sein. Bei den Enterokokken sind deutliche Unterschiede in der Resistenzentwicklung zwischen *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* zu beobachten. Während die Resistenzhäufigkeit bei *E. faecium* gegen Aminopenicilline und Glykopeptide in den letzten beiden Jahrzehnten angestiegen ist, sind die Isolate von *E. faecalis* nach wie vor zu fast 100 % sensibel gegen beide Wirkstoffklassen.

Bei *Escherichia coli* war auch in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika zu beobachten. Der Resistenzanstieg betraf besonders die Fluorchinolone, zahlreiche  $\beta$ -Lactamantibiotika sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Dabei kann der Anstieg der Resistenz gegen die Cephalosporine der Gruppen 3/4 (z. B. Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim) teilweise mit einer Zunahme ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase)-bildender Stämme erklärt werden. Die Therapie von *Klebsiella*-Infektionen wird ebenfalls zunehmend durch das Auftreten von ESBL-Bildnern eingeschränkt. Bei *Pseudomonas aeruginosa* zeigte sich eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen verschiedene *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika. Dies war besonders deutlich bei Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich.

Die Resistenzsituation in einer Region kann zum Teil mit der klonalen Ausbreitung, aber auch mit der Selektion und Koselektion durch den Einsatz von antimikrobiell wirksamen Substanzen erklärt werden. Die verfügbaren Daten, auch wenn einige Trends erkennbar sind, zeigen noch erhebliche Lücken. Die Eindämmung von Antibiotikaresistenzen bleibt

eine Angelegenheit mit hoher Priorität und Aktivitäten in vielen Bereichen auf vielen Ebenen. Die Förderung eines sachgerechten Einsatzes von Antibiotika und einer effektiven Umsetzung von Präventionsmaßnahmen bleiben auf der Agenda.



## Veterinärmedizin

Die vorliegenden Empfindlichkeitsdaten basieren auf den Resultaten des GERM-Vet Monitoringprogramms des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der vom Bundesverband für Tiergesundheit unterstützten BfT-GermVet-Studie sowie einigen wirkstoffspezifischen Monitoringstudien.

Das GERM-Vet Monitoringprogramm untersucht seit dem Jahr 2001 jährlich deutschlandweit Bakterien von Lebensmittel liefernden Tieren. In den Jahren 2004–2006 wurde zusätzlich die komplementäre BfT-GermVet Monitoringstudie in Deutschland durchgeführt. Diese Studie legte ihren Focus auf bakterielle Infektionserreger von Hunden, Katzen und Pferden.

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

Koagulasenegative Staphylokokken aus Mastitiden bei Milchkühen waren in der Mehrzahl empfindlich gegen die getesteten Antibiotika. Dem gegenüber erwiesen sich *Staphylococcus-aureus*- und *Staphylococcus-hyicus*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes beim Schwein häufig als resistent gegenüber Penicillin G und Ampicillin, während bei Staphylokokken vom Geflügel zusätzlich hohe Resistenzraten für Erythromycin und Tetracyclin ermittelt wurden.

Ein Großteil der porcinen *Streptococcus-suis*-Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes, Zentralen Nervensystems und Bewegungsapparates war gegenüber den hier häufig eingesetzten Wirkstoffen wie Tetracyclinen, Makroliden und Sulfonamiden resistent. Im Gegensatz hierzu kann bei den Isolaten von *Streptococcus agalactiae* und *Streptococcus dysgalactiae* aus Mastitiden von Milchrindern – bei wenigen Ausnahmen – mit niedrigen Resistenzraten für die üblicherweise verwendeten Wirkstoffe gerechnet werden. *Streptococcus uberis*, ebenfalls aus Mastitisfällen, zeigte häufig Resistenz gegenüber Erythromycin, Penicillin G und Pirlimycin.

*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* stellen aus wirtschaftlicher Sicht die bedeutsamsten bakteriellen Erreger von Atemwegsinfektionen bei Rindern und Schweinen dar. Für alle drei Spezies – und bei *P. multocida* auch unabhängig von der tierartlichen Herkunft der Isolate – wurden keine Resistenzraten in nennenswertem Umfang ermittelt. Dies gilt auch für die neueren Wirkstoffe.

*Bordetella-bronchiseptica*-Stämme aus respiratorischen Erkrankungen von Schweinen zeigten weitgehend Unempfindlichkeit gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen (ausgenommen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure). Dabei sind die MHK-Werte der *B.-bronchiseptica*-Stämme aus Atemwegsinfektionen bei Hunden und Katzen mit denen porciner Stämme vergleichbar. Allerdings waren canine und feline Stämme deutlich häufiger als porcine Stämme gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) resistent. Vor der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums zur Therapie, insbesondere von Trimethoprim/Sulfamethoxazol, ist eine Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber den in Frage kommenden antimikrobiellen Wirkstoffen unverzichtbar.

*Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme von Hunden und Katzen zeigten aufgrund einer natürlichen Resistenz sehr hohe MHK-Werte für viele Antibiotika. Die Stämme aus Otitiden und Dermatitis waren außerdem zu ca. 25 % gegenüber Gentamicin und Enrofloxacin resistent. Hinzu kommt hier noch ein hoher Anteil intermediärer Isolate.

Von den *Escherichia-coli*-Stämmen von Ferkeln mit einer Enteritis zeigte ein großer Teil der Isolate Resistenz gegen Tetracyclin, Ampicillin, Cephalothin und Trimethoprim/Sul-

famethoxazol. Bei *E.-coli*-Stämmen von Kälbern mit einer Enteritis wurde ebenfalls ein hohes Resistenzniveau festgestellt. Die Stämme von beiden Tierarten zeigten jedoch hohe Sensibilität gegen Colistin, das häufig zur Behandlung der Enteritis verwendet wird.

Die häufigsten Resistenzen bei *Salmonella enterica* subsp. *enterica* von Lebensmittel liefernden Tieren betrafen die Wirkstoffe Ampicillin und Tetracyclin, bei Isolaten vom Geflügel auch Cephalothin.

Die Verkaufszahlen für veterinärmedizinisch genutzte antimikrobielle Wirkstoffe belegen einen Anstieg zwischen den Jahren 2003 und 2005 um 8,3 % auf insgesamt 784,4 t. Hierbei waren Tetracycline mit 44,6 % die am häufigsten verkauften Wirkstoffe, gefolgt von den  $\beta$ -Lactamen (25,4 %), Sulfonamiden (inkl. Trimethoprim) (12,4 %) und Makroliden (6,7 %). Neuere Wirkstoffe wie die Fluorchinolone spielen mit 0,5 % nur eine untergeordnete Rolle.

Für die Zukunft ist nicht mit einer Vielzahl neuer Wirkstoffe für die veterinärmedizinische Nutzung zu rechnen. Dementsprechend kommt dem Erhalt der Wirksamkeit der derzeit für die Veterinärmedizin verfügbaren Wirkstoffe eine besondere Bedeutung zu. Dies kann nur durch restriktiven und verantwortungsvollen Einsatz der Wirkstoffe sichergestellt werden. Jede überflüssige, ungezielte oder unsachgemäß ausgeführte Antibiotikatherapie begünstigt die Selektion von Resistenzen und die Ausweitung des Resistenzgenpools bei bakteriellen Infektionserregern. Antibiotika sind kein probates Mittel, um schlechte Haltungsbedingungen, Managementfehler oder mangelhafte Hygienestandards zu kompensieren.



# 1 Summary

## Human Medicine

The information on the antimicrobial consumption for the community setting is primarily derived from databases of health insurance plans (Wissenschaftliches Institut der AOK, WIdO) whereas the data on hospital antimicrobial consumption came from the surveillance projects MABUSE network (Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation) and SARI (Surveillance of Antibiotic consumption and Resistance in Intensive care). Based on this data, the current total consumption of antibiotics per year in human medicine can be estimated to be in the range of 250–300 t. Eighty-five percent of all prescriptions are in the community setting. For the year 2007, outpatient prescriptions amounted to 363 Mio. defined daily doses (DDD), corresponding to almost 15 DDD per 1,000 population and day. Compared with other countries, Germany's outpatient antibiotic consumption fell into the lower third of the range observed across Europe.

There were no major changes in the overall antibiotic use density in the outpatient setting during the last years. However, we observed significant regional differences and major changes in the use of various antibiotic classes. Although amoxicillin remained the most frequent antimicrobial drug prescribed over the years, the greater than 30 % increases in the use of oral cephalosporins and fluoroquinolones between the years 2003 and 2007 were substantial and are remarkable.

Regarding hospital antibiotic consumption in Germany, we provide reasonable estimates for the year 2004 with an overall value of ~50 DDD per 100 patient days in acute care hospitals. This estimated volume is similar to those reported for other countries. Antibiotic use in intensive care medicine appeared to more than twice as high as in other patient care areas. More recent data representative of German acute care hospitals was unavailable.

The data reported here on antimicrobial resistance originate primarily from studies of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS), SARI and the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). In addition, data available from the various national reference centres for the surveillance of specific pathogens were analysed. From this information it appears that during the past 10 to 15 years,

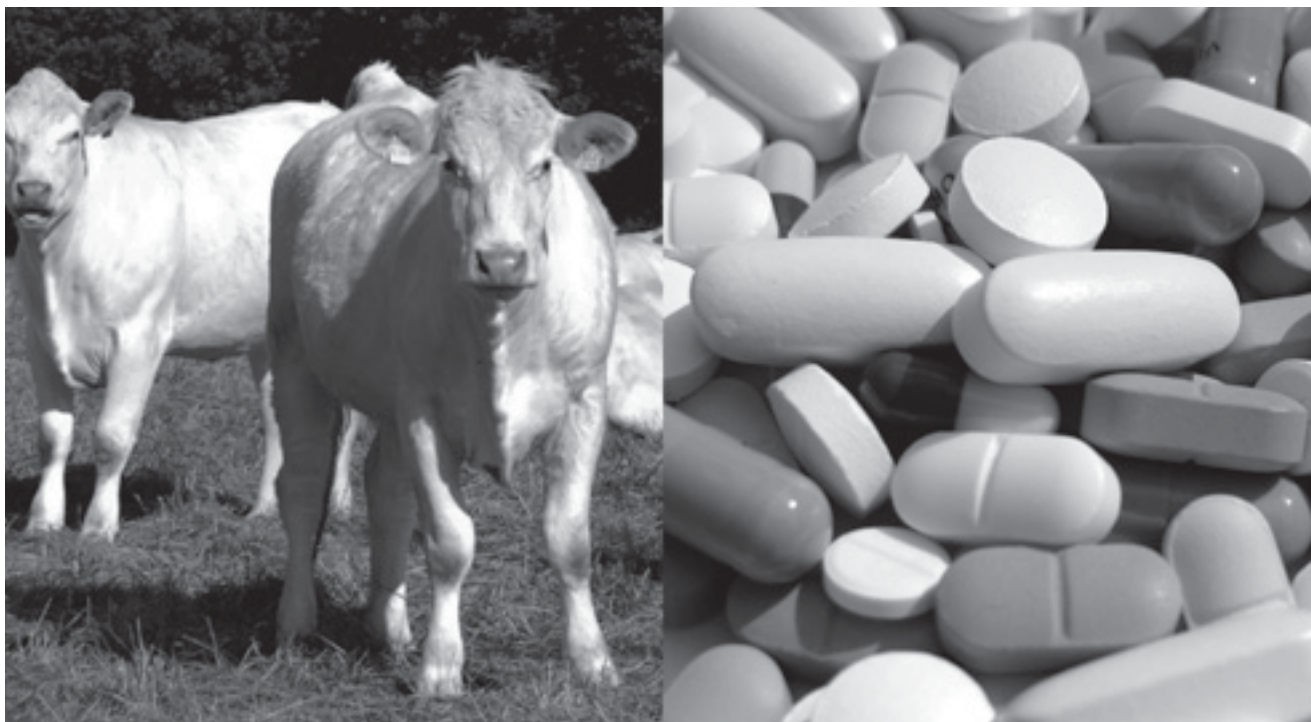
there were only minor changes in resistance levels for many community-acquired pathogens. It must be stressed, however, that resistance surveillance projects often were unable to provide unbiased information representative for truly community-acquired pathogens. The most striking development appeared to be the steady increase in macrolide resistance among pneumococci. This trend, however, could be stopped during the last years. Another remarkable observation was the increase of resistance among *Mycobacterium tuberculosis* until 2005, though a decrease in the number of tuberculosis patients has been observed during the last years. We also observed increasing resistance to fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) in *Neisseria gonorrhoeae* and *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium*, respectively.

Resistance trends for many pathogens reported here were based on isolates predominantly obtained from hospitalized patients. Since the 1990s there was a considerable increase in the prevalence of MRSA among *Staphylococcus aureus*. As the vast majority of MRSA displays a multiresistance phenotype, this increase has not only limited the use of  $\beta$ -lactams but also that of other drug classes, in particular fluoroquinolones, macrolides and clindamycin. However, some stabilization in the MRSA threat has been observed after the year 2001. Regarding the enterococci, we have noticed major differences in the resistance trends between *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. In *E. faecium* resistance against aminopenicillins and glycopeptides has clearly increased, while no such development has been observed for *E. faecalis*.

For *Escherichia coli* rising rates of resistance were recorded for many antimicrobials, notably fluoroquinolones, numerous  $\beta$ -lactams, and trimethoprim-sulfamethoxazole. The increase of resistance against so-called group 3/4 cephalosporins (such as cefotaxime, ceftazidime, cefepime) can be explained in part by the emergence of ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase)-producing organisms. An increasing number of ESBL-producing strains has also been observed among *Klebsiella* isolates. Intensive care isolates of *Pseudomonas aeruginosa* showed increasing resistance rates for various antipseudomonal drugs.

The spread of resistant microorganisms in a given region or population is certainly the result of both clonal dissemination and selection respectively co-selection under antibiotic pressure. The data available for Germany suggest some remark-

able trends but also show important limitations and knowledge gaps that need to be filled with high priority in order to take appropriate action. Prudent antibiotic use and effective infection control measures remain key on the agenda.



## Veterinary Medicine

The susceptibility data presented here are based on the results of the GERM-Vet monitoring program conducted by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), the BfT-GermVet study supported by the Federation of Animal Health, and on several drug-specific resistance surveillance studies.

Since 2001, the GERM-Vet monitoring program has been annually investigating the antimicrobial susceptibility of bacterial isolates recovered from food-producing animals throughout Germany. The complementary BfT-GermVet monitoring study was conducted during the period 2004–2006. The later study focused on bacterial pathogens from dogs, cats and horses associated with selected infectious diseases. Analysis of the data confirmed that it is of particular importance in veterinary medicine to evaluate the results with regard to the animal and bacterial species involved as well as the organs and body systems affected.

The majority of *Staphylococcus* spp. recovered from dairy cows with mastitis displayed a high degree of susceptibility to the antimicrobial agents tested. In contrast, strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus hyicus* isolated from pigs

associated with infections of the urinary/genital tract or the MMA syndrome were frequently resistant to penicillin G and ampicillin, while staphylococci from poultry often additionally exhibited resistance to erythromycin and tetracycline.

A considerable proportion of *Streptococcus suis* strains from pigs associated with infections of the respiratory tract, central nervous system or musculoskeletal system, showed resistance to antimicrobial agents such as tetracyclines, macrolides and sulfonamides, all of which have been widely used in veterinary medicine for a long period of time. *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus dysgalactiae* strains recovered from dairy cows with mastitis exhibited a low level of resistance to currently used antimicrobial agents, with a few exceptions. In contrast, resistance to erythromycin, penicillin G, and pirlimycin was widespread among *Streptococcus uberis* isolates associated with bovine mastitis.

*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, and *Actinobacillus pleuropneumoniae* represent the economically most important bacterial pathogens causing respiratory tract infections in cattle and/or swine. A low prevalence of antimicrobial resistance was detected among isolates of all three species. In particular, all strains proved to be susceptible to most recently introduced antimicrobial agents.

Porcine respiratory tract isolates of *Bordetella bronchiseptica* from pigs were largely non-susceptible to penicillins and cephalosporins, except amoxicillin/clavulanic acid. MIC values determined for respiratory tract isolates from dogs and cats were generally similar to those for porcine isolates. Canine and feline isolates, however, were more frequently resistant than porcine isolates to trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole). In particular when considering the use of this fixed antimicrobial combination, the in vitro susceptibility of the causative *B. bronchiseptica* strain should be determined.

*Pseudomonas aeruginosa* was intrinsically resistant to most antimicrobial agents tested. In addition, appr. 25 % of the strains from cats and dogs associated with ear and skin infections were resistant to gentamicin and enrofloxacin. Moreover, a high proportion of strains was classified as intermediate to both drugs.

*Escherichia coli* strains recovered from piglets with enteritis showed high rates of resistance to tetracycline, ampicillin, cephalothin, chloramphenicol and trimethoprim/sulfamethoxazole. Enteric *E. coli* strains from calves also showed a high level of resistance, but strains recovered from both animal species exhibited favourable susceptibility to colistin, which has been considered an important antimicrobial agent for the

treatment of bacterial enteritis. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolates from food-producing animals were most frequently resistant to ampicillin and tetracycline. Poultry isolates showed also a high rate of resistance to cephalothin.

Nationwide sales figures of antimicrobial agents for use in veterinary medicine increased by 9 % to a total of 784 t during the years 2003 to 2005. Tetracyclines accounted for almost 43 % of all antimicrobial agents in veterinary use, followed by  $\beta$ -lactams (25.4 %), sulfonamides (incl. trimethoprim) (12.4 %), and macrolides (6.7 %). Newer agents, such as the fluoroquinolones, play only a minor role (0.5 %).

There are very few novel antimicrobial agents for use in veterinary medicine to be expected for the near future. As a consequence, maintenance of the efficacy of the currently available antimicrobial agents is of particular importance. However, this can only be achieved by restrictive and prudent use. Every dispensable or inappropriate antibiotic therapy contributes to the selection of antimicrobial resistance and to the expansion of the resistance gene pool in bacterial pathogens. Antibiotics must not be used to overcome deficiencies in animal husbandry, farm management, and hygiene concepts.

## 2 Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin

### 2.1 Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich

Antibiotika gehören zu den 10 umsatzstärksten Gruppen im Markt der GKV-Arzneimittelverordnungen. In Bezug auf die Verordnungshäufigkeit nehmen sie sogar seit vielen Jahren eine Spitzenposition (unter den ersten drei) ein. Da bakterielle Infektionen in der Regel als akute Erkrankungen vorliegen, die nur über einen vergleichsweise kurzen Zeitraum behandelt werden müssen, ist das Verordnungsvolumen der Antibiotika (in definierten Tagesdosen, DDD, defined daily doses nach ATC-WHO) allerdings deutlich geringer als das vieler anderer Arzneimittelgruppen, wie beispielsweise der Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika oder Psychopharmaka.

Die Entwicklung des Verordnungsvolumens in den letzten fünf Jahren ist in Abb. 2.1.1 dargestellt. In 2007 wurden 363 Mio. DDD verordnet, im Vergleich zu 348 Mio. DDD in 2003. Die Kosten für antibiotische Therapien beliefen sich im Jahr 2007 auf 808 Mio. Euro. Sie entsprachen damit 3,3 % der GKV-Ausgaben für Arzneimittel. Der Verordnungseinbruch bei den Arzneimitteln im Jahre 2004 ist auf den gesetzlichen Ausschluss rezeptfreier Arzneimittel aus dem Leistungskatalog der GKV zurückzuführen.

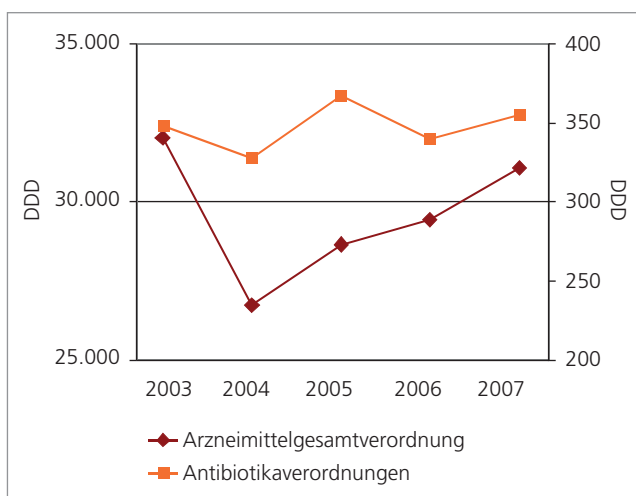


Abb. 2.1.1: Entwicklung der Verordnungsmengen (GKV-Bereich) aller Fertigarzneimittel (linke Achse) und der Antibiotika (rechte Achse) in Deutschland (Quelle: WIdO)

Die  $\beta$ -Lactame nehmen seit Jahren die erste Stelle in der Verordnungshäufigkeit ein. Überwiegend werden Penicillin-derivate verordnet, zumeist Amoxicillin. Es folgen Tetracycline und neuere Makrolide (Tab. 2.1.1). Auffällig ist, dass die meist verordneten Substanzen vergleichsweise niedrige Tagestherapiekosten (DDD-Kosten) aufweisen.

Die Verordnungshäufigkeit von Tetracyclinen ist seit vielen Jahren rückläufig. Der Anteil der Tetracycline am Gesamtvolumen der Antibiotikaverordnungen ist von 38 % im Jahr 1991 über 24 % im Jahr 2005 auf 23 % im Jahr 2007 gefallen. Im Gegensatz hierzu stieg der Anteil der Reserveantibiotika im selben Zeitraum langsam aber stetig an, so auch in den letzten fünf Jahren (Tab. 2.1.2). Bemerkenswert ist vor allem der deutliche Anstieg der Verordnung von Cephalosporinen (+ 31 %) und Fluorchinolonen (+ 33 %) (Tab. 2.1.2). Einen ähnlich starken Zuwachs in den letzten Jahren zeigten nur noch die Nitrofurane, wenn auch auf deutlich niedrigerem Niveau (Tab. 2.1.2).

Der Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich lässt sich am besten als Verordnungsdichte in Form von DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (DDD/1.000) beschreiben. Solche Zahlen stehen für die mehr als 70 Mio. GKV-Ver-

Tab. 2.1.1: Antibiotikaverordnungen im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (Quelle: WIdO, Daten von 2007)

Antibiotikaklasse	Verordnete Tagesdosen (Mio. DDD)	DDD-Kosten (Euro)
Basispenicilline (Oralpenicilline bzw. Aminopenicilline)	105,0	1,62 bzw. 0,99
Tetracycline	84,0	0,86
Neuere Makrolide*	47,1	3,05
Oralcephalosporine	38,0	3,37
Fluorchinolone	35,5	4,69
Sulfonamide/Trimethoprim	21,1	1,75
Erythromycin/ältere Makrolide	8,3	2,12
Nitrofurane	8,0	0,83
Clindamycin#	6,8	3,16
Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor und Flucloxacillin	6,4	6,64

\*inklusive Azalide/Ketolide; #inklusive Fusidinsäure

sicherten (85 % der in Deutschland lebenden Bevölkerung) seit vielen Jahren zur Verfügung (siehe Kapitel 7.3).

Auf der Basis der Verordnungsdichte lassen sich sowohl regionale und internationale Vergleiche als auch Längsschnittanalysen vornehmen. Abb. 2.1.2 zeigt die Entwicklung der Verordnungsdichte im ambulanten Bereich in den letzten fünf Jahren. Die Werte in diesem Zeitraum streuten zwischen 13 und 15 DDD/1.000 (2007: 14,8 DDD/1.000). Dies entspricht in etwa einem Verbrauch von 5 Tagesdosen pro Jahr und GKV-Versichertem.

Rechnet man die Antibiotikaverordnungen im stationären Bereich (siehe Kapitel 2.2) auf die Bevölkerung hoch und vergleicht die Verordnungsdichte mit der im ambulanten Bereich, ergibt sich für den Krankenhausbereich ein Anteil von 15 % und für den ambulanten Bereich ein Anteil von 85 % am Gesamtverordnungsvolumen. Eine ausreichend zuverlässige Hochrechnung liegt allerdings nur für Baden-Württemberg aus dem Jahr 2002 vor. Ein Anteil von 80–90 % am Gesamtverordnungsvolumen für die ambulant verschriebenen Antibiotika ist in vielen Ländern beobachtet worden.

#### „Tonnagen“ zum Vergleich mit veterinärmedizinischen Daten

Für einen Vergleich mit den veterinärmedizinischen Daten (siehe Kapitel 3) lassen sich die Verbrauchsdaten in „Tonnagen“ umrechnen. Amoxicillin ist die am häufigsten im ambulanten Bereich verordnete Substanz (nahezu 80 Mio. DDD pro Jahr). Auf der Basis 1 DDD = 1 g betrug der Verbrauch von Amoxicillin hierzulande ca. 80 t pro Jahr im ambulanten Bereich in den letzten Jahren.

Hinzu kommen ca. 35 t anderer  $\beta$ -Lactame aus dem ambulanten Bereich sowie ca. 25 t aus dem stationären Bereich. Die Gesamt-„Tonnage“ an  $\beta$ -Lactamen in der Humanmedizin beträgt somit nach dieser (groben) Schätzung ca. 140 t pro Jahr – diese Menge ist geringer als der Verbrauch in der Tiermedizin (knapp 200 t im Jahr 2005, siehe Kapitel 3). Dem gegenüber ist der Verbrauch an Fluorchinolonen im ambulanten Bereich mit knapp 25 t pro Jahr deutlich höher als in der Tiermedizin (knapp 4 t pro Jahr, siehe Kapitel 3).

#### Verordnungen im europäischen Vergleich

Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland mit einer Verordnungsdichte von 13–15 DDD/1.000 eine Position im unteren Drittel der Länder ein – zusammen mit den Niederlanden, Österreich, den skandinavischen Ländern, Slowenien, Russland und der Schweiz (Abb. 2.1.3). Die Spitzengruppe bilden Griechenland, Zypern, Frankreich, Italien, Belgien und Luxemburg. In diesen Ländern ist der Pro-Kopf-Verbrauch an Antibiotika z. T. mehr als doppelt so hoch wie in Deutschland. Dabei haben sich die Größenordnungen in den letzten Jahren nur geringfügig geändert.

#### Verbrauchsdichte nach Regionen

Größere regionale Unterschiede im Antibiotikaverbrauch wurden für Deutschland erstmals 2001 beschrieben. Ärzte im Westen (alte Bundesländer) verordneten deutlich häufiger Antibiotika als Ärzte im Osten (neue Bundesländer). Dieser Unterschied war auch in den darauffolgenden Jahren zu beobachten. Im Jahr 2007 variierte die Verordnungsdichte in

**Tab. 2.1.2: Änderungen im ambulanten Verordnungsvolumen bestimmter Antibiotikaklassen in dem Zeitraum von 2003 bis 2007 (Quelle: WIdO)**

Antibiotikaklasse	Änderung (%)
Basispenicilline	-4
Tetracycline	-7
Neuere Makrolide*	+8
Oralcephalosporine	+31
Fluorchinolone	+33
Folsäureantagonisten	-13
Erythromycin/ältere Makrolide	-10
Nitrofurane	+33
Clindamycin#	+2
Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor und Flucloxacillin	+12

\*inklusive Azalide/Ketolide; #inklusive Fusidinsäure

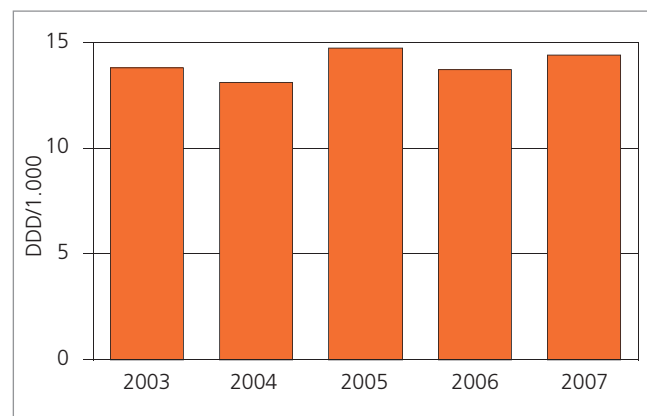


Abb. 2.1.2: Entwicklung der Verordnungsdichte von Antibiotika im ambulanten Bereich in Deutschland, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Versicherte und Tag (DDD/1.000) (Quelle: WIdO)

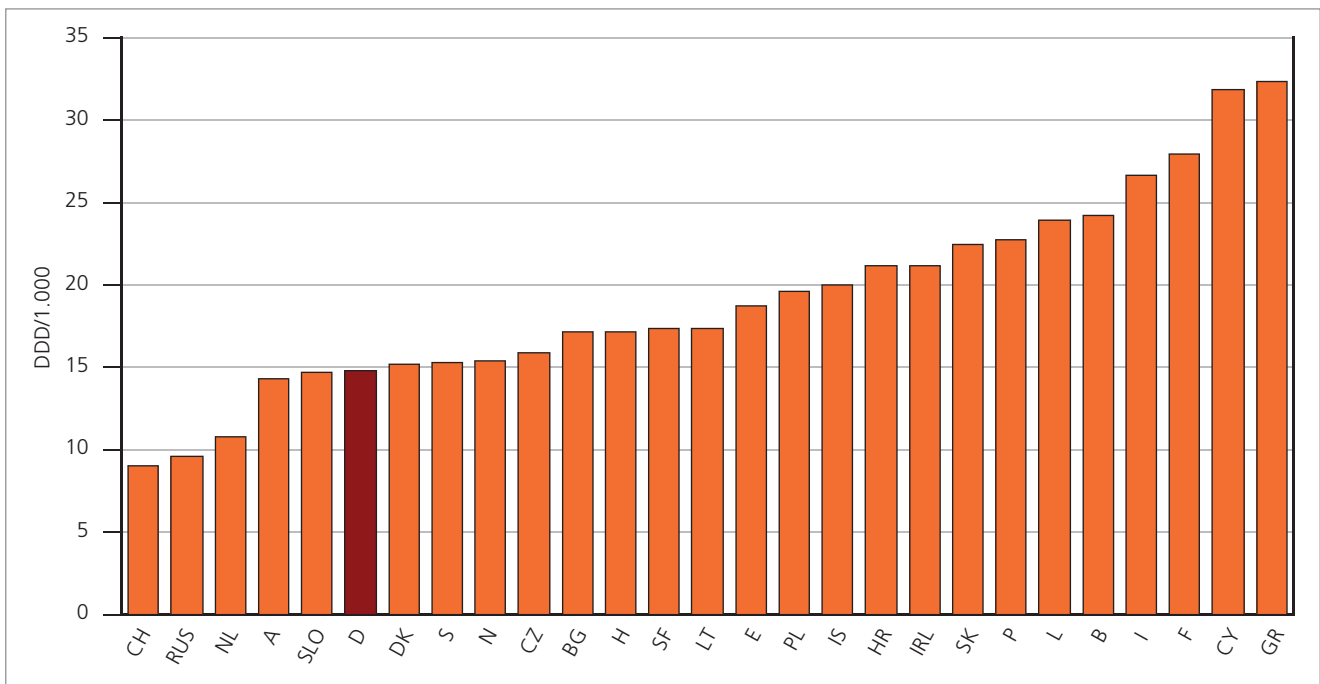


Abb. 2.1.3: Antibiotikaverbrauchsichte im ambulanten Bereich in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern bezogen auf die Bevölkerung, ausgedrückt als DDD pro 1.000 Einwohner (bzw. Versicherte) und Tag (Quellen: WIdO sowie ESAC, Daten von 2006)

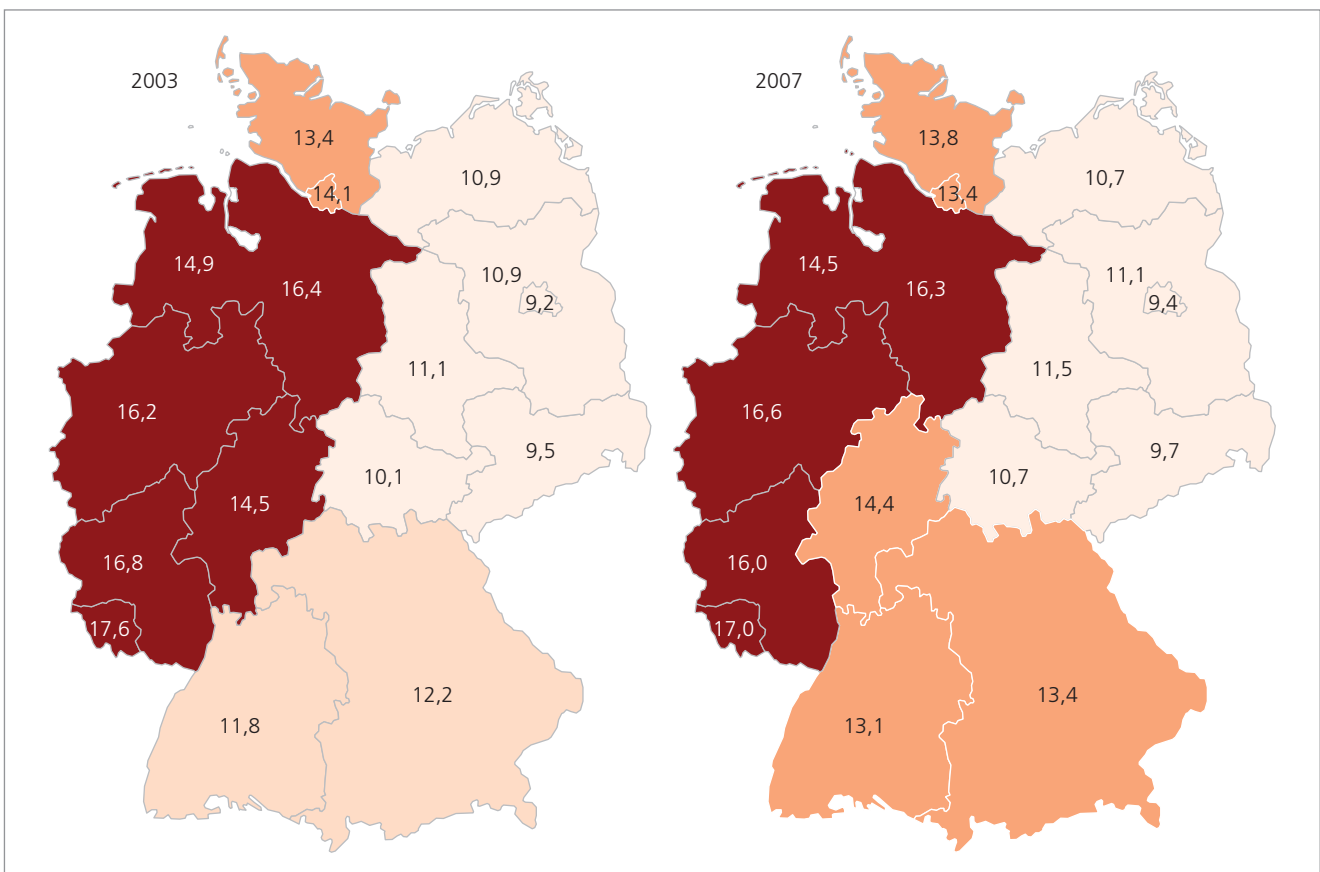


Abb. 2.1.4: Regionale Antibiotikaverordnungsichte (in DDD pro 1.000 GKV-Versicherte und Tag) (Quelle: WIdO)

**Tab. 2.1.3: Regionale Unterschiede in der Verordnungshäufigkeit bestimmter Antibiotikaklassen in DDD/1.000 (Quelle: WIdO, Daten von 2007)**

Region	Basis-penicilline	Tetra-cycline	Erythromycin/ ältere Makrolide	neuere Makrolide	Fluor- chinolone	Folsäure- antagonisten	β-Lactame mit erweitertem Spektrum
West + Süd	4,8	3,5	0,4	1,9	1,5	0,9	2,0
Ost	1,5	2,3	0,2	1,4	1,0	0,6	1,1

den südlichen und westlichen Bundesländern zwischen 13,1 DDD pro 1.000 Versicherten und Tag (DDD/1.000) (Baden-Württemberg) und 17 DDD/1.000 (Saarland). Diese Werte lagen deutlich über dem Verbrauch in den neuen Bundesländern (9,7 bis 11,5 DDD/1.000) (Abb. 2.1.4). Je GKV-Versichertem und Jahr streute der Antibiotikaverbrauch von 3,6 bis 6,4 DDD, d. h. im Jahr 2007 war der Pro-Kopf-Verbrauch in dem Bundesland mit dem höchsten Verbrauch um den Faktor 1,8 höher als in dem Bundesland mit dem niedrigsten Verbrauch.

Auffällig war der nach wie vor zu beobachtende niedrige Verbrauch von  $\beta$ -Lactamen (vor allem von Basispenicillinen) in den neuen Bundesländern (Tab. 2.1.3).

### Verbrauchsdichte nach Facharztgruppen

Im Jahr 2007 verordneten Allgemeinmediziner 56 % aller Antibiotika im ambulanten Bereich (Abb. 2.1.5). Dabei betrug ihr Anteil an den Verordnungen von  $\beta$ -Lactamantibiotika 50 %, Makroliden 67 % und Fluorchinolonen 58 %. Internisten, Kinderärzte und HNO-Ärzte folgten an zweiter, dritter und vierter Stelle. Diese Reihenfolge ist in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben. Betrachtet man nur die Zahl der Verordnungen (DDD-unabhängig), nehmen die Zahnärzte vor den HNO-Ärzten die vierte Position ein (Quelle: Insight Health, Daten von 2006 und 2007).

Die Verordnungsprofile unterscheiden sich nach den Facharztgruppen. In der allgemeinärztlichen Praxis entfielen 50 % der Verordnungen auf Basispenicilline und Tetracycline, während HNO-Ärzte zu 85 %  $\beta$ -Lactame und Tetracycline verschrieben. In der urologischen Praxis machten Folsäureantagonisten (Sulfonamide, Trimethoprim) und Tetracycline – zu etwa gleichen Anteilen – fast 50 % der Antibiotikaverordnungen aus. Der Anteil der Fluorchinolone lag hier bei 35 %.

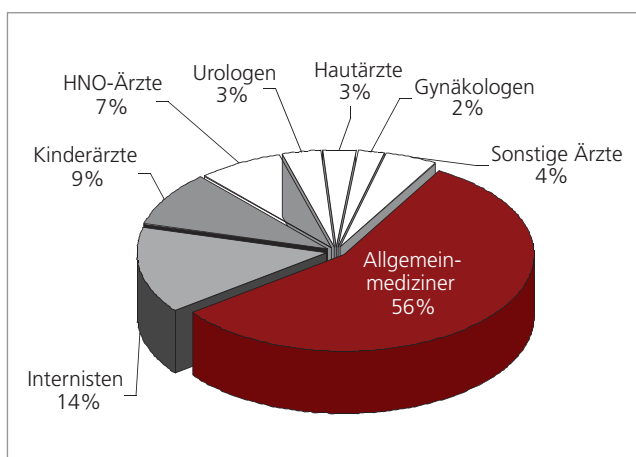


Abb. 2.1.5: Antibiotikaverordnungen (DDD) nach ausgewählten Facharztgruppen (Quelle: WIdO, Daten von 2007)

In der Kinderarztpraxis kamen überwiegend  $\beta$ -Lactame und Makrolide zum Einsatz. Davon entfielen 45 % auf Basispenicilline und 23 % auf staphylokokkenwirksame Penicilline und Oralcephalosporine. Neuere Makrolide wurden von Kinderärzten häufiger verordnet als ältere Makrolide (14 % bzw. 9 % der verordneten DDD) .

### Verordnungshäufigkeit und Verbrauchsdichte nach Altersgruppen

Kinder im Alter von < 10 Jahren erhalten häufiger Antibiotika als Patienten anderer Altersgruppen. Eine Analyse der Verordnungen (d. h. DDD-unabhängig) an rund 300.000 Versicherten der Gmünder Ersatzkasse ergab, dass im Jahr 2007 bei 37 % der unter 18 Jährigen ein Antiinfektivum verordnet wurde. Besonders hoch war die Verordnungshäufigkeit (> 50 %) bei den 3 bis 7 Jährigen. Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits früher von anderen Institutionen berichtet.

Der vergleichsweise hohe Verbrauch von Antibiotika bei Kindern lässt sich auch anhand der GKV-Daten nachweisen (Abb. 2.1.6). Im Jahr 2007 war die Verordnungsdichte bei Kindern unter 5 Jahren mit nahezu 8 DDD je Versichertem und Jahr am höchsten. Ein zweiter kleiner Gipfel zeigte sich bei den 15 bis 19 Jährigen (nahezu 6 DDD je Versichertem und Jahr). In den übrigen Altersgruppen betrug der Verbrauch bei geringen Schwankungen ungefähr 5 DDD je Versichertem und Jahr. Die genannten Werte entsprechen den bereits oben genannten 13–15 DDD/1.000 Versicherte und Tag.

Unberücksichtigt bleibt hier die mit dem Alter steigende Zahl von stationären Behandlungen. Zudem sind die DDD-Angaben für Kinder aufgrund der groben Anpassung der DDD an die Kinder verschiedener Altersgruppen weniger zuverlässig als die Angaben für Erwachsene.

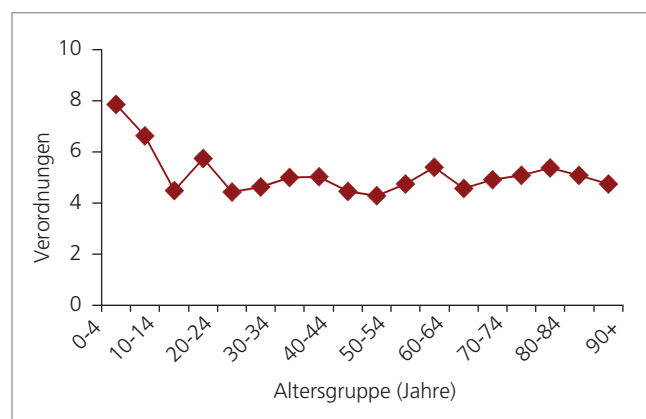


Abb. 2.1.6: Ambulante Antibiotikaverordnungen (DDD je Versichertem und Jahr) bei verschiedenen Altersgruppen (Quelle: WIdO, Daten von 2007)

Die regionale Verordnungshäufigkeit bei Kindern entsprach nicht exakt der bei Erwachsenen. Die niedrigsten Verordnungsdichten bei Kindern finden sich nicht in den neuen, sondern in den süddeutschen Bundesländern. Die Ursachen hierfür sind nicht klar. Weitere Analysen unter Verwendung DDD-unabhängiger regionaler Ordnungsdaten müssen erfolgen, um evaluieren zu können, ob die Kinder in den östlichen Bundesländern ähnlich intensiv mit Antibiotika behandelt werden wie die Kinder in den westlichen Bundesländern – im Unterschied zur Situation bei den Erwachsenen, wo in Ostdeutschland deutlich weniger Antibiotika verschrieben werden als in Westdeutschland.

Nach Angaben im GKV-Arzneimittelindex werden im Kindesalter vornehmlich Basispenicilline und staphylokokkenwirksame  $\beta$ -Lactame zur Therapie eingesetzt. Ab dem 5. Lebensjahr nimmt der Verbrauch an staphylokokkenwirksamen Penicillinen und Oralcephalosporinen zugunsten des Verbrauchs neuerer Makrolide jedoch deutlich ab.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Verordnungshäufigkeit von Tetracyclinen zu. Ab dem 40. Lebensjahr stellen sie sogar die verordnungstärkste Antibiotikaklasse dar, gefolgt von den Basispenicillinen und neueren Makroliden. Ab dem 60. Lebensjahr werden Fluorchinolone bereits häufiger eingesetzt als neuere Makrolide und stehen nach den Tetracyclinen und Penicillinen an dritter Stelle. Im hohen Alter gewinnen die Fluorchinolone noch mehr an Bedeutung und stellen ab dem 85. Lebensjahr die am häufigsten verordnete Antibiotikaklasse dar.

## Saisonale Verordnungsmuster

Aufgrund der Häufung von Atemwegsinfektionen in den Wintermonaten ist die Antibiotikaverordnungsdichte in der Wintersaison sehr viel höher als in den Sommermonaten. Diese Schwankungen können benutzt werden, um Antibiotika zu identifizieren, die – adäquat oder inadäquat – bei Atemwegsinfektionen eingesetzt werden. Eine Untersuchung des MABUSE-Netzwerkes aus dem Jahr 2002 zum Ordnungsverhalten von Allgemeinmedizinerinnen in Baden-Württemberg zeigte, dass außer den  $\beta$ -Lactamen und den Makroliden vermehrt Fluorchinolone in den Wintermonaten zur Therapie eingesetzt wurden. Nationale Daten aus den letzten drei Jahren können diese Beobachtung teilweise bestätigen. Im Gegensatz zu Norfloxacin, Ofloxacin, Nitrofurantoin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), die aufgrund ihres primären Einsatzes bei Harnwegsinfektionen keine saisonalen Schwankungen zeigten, wurden Amoxicillin, Doxycyclin und Makrolide erwartungsgemäß häufiger in der kalten Jahreszeit eingesetzt (Abb. 2.1.7).

Unter den Fluorchinolonen ist – neben Moxifloxacin und Levofloxacin – auch Ciprofloxacin mäßig stark saisonal schwankend, ein Hinweis auf potentiell inadäquaten Einsatz dieser Substanz bei Atemwegsinfektionen (Abb. 2.1.7).

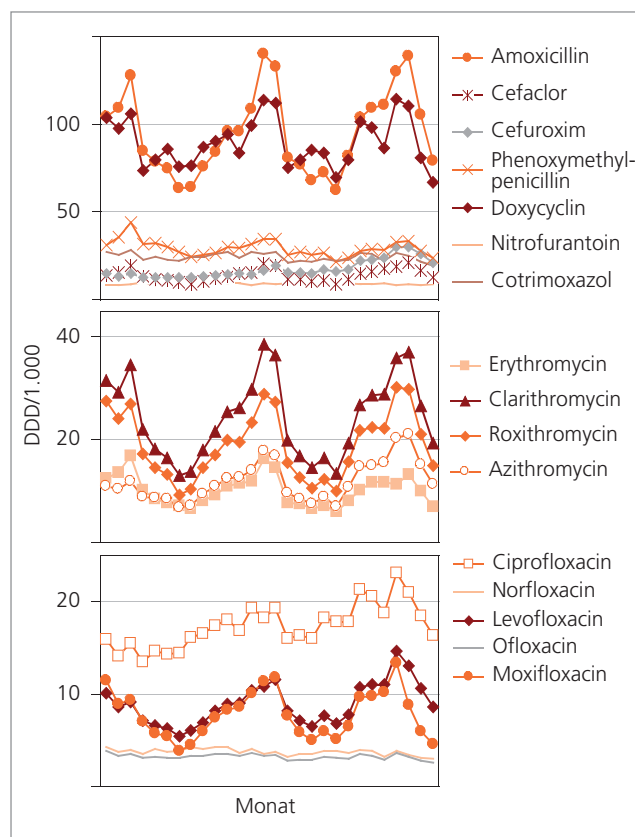


Abb. 2.1.7: Saisonaler Einsatz bestimmter Antibiotika in DDD je 1.000 Versicherten und Monat (Quelle: WIdO, Daten von Januar 2006 bis April 2008)

## Fazit

Was die Höhe des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich betrifft, nimmt Deutschland eine Position im unteren Drittel der europäischen Länder ein. Der Verbrauch liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie in unseren Nachbarländern Schweiz, Österreich, Niederlande und Dänemark, ist aber deutlich niedriger als z. B. in Polen, Belgien, Luxemburg oder Frankreich. Hochverbraucherregion in Deutschland ist der Westen. Hierzu zählen vor allem Regionen, die an Frankreich, Luxemburg oder Belgien grenzen. Dem gegenüber stellt sich der Osten als Niedrigverbraucherregion dar, wobei die Verbrauchsdichte bei Kindern einen geringeren Ost-West-Unterschied zeigt als die bei Erwachsenen. Der Einsatz moderner Substanzen wie den neueren Makroliden und Fluorchinolonen in Ostdeutschland ist mit den Anwendungsdichten in anderen Regionen vergleichbar. Zur besseren Beurteilung der Situation sind jedoch weitere Daten und Analysen zu den regionalen Besonderheiten des Antibiotikaverbrauchs und deren Ursachen notwendig. Der landesweite



Antibiotikaverbrauch ist seit vielen Jahren relativ stabil, wenngleich der Anteil der Reserveantibiotika (insbesondere der Fluorchinolone) angestiegen ist. Dennoch werden nach wie vor Basispenicilline – Substanz Nummer 1 ist Amoxicillin – mit Abstand am häufigsten eingesetzt. Die Zahl der Verordnungen von Makroliden hat in den letzten fünf Jahren nicht mehr wesentlich zugenommen. Die Verordnungshäufigkeit der Fluorchinolone steigt mit dem Lebensalter.

Wesentliche Faktoren für die Verordnungsdichte und das Verordnungsprofil in Deutschland scheinen die Altersstruktur der Bevölkerung sowie regionale Besonderheiten einschließlich soziokultureller Variablen auf Arzt- und Patientenseite zu sein. Allgemeinärzte, Internisten, Pädiater und HNO-Ärzte sind die Hauptverschreiber von Antibiotika im ambulanten Bereich.

▷ W.V. Kern, H. Schröder

Reviewer: K. de With, E.S. Dietrich, K. Nink

1. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Farech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:159–67.
2. Kern WV, Steib-Bauert M, With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:900–1.
3. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579–87.
4. Günther J, Kern WV, Nink K, et al. Solange sie noch wirken ... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/Universität Freiburg, 2003.
5. Schröder H, Nink K, Günther J, et al. Antibiotika: Solange sie noch wirken ... Revisited: 2001–2004. WIdO Bonn, 2005, [http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/wido\\_arz\\_antib\\_patinfo\\_1005.pdf](http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_antib_patinfo_1005.pdf).
6. Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Asgard-Verlag, St. Augustin, 2008.
7. von Ferber L, Schubert I, Ihle P, et al. Wieviel Arzneimittel (ver)braucht der Mensch? Arzneiverbrauch in der Bevölkerung: Behandlungshäufigkeit, Therapiedauer und Verordnungsanlässe. WIdO, Bonn, 1996.
8. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, et al. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12:113–20.
9. Wissenschaftliches Institut (WIDO): Der Antibiotikaverbrauch bei Kindern. Erhebung bei AOK-versicherten Kindern und Erwachsenen, Arzneimittelmarkt-News, Februar 2007.
10. de With K, Steib-Bauert M, Geldmacher M, et al. Ambulanter Antibiotikaverbrauch neun verschiedener Facharztgruppen – WER verschreibt WAS in Baden-Württemberg? 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, April 2007, Poster 892. *Med Klin.* 2007; 102:107.

## 2.2 Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus

Von den rund 2.100 deutschen Krankenhäusern im Jahr 2006 waren ca. 1.800 allgemeine Krankenhäuser mit ca. 475.000 aufgestellten Betten, ca. 16,2 Mio. Aufnahmen und ca. 130 Mio. Pflgetagen. Seit einigen Jahren ist die Zahl der Krankenhäuser und Betten bei steigenden Fallzahlen rückläufig, d. h. die stationäre Verweildauer hat sich deutlich reduziert (Abb. 2.2.1). Die Veränderungen sind bei der Interpretation von Änderungen in der Antibiotikaverbrauchsichte zu berücksichtigen. Sie machen einen Anstieg in der Antibiotikaverbrauchsichte über die letzten Jahre wahrscheinlich, der alleine mit der gestiegenen Fallzahl und reduzierten Verweildauer erklärt werden kann.

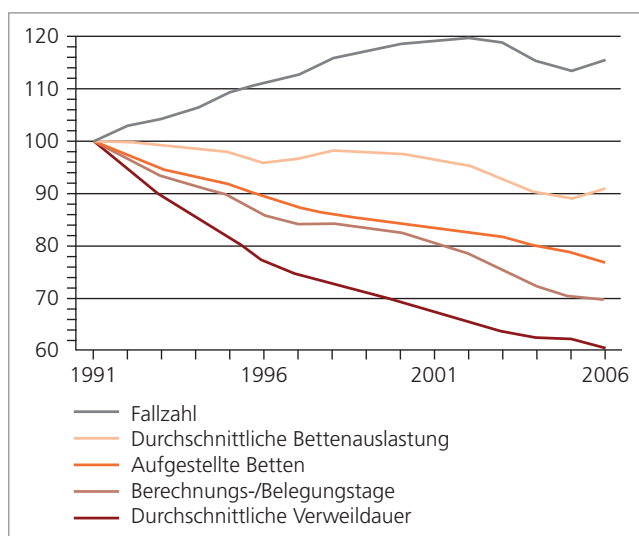


Abb. 2.2.1: Entwicklung zentraler Indikatoren der Krankenhäuser in Deutschland (1991 = 100) (Quelle: Statistisches Bundesamt)

Ausgedrückt wird der Antibiotikaverbrauch bzw. die Anwendungsdichte im stationären Sektor am besten in Form von definierten (defined daily doses nach ATC-WHO, DDD) bzw. empfohlenen (recommended daily doses, RDD) Tagesdosen pro 100 Pflgetage (DDD/100 bzw. RDD/100) bzw. pro Krankenhausfall (siehe Kapitel 7.3). DDD sind in diesem Fall nicht unproblematisch, da sie in vielen Fällen nicht den im Krankenhaus üblichen Tagesdosen entsprechen.

Zu den wichtigsten Datenquellen für die Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Krankenhaus gehören die SARI- und MABUSE-Netzwerkerhebungen (siehe Kapitel 7.3). Daten aus einer krankenhauseiten/abteilungsübergreifenden systematischen prospektiven Erfassung des Verbrauchs an einer größeren Zahl von Kliniken sind aktuell noch nicht verfügbar. Umfangreiche überregionale Daten liegen jedoch für die Jahre 2003 und 2004 vor (Quelle: MABUSE-Netzwerk, siehe Kapitel 7.3). Danach lag die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Krankenhäusern der Akutversorgung insge-

samt bei 50 DDD/100 (gewichteter Mittelwert, Jahr 2004). Vorläufige Daten für 2007 aus einem angelaufenen neueren überregionalem prospektiven Projekt zeigen ähnliche Werte und lassen keine konsistenten saisonalen Schwankungen erkennen (Abb 2.2.2).

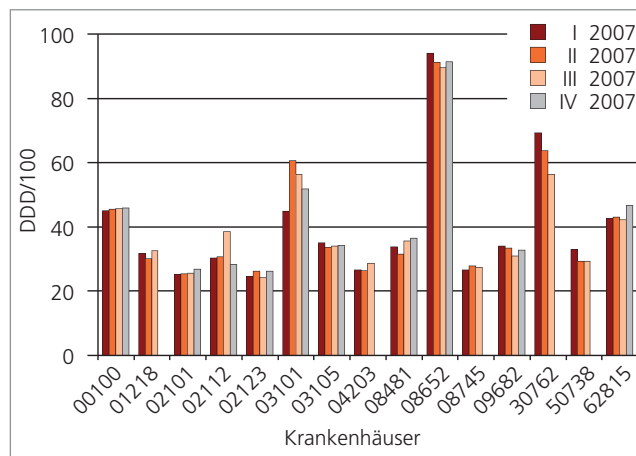


Abb. 2.2.2: Saisonale Schwankungen (Quartalsdaten, Jahr 2007) der Antibiotikaverbrauchsichte in Krankenhäusern der Akutversorgung (Quelle: Vorläufige Daten aus einer neueren prospektiven Erhebung des MABUSE-Netzwerkes)

Im europäischen Vergleich scheint die Antibiotikaverbrauchsichte in Krankenhäusern der Akutversorgung in Deutschland in der Größenordnung zu liegen, wie sie auch in anderen Ländern beobachtet wurde (Tab. 2.2.1). Direkte Vergleiche zwischen Ländern, bei denen verschiedene Einflussfaktoren wie Krankenhausgröße, Versorgungsebene etc. berücksichtigt werden, liegen jedoch nicht vor.

**Tab. 2.2.1: Europäische Studien zur Antibiotikaverbrauchsichte im Krankenhaus (Daten in DDD/100 von 2004 oder früher) und Vergleich mit den U.S.A. (Quellen: MABUSE-Netzwerk und Referenzen 2-6)**

Region (Krankenhäuser)	DDD/100
Schweden (n=80)	59
Dänemark (n=66)	64
Niederlande (n=86)	58
Deutschland (n=184)	50
Europa (n=139)	50
U.S.A. (n=130)	79

### Verbrauchsichte nach Krankenhausgröße

Die mittlere Antibiotikaverbrauchsichte eines Krankenhauses ist abhängig von der Krankenhausversorgungsstufe bzw. Krankenhausgröße (Bettenzahl bzw. Universitätsklinik versus nicht-universitäre Kliniken) sowie von der Fachabteilung bzw. Stationsart (Intensivstation versus Normalstation, Chirurgie versus Innere Medizin, etc.).

Universitätskliniken haben durchweg einen deutlich höheren Verbrauch als nicht-universitäre Krankenhäuser, und die Verbrauchsdichte in nicht-universitären Krankenhäusern der Akutversorgung steigt mit der Bettenzahl (Abb. 2.2.3), erreicht jedoch auch in großen Kliniken nicht das Niveau der Universitätskliniken. Im Jahr 2004 betrug die Antibiotikaverbrauchsdichte in Krankenhäusern der Akutversorgung mit <400 Betten 45 DDD/100 (entsprechend 31 RDD/100), solchen mit 400–800 Betten 49 DDD/100 (34 RDD/100) und in Krankenhäusern mit > 800 Betten (inkl. Universitätskliniken) 54 DDD/100 (39 RDD/100). Diese Unterschiede sind signifikant. Die statistische Signifikanz lässt sich jedoch nach Berücksichtigung des Status Universitätsklinik nicht mehr nachweisen.

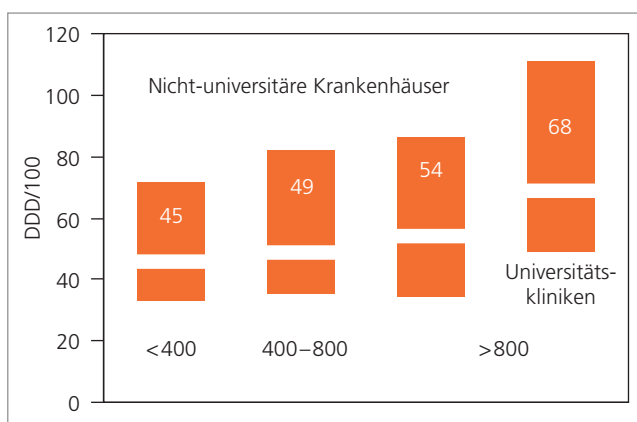


Abb. 2.2.3: Antibiotikagesamtverbrauchsdichte in Abhängigkeit von der Bettenzahl (Median und Interquartilbereich) (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)

Bezogen auf einen Krankenhausfall (anstatt auf 100 Pflage-tage) ergibt sich ein Verbrauch von ca. 3,5 DDD/Fall für das Jahr 2004, d. h. im statistischen Mittel wurde jeder Krankenhauspatient 3,5 Tage mit Antibiotika behandelt.

### Verbrauchsdichte nach Fachabteilung

Bei den Stationsarten fällt in erster Linie der deutliche Mehrverbrauch auf Intensivstationen auf. Die Verbrauchsdichte ist dort mit ca. 110 DDD/100 (entsprechend ca. 76 RDD/100) mehr als doppelt so hoch wie auf Normalstationen (Tab. 2.2.2). Trotz dieser sehr hohen Verbrauchsdichte beträgt der Anteil der Intensivstationen an allen Antibiotikaverordnungen in Kliniken nur etwa 10 % (entsprechend der sehr viel geringeren Bettenzahl und Pflage-tage der Intensivstationen im Vergleich zur Gesamtheit der Normalstationen).

Berücksichtigt man den Sonderstatus der Universitätskliniken und die verschiedenen Fachabteilungen, fällt der Mehrverbrauch auf Intensivstationen und in hämatologischen Fachabteilungen – speziell der Universitätskliniken – noch deutlicher aus (Tab. 2.2.3). Die Verbrauchsdichte in den

hämatologischen Fachabteilungen der Universitätskliniken ist ähnlich hoch wie auf Intensivstationen.

Tab. 2.2.2: Antibiotikaverbrauchsdichten auf Normalstationen und Intensivstationen (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)

Stationsart	Median (IQR)	Gewichtetes Mittel (DDD/100)	Anteil* (%)
Operative Normalstation (n=340)	40 (33–49)	46	48
Nicht-operative Normalstation (n=285)	45 (36–56)	48	42
Intensivstation (n=218)	110 (87–141)	114	10

IQR, Interquartilbereich

\*Anteiliger Verbrauch an allen Stationen

Bei den Intensivstationen sind es die operativen Stationen, die im Mittel mehr Antibiotika einsetzen als die internistischen und sonstigen nicht-operativen Intensivstationen. Die SARI-Daten zeigen eine im Mittel weitgehend konstante Antibiotikaverbrauchsdichte auf deutschen Intensivstationen in den letzten Jahren (Abb. 2.2.4). Dabei ist es zu einem mäßigen Anstieg im Verbrauch von Breitspektrum- $\beta$ -Lactamen und Fluorchinolonen gekommen. Der Einsatz von Aminoglykosiden ist dagegen zurückgegangen.

### Verbrauchsdichte nach Region

In ostdeutschen Kliniken ist die mittlere Verbrauchsdichte mit 48 DDD/100 (33 RDD/100) etwas niedriger als im Süden (Bayern, Baden-Württemberg) mit 54 DDD/100 (38 RDD/100) und Westen Deutschlands (sonstige alte Bundesländer) mit 58 DDD/100 (39 RDD/100) (Abb. 2.2.5). Die Unterschiede sind jedoch gering und aufgrund der breiten Streuung und geringen Fallzahlen (31 erfasste Krankenhäuser im Osten) statistisch nicht signifikant. Eine genauere Differenzierung nach Regionen unter Berücksichtigung der Klinikgröße und anderer Faktoren liegt bisher nicht vor.

### Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus bezogen auf die Gesamtbevölkerung

Die Angaben zum Verbrauch im Krankenhaus lassen sich zu Vergleichszwecken auch auf die Bevölkerung (anstatt auf Pflage-tage bezogen) umrechnen und somit in Bezug zur ebenfalls bevölkerungsbezogenen Verbrauchsdichte bei ambulanter Verordnung setzen. Eine solche Analyse wurde ausgehend von Krankenhausverbrauchsdaten für Baden-Württemberg durchgeführt. Dabei ergab sich ein auf

**Tab. 2.2.3: Antibiotikaverbrauchsdichten in Abhängigkeit von der Krankenhausart, Stationsart und Fachabteilung (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

	DDD/100		RDD/100	
	Median	IQR	Median	IQR
<b>Operative Normalstation (n=340)</b>	<b>40</b>	<b>(33–49)</b>	<b>27</b>	<b>(22–33)</b>
Universitätskliniken	53	(46–68)	35	(29–44)
Chirurgie	46	(40–62)	34	(27–42)
Andere operative Fächer	63	(52–76)	42	(33–45)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	40	(30–52)	27	(20–34)
Chirurgie	40	(32–49)	27	(21–32)
Andere operative Fächer	41	(28–58)	27	(17–36)
<b>Nicht-operative Normalstation (n=285)</b>	<b>45</b>	<b>(36–56)</b>	<b>32</b>	<b>(26–39)</b>
Universitätskliniken	55	(45–95)	39	(27–75)
Hämatookologie	114	(86–149)	96	(66–128)
Allgemeine Innere Medizin	54	(47–62)	39	(43–46)
Andere nicht-operative Fächer	40	(37–46)	25	(24–28)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	43	(33–56)	30	(23–39)
Hämatookologie	54	(39–75)	38	(29–58)
Allgemeine Innere Medizin	45	(36–55)	31	(25–38)
Andere nicht-operative Fächer	27	(19–40)	21	(13–26)
<b>Intensivstation (n=218)</b>	<b>110</b>	<b>(87–141)</b>	<b>76</b>	<b>(58–98)</b>
Universitätskliniken	111	(93–149)	85	(62–116)
Internistisch	108	(66–116)	80	(52–91)
Sonstige nicht-operativ	104	(80–133)	83	(55–94)
Chirurgisch/anästhesiologisch	143	(104–181)	104	(71–143)
Sonstige operativ/interdisziplinär	140	(100–185)	103	(64–120)
Nicht-universitäre Krankenhäuser	110	(86–136)	74	(58–95)
Internistisch	102	(79–122)	70	(54–90)
Sonstige nicht-operativ	69	(15–117)	52	(12–84)
Chirurgisch/anästhesiologisch	122	(95–182)	82	(61–119)
Sonstige operativ/interdisziplinär	112	(86–135)	72	(58–95)

IQR, Interquartilbereich

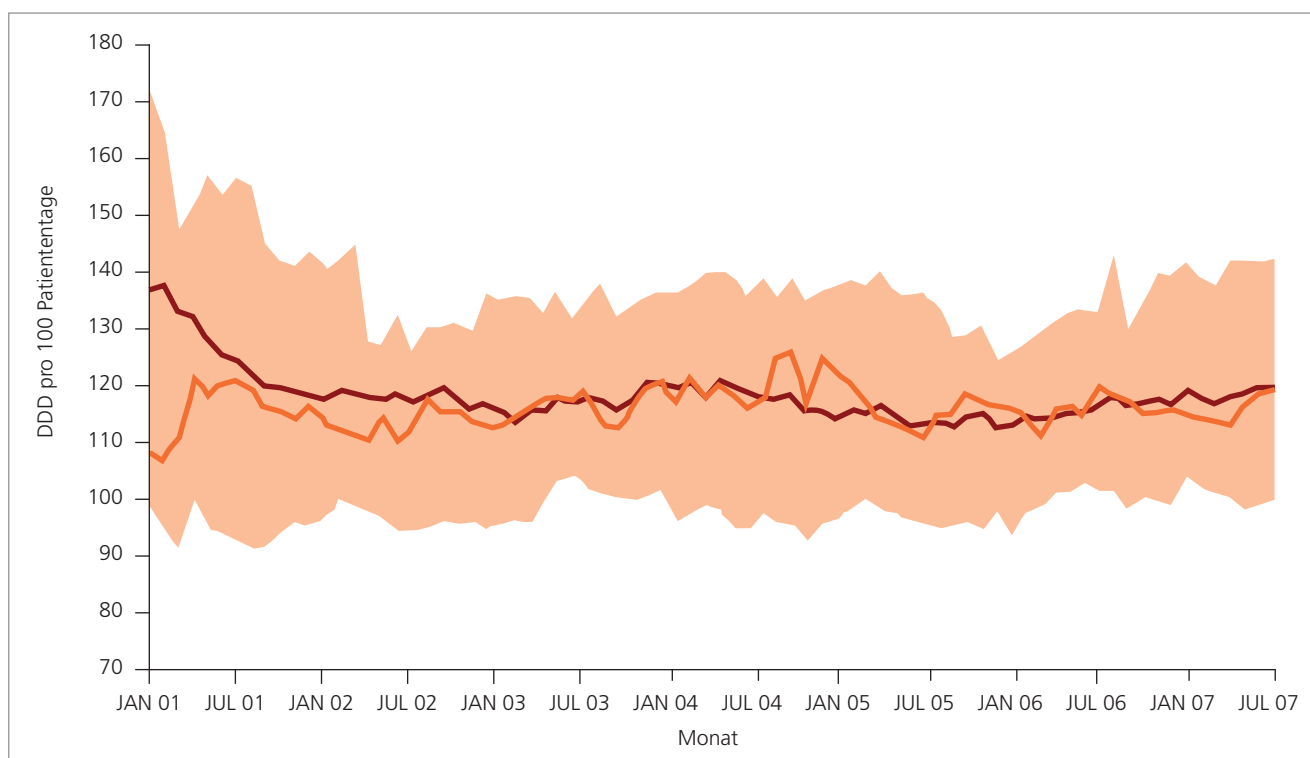


Abb. 2.2.4: Entwicklung der Antibiotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen (geometrisches Mittel, Median und Interquartilbereich) (Quelle: SARI)

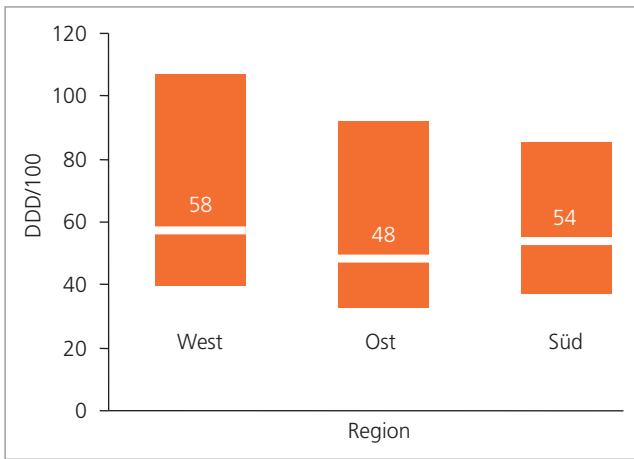


Abb. 2.2.5: Antibiotikagesamtverbrauch in Krankenhäusern der Akutversorgung nach Regionen (Median und Interquartilbereich) (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)

die Bevölkerung hochgerechneter Antibiotikaverbrauch im Krankenhaus von ca. 2 DDD pro 1.000 Einwohner und Tag – verglichen mit einer Verbrauchsdichte von ca. 14 DDD/1.000 im ambulanten Bereich.

Dies entspricht einem geschätzten Anteil von etwa 14 % für die im Krankenhausbereich verordneten Antiinfektiva am Gesamtverbrauch in der Bevölkerung derselben Region. Auf die Bevölkerung bezogene Antibiotikaverbrauchsdichten im Krankenhaus sind aus einigen anderen Ländern für das Jahr 2002 ebenfalls verfügbar (siehe Referenzen 7 und 8). Der Vergleich der Daten aus Baden-Württemberg mit diesen Daten weist darauf hin, dass der Antibiotikaverbrauch in Kliniken – unter Berücksichtigung der Gesamtbettenzahl – im deutschen Südwesten keineswegs höher ist als in anderen europäischen Ländern (Abb. 2.2.6). Zusammen mit den weiteren Daten zum stationären Antibiotikaverbrauch (siehe unten) lässt sich dies auch für andere Regionen Deutschlands annehmen, jedoch nicht beweisen.

Solche Zahlen sind von großer Bedeutung, um gegebenenfalls regionale Verbrauchsunterschiede interpretieren zu können. Eine höheren Antibiotikaverbrauchsdichte bei Krankenhauspatienten in einer definierten Region könnte beispielsweise durch eine geringere Bettenzahl in dieser Region bedingt sein. Eine Aufrechnung des stationären Verbrauchs in den regionalen Kliniken auf den auf die Bevölkerung in

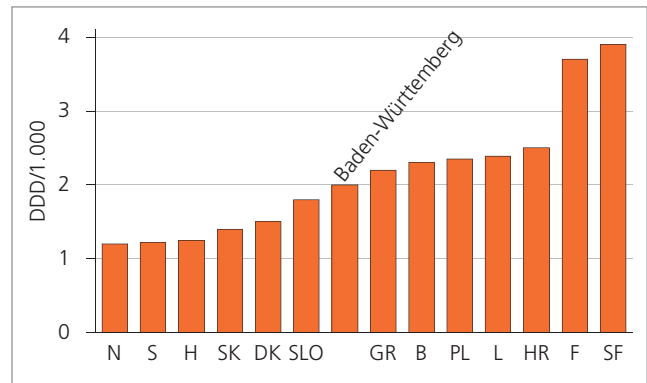


Abb. 2.2.6: Antibiotikaverbrauchsdichte im Krankenhaus bezogen auf die Bevölkerung in DDD pro 1.000 Einwohner und Tag (Quellen: MABUSE-Netzwerk sowie ESAC-Daten aus Ländern mit validen Angaben, Daten von 2002)

der Region bezogenen Gesamtverbrauch kann dann klären helfen, inwieweit in der entsprechenden Region ein Minderverbrauch in einem Sektor (ambulant oder stationär) über den Mehrverbrauch im anderen Sektor kompensiert wird.

### Antibiotikaklassen

Unabhängig von der Krankenhausgröße wurden entsprechend der Analyse für das Jahr 2004 klinikweit am häufigsten  $\beta$ -Lactame (deutlich bevorzugt Cephalosporine) verwendet (30–36 DDD/100), gefolgt von Fluorchinolonen (6–8 DDD/100). Andere Antibiotikaklassen machen jeweils einen kleineren Anteil aus (Quelle: MABUSE-Netzwerk).

#### Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactame überwiegen

Breitspektrum- $\beta$ -Lactame wurden in erster Linie auf Intensivstationen eingesetzt. Insgesamt überwog auf den meisten Stationen jedoch der Einsatz von Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactamen (Tab. 2.2.4), also Substanzen wie Cefuroxim, Cefazolin, Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure. Dies wird besonders deutlich, wenn die Zahlen im Format RDD/100 (empfohlene Tagesdosen) berechnet werden. Bedingt durch die wenig repräsentativen DDD-Definitionen der WHO-ATC bei dieser Antibiotikaklasse (siehe Kapitel 7.3), kommt es besonders im Fall der parenteralen Verabreichung von Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactamen (wie sie häufig im Krankenhaus

**Tab. 2.2.4: Verbrauchsdichte ausgewählter Antibiotikagruppen in DDD/100 sowie RDD/100 (in Klammern) (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

Stationsart	Fluorchinolone	Breitspektrum- $\beta$ -Lactame	Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactame	Schmalspektrum- $\beta$ -Lactame	Makrolide / Clindamycin
Normal operativ	4,6 (3,6)	2,2 (1,8)	19,5 (11,3)	3,9 (1,6)	2,0 (1,4)
Normal nicht-operativ	7,3 (6,1)	4,9 (4,5)	13,0 (7,5)	4,0 (1,7)	5,3 (3,3)
Intensiv	13,2 (10,4)	25,7 (22,1)	39,7 (21,4)	5,0 (1,5)	7,5 (5,2)

erfolgt) zu unterschiedlichen Zahlen für die Verbrauchsdichte, vor allem bei Penicillinderivaten. Die Angaben in RDD/100 geben die tatsächlichen Verhältnisse besser wieder.

Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactame wurden damit häufiger eingesetzt als andere Antibiotika. Eine Ausnahme stellen die nicht-operativen Normalstationen ostdeutscher Kliniken dar. Hier wurden Fluorchinolone etwas häufiger als Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactame eingesetzt.

### Fluorchinolone an Position 2 im Krankenhaus

Fluorchinolone waren nach den  $\beta$ -Lactamen die am zweithäufigsten eingesetzten Antibiotika im Krankenhaus. Sie wurden im Jahr 2004 auf operativen Normalstationen sowie Intensivstationen in ostdeutschen Kliniken häufiger eingesetzt als in Kliniken anderer Regionen (Tab. 2.2.5). Fluorchinolone werden in hämatonkologischen Abteilungen häufig zur Infektionsprophylaxe eingesetzt und nehmen deshalb einen größeren Anteil am Gesamtverbrauch ein (Median 12,4 DDD/100) als auf anderen nicht-operativen Stationen.

**Tab. 2.2.5: Regionale Verbrauchsdichte von Fluorchinolonen im Krankenhaus in DDD/100 sowie RDD/100 (in Klammern) (Quelle MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

Stationsart	West	Ost	Süd
Normal operativ	4,6 (3,5)	5,4 (4,4)	4,4 (3,2)
Normal nicht-operativ	7,1 (5,7)	7,1 (5,7)	7,3 (6,2)
Intensiv	9,9 (10,4)	16,4 (13)	11,4 (10,2)

### Wenig Glykopeptide und Aminoglykoside

Die mittlere Verordnungsdichte von Aminoglykosiden und Glykopeptiden betrug 2004 auf operativen Normalstationen jeweils  $<0,5$  DDD/100, auf nicht-operativen Normalstationen  $<2$  DDD/100, und auf Intensivstationen  $<5$  DDD/100. Eine Besonderheit war die mit dem Fluorchinoloneverbrauch korrelierende höhere Verbrauchsdichte von Glykopeptiden auf ostdeutschen Intensivstationen und nicht-operativen Normalstationen (Tab. 2.2.6). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies in einem Zusammenhang mit der vielfach beobachteten Assoziation zwischen MRSA-Häufigkeit und Fluorchinoloneverbrauch steht.

**Tab. 2.2.6: Verbrauchsdichte von Glykopeptiden im Krankenhaus in DDD/100 (MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

Stationsart	West	Ost	Süd
Normal operativ	0,3	0,2	0,3
Normal nicht-operativ	1,0	1,8	1,6
Intensiv	3,0	4,2	2,1

## Top 15 Substanzen

Zu den am häufigsten im Klinikbereich eingesetzten Substanzen gehören interessanterweise viele oral applizierbare Antibiotika (insgesamt 39 % der verordneten Tagesdosen in RDD). Die Liste wird von Cefuroximaxetil angeführt. Es folgen oral applizierbares Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Ciprofloxacin. Cefuroxim ist zugleich die am häufigsten eingesetzte parenterale Substanz (vor Ceftriaxon und Cefazolin) (Tab. 2.2.7).

**Tab. 2.2.7: Die TOP 15 verordneten Substanzen (nach RDD) im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

Parenterale Antibiotika	%	Orale Antibiotika	%
Cefuroxim	5,9	Cefuroximaxetil	7,9
Ceftriaxon	5,5	Cotrimoxazol	7,9
Cefazolin	2,5	Ciprofloxacin	6,0
Ampicillin/Sulbactam	2,4	Amoxicillin	4,5
Piperacillin	1,7	Levofloxacin	4,4
Vancomycin	1,4	Sultamicillin	4,4
Clindamycin	1,4	Amoxicillin/Clavulansäure	4,0
Amoxicillin/Clavulansäure	1,4	Cefaclor	2,3
Imipenem	1,4	Clindamycin	2,0
Ciprofloxacin	1,4	Clarithromycin	2,0
Gentamicin	1,1	Roxithromycin	1,9
Piperacillin/Tazobactam	1,1	Moxifloxacin	1,7
Cefotiam	1,1	Penicillin V	1,6
Cefotaxim	1,1	Erythromycin	1,6
Levofloxacin	1,0	Doxycyclin	1,5

## Fazit

Intermediärspektrum- $\beta$ -Lactame, meist Cefuroxim, sowie Fluorchinolone, meist in Tablettenform, sind die am häufigsten im Klinikbereich verordneten Antibiotika. Die Antibiotikaverbrauchsdichte auf Intensivstationen ist mit etwa 100 Tagesdosen pro 100 Pflage tage mehr als doppelt so hoch wie auf Normalstationen, macht allerdings nicht mehr als etwa 10 % des Gesamtverbrauchs in Krankenhäusern aus. Hochgerechnet auf die Bevölkerung und ausgehend von Daten aus dem Südwesten Deutschlands beträgt der Anteil der stationär verordneten Antibiotika etwa 15 % des Gesamtantibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin. Die Antibiotikaawendungsdichte in deutschen Kliniken scheint ähnlich der in einigen anderen europäischen Ländern zu sein. Einschränkend muss auf das Fehlen einer prospektiven Erhebung an einer größeren repräsentativen Stichprobe von Akutkliniken hingewiesen werden. Die beobachteten regionalen Besonderheiten in der

stationären Antibiotikaaanwendung könnten und sollten anhand weiterer Untersuchungen mit größerer Stichprobe und Aktualität genauer untersucht werden.

▷ K. de With, W.V. Kern

Reviewer: E. Meyer, M. Mielke

1. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61:585–91.
2. DANMAP 2006 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. [http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap\\_2006.pdf](http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2006.pdf), 28.07.2008
3. SWEDRES 2007 – A Report on Swedish antimicrobial utilisation and resistance in human medicine. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/swedres-strama-smi-2007.pdf>, 28.07.2008
4. NETHMAP 2007 – Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. [http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/\(WebFiles\)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/\\$FILE/NETHMAP\\_2007.pdf](http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/(WebFiles)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/$FILE/NETHMAP_2007.pdf), 28.07.2008
5. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM, et al. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:657–60.
6. Polk RE, Fox C, Mahoney A, et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:664–70.
7. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:159–67.
8. Kern WV, Steib-Bauert M, With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:900–1.

## 2.3 Antimykotikaverbrauch

### Verordnungen im ambulanten Bereich

Das Volumen der im GKV-Markt verordneten oral applizierbaren systemisch wirkenden Antimykotika hat sich in den letzten 10 Jahren um etwa 30% reduziert. Das meist verordnete Antimykotikum in 2006 war, wie schon in den Jahren zuvor, Terbinafin (8,1 Mio. DDD), gefolgt von Itraconazol (1,7 Mio. DDD), Fluconazol (1,4 Mio. DDD) und Ketoconazol (0,4 Mio. DDD). Sehr viel häufiger wurden oral nicht resorbierbare (Nystatin und Amphotericin B) bzw. nicht ausreichend resorbierbare (Miconazol) Antimykotika sowie topisch anwendbare Antimykotika verordnet. Zuverlässige Angaben über den Verbrauch dieser Substanzen fehlen jedoch, da zahlreiche Präparate nicht verschreibungspflichtig bzw. nicht erstattungsfähig sind und daher nicht von den Statistiken der GKV erfasst werden.

### Verbrauchsdichten im stationären Bereich

Daten über den Verbrauch systemisch wirkender Antimykotika im stationären Bereich wurden im Rahmen des MABUSE-Netzwerkes erhoben. In Untersuchungen an Universitätskliniken aus dem Zeitraum 2000 bis 2003 betrug die mittlere Verbrauchsdichte ca. 25 DDD/100 auf Intensivstationen, >50 DDD/100 auf hämatonkologischen Stationen und <5 DDD/100 auf Normalstationen. Die Ergebnisse einer Erhebung aus dem Jahr 2004, an der 843 Stationen aus dem operativen, nicht-operativen und Intensivpflegebereich von 184 Krankenhäusern der Akutversorgung beteiligt waren, sind in Tabelle 2.3.1 zusammengefasst. Erwartungsgemäß war die Verbrauchsdichte in Abhängigkeit von der Stations- bzw. Krankenhausart unterschiedlich. Die höchste

Verbrauchsdichte zeigten die hämatonkologischen Stationen von Universitätskliniken.

Bei Betrachtung des Gesamtverbrauchs der Kliniken zeigte sich für die Krankenhäuser mit einer Bettenzahl bis 800 eine Verbrauchsdichte von <1 DDD/100 und für größere Kliniken (>800, inklusive Universitätskliniken) ein Verbrauch von ca. 3 DDD/100. Auffällig war, dass der Verbrauch in den Kliniken der neuen Bundesländer (im Mittel ca. 3 DDD/100) höher war als der Verbrauch in den Kliniken der alten Bundesländer (jeweils <2 DDD/100). Der vergleichsweise höhere Anteil von größeren Kliniken im Panel der ostdeutschen Kliniken schränkt die Aussage allerdings ein.

### Antimykotikaklassen im Krankenhaus

Die Azole wurden in allen Krankenhausbereichen mit Abstand am häufigsten verwendet, gefolgt von dem Polyen Amphotericin B und Caspofungin, einem Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine.

#### Fluconazol Nummer 1 im Krankenhaus

Fluconazol war in 2004 mit ca. 4 DDD/100 (ca. 2 RDD/100) das am stärksten verordnete Antimykotikum im Krankenhausbereich, gefolgt von Itraconazol und Voriconazol mit jeweils weniger als 0,4 DDD/100. Der Verbrauch von Ketoconazol war noch deutlich geringer. Fluconazol wurde vor allem auf operativen Intensivstationen, aber auch auf hämatonkologischen Stationen häufig eingesetzt (Abb. 2.3.1).

#### Andere Antimykotika

Die übrigen systemisch wirkenden Antimykotika wurden deutlich seltener verordnet. Der Gesamtverbrauch von parenteralem Amphotericin B (inkl. liposomalem Amphotericin B)

**Tab. 2.3.1: Antimykotikagesamtverbrauch (DDD/100) auf Intensiv- und Normalstationen von Universitätskliniken und nicht-universitären Krankenhäusern der Akutversorgung in Deutschland (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)**

Krankenhausart/Fachbereich (n)	Median	Interquartilbereich
<b>Universitätskliniken (13)</b>		
Intensivstationen (39)	20	8–27
Operative Normalstationen (26)	1	<1–2
Hämatonkologie (12)	43	21–83
Nicht-operative Normalstationen (13)	3	1–4
Sonstige nicht-operative Normalstationen (12)	1	<1–1
<b>Nicht-universitäre Krankenhäuser der Akutversorgung (171)</b>		
Intensivstationen (179)	5	2–11
Operative Normalstationen (314)	<1	
Hämatonkologie (35)	6	3–14
Nicht-operative Normalstationen (166)	<1	
Sonstige nicht-operative Normalstationen (47)	<1	



im Krankenhausbereich war mit 0,25 DDD/100 etwas höher als der von Caspofungin (0,15 DDD/100). Auf Intensivstationen betrug die Verbrauchsdichte beider Substanzen  $\leq 1$  DDD/100. Flucytosin wurde kaum verwendet.

## Hämatonkologie als Hochverbraucher

Eine Analyse des Antimykotikaverbrauchs auf 47 hämatonkologischen Stationen (Universitätskliniken und nicht-universitäre Krankenhäuser der Akutversorgung gemeinsam betrachtet) hat ergeben, dass dort nach Fluconazol (siehe Abb. 2.3.1), Itraconazol (4,2 DDD/100) und Voriconazol (2,6 DDD/100) am häufigsten verordnet wurden. Der Gesamtverbrauch von parenteralem Amphotericin B und Caspofungin betrug jeweils  $< 1$  DDD/100.

Aus einer früheren Erhebung an Universitätskliniken (Abb. 2.3.2) lässt sich erkennen, dass sich der Verbrauch verschiedener Antimykotika auf hämatonkologischen Stationen in der Zeit von 2000 bis 2003 unterschiedlich entwickelt hat. Die Verordnung von parenteralen Amphotericin-B-Zubereitungen und Itraconazol nahm während des Untersuchungszeitraumes ab, während der Verbrauch von Voriconazol anstieg.

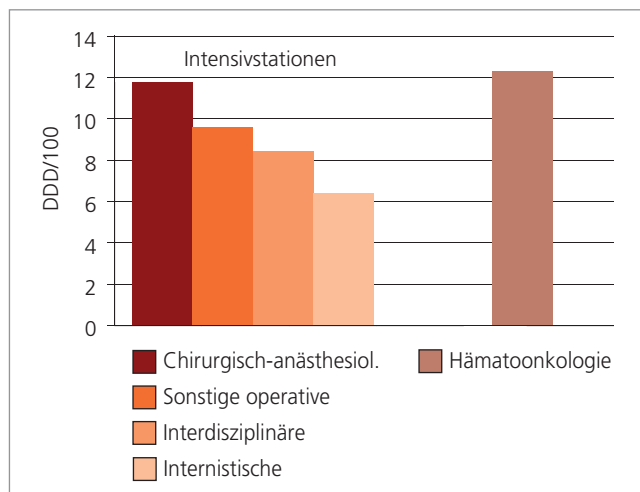


Abb. 2.3.1: Fluconazolverbrauch auf Intensivstationen und hämatonkologischen Stationen (Quelle: MABUSE-Netzwerk, Daten von 2004)

## Fazit

Insgesamt sind die Verbrauchszahlen sowohl aus dem ambulanten Bereich als auch aus dem stationären Bereich wenig aussagekräftig. Zudem sind die Daten über den Verbrauch von Antimykotika nicht aktuell. Langjährige Spitzenreiter unter den systemisch wirksamen Antimykotika sind nach den vorliegenden Daten Terbinafin im ambulanten Bereich und Fluconazol im stationären Bereich. Dabei sind im Klinikbereich Änderungen im Ordnungsverhalten mit einer Zunahme des Verbrauchs neuer Substanzen und einem sinkendem Verbrauch älterer Substanzen wie konventionellem Amphotericin B zu beobachten. Hochverbraucher sind die hämatonkologischen Stationen und Intensivstationen an Universitätskliniken. Der Verbrauch von neueren Antimykotika dürfte in den nächsten Jahren weiter zunehmen.

▷ K. de With, T. Hoppe-Tichy  
Reviewer: W.V. Kern

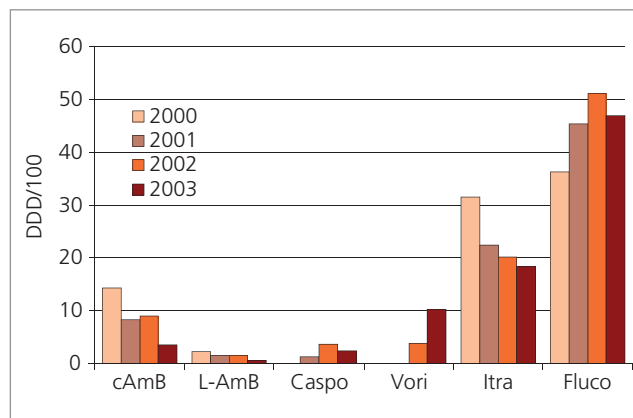


Abb. 2.3.2: Verbrauchsentwicklung systemischer Antimykotika auf hämatonkologischen Stationen von Universitätskliniken (Quelle: MABUSE-Netzwerk)  
cAmB, konventionelles Amphotericin B;  
L-AmB, liposomales Amphotericin B.

# 3 Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin

Der Einsatz von Antibiotika dient der Prävention und Heilung von bakteriellen Erkrankungen. Der Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin wird von Erwägungen des Tierschutzes und auf Nutztierseite vor allem durch das Ziel bestimmt, aus Tieren gesunde Lebensmittel zu erzeugen. Pathogene Bakterien sind Teil der belebten Umwelt und kommen gleichermaßen in jeder Haltungsform vor. Deshalb zielt der Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin darauf ab, Einzeltiere, Gruppen oder Bestände in einem frühen Erkrankungsstadium zu behandeln, damit eine Beeinträchtigung der Qualität der Lebensmittel Fleisch, Milch, Eier möglichst vermieden wird.

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 39,4 kg Schweinefleisch, 8,8 kg Rindfleisch und 10 kg Geflügelfleisch pro Einwohner pro Jahr (Tab. 3.1) verzehrt.\* Bei einer Bevölkerung von 82 Mio. Menschen entspricht dies einer Erzeugung von 4,2 Mio. t Schweinefleisch, 1,2 Mio. t Rindfleisch und 1,2 Mio. t Geflügelfleisch. Diese Produktion findet überwiegend in bestimmten regional begrenzten Veredelungsgebieten statt (Abb. 3.1). An erster Stelle gehört dazu Niedersachsen mit einem Anteil von 34 % an der Schweineproduktion und 48 % an der Putenproduktion. An zweiter Stelle kommt Nordrhein-Westfalen mit 27 % bei der Schweinefleisch- und 12 % bei der Putenfleischproduktion (Tab. 3.2).

Zur Schätzung der Verbrauchsmengen der Veterinärantibiotika stand das Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg den Mitgliedsfirmen zur Verfügung. Das Veterinärpanel basiert auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte, vergleichbar mit anderen Panelerhebungen, die im Konsumgüter- und Lebensmittelsektor durchgeführt werden. Die Stichprobe versucht, möglichst repräsentativ die bezogenen Tierarzneimittelmengen zu erfassen und rechnet diese dann auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hoch. Die eigentliche Fragestellung des Panels sind Schätzungen der Umsätze. Das Panel erfasst nicht Verkäufe über die öffentlichen Apotheken. Die Fragestellung der Untersuchung war eine daraus abgeleitete Mengenkalkulation, die naturgemäß eine höhere Fehlerabweichung als die Umsatzschätzung hat. In dieser Verbrauchsmengenschätzung gehen wir von einem Fehler von 10–20 % aus. Untersuchungszeitraum war das Jahr 2005. Vergleichsdaten aus dem Jahr 2003 wurden herangezogen. Aus den verkauften Einheiten wurde über die angegebenen Konzentrationen auf die Wirkstoffmenge rückgerechnet. Die Einzelwirkstoffe wurden zu Wirkstoffklassen zusammengeführt, damit kein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt möglich ist.

**Tab. 3.1: Erzeugung und Fleischverzehr in Deutschland 2006 (Quelle: ZMP 2006)**

Art	Erzeugung (Mio. t)	Verzehr/Person (kg)
Schweinefleisch	4,32	39,4
Rind- und Kalbfleisch	1,24	8,8
Geflügelfleisch	1,19	10,0
Schaf- und Ziegenfleisch	0,04	0,7
Kaninchen, Wild u. ä.		0,9

**Tab. 3.2: Tierproduktion in Deutschland 2005 (Quelle: Agrarbericht 2006)**

davon in Bundesland:	Mastschweine 41,5 Mio.	Puten 26,0 Mio.
Niedersachsen	33,9 %	48,1 %
Nordrhein-Westfalen	26,8 %	11,9 %
Bayern	11,2 %	6,2 %

**Tab. 3.3: Einsatz von Veterinärantibiotika in Deutschland (Quelle: Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung, GfK)**

Antibiotikagruppe	2003 (t)	2005 (t)
Aminoglykoside	27,3	36,3
β-Lactame	155,2	199,2
Chinolone	3,5	3,7
Lincosamide	7,5	12,1
Makrolide	38,6	52,6
Phenicole	4,7	4,8
Pleuromutiline	6,8	6,4
Polypeptide	23,4	21,8
Sulfonamide	71,7	97,5
Tetracycline	385,5	350,0
<b>Gesamt</b>	<b>724,2</b>	<b>784,4</b>

\*Verzehr=Nettoerzeugung nach Abzug von Knochen, industrieller Verwertung und Verlusten

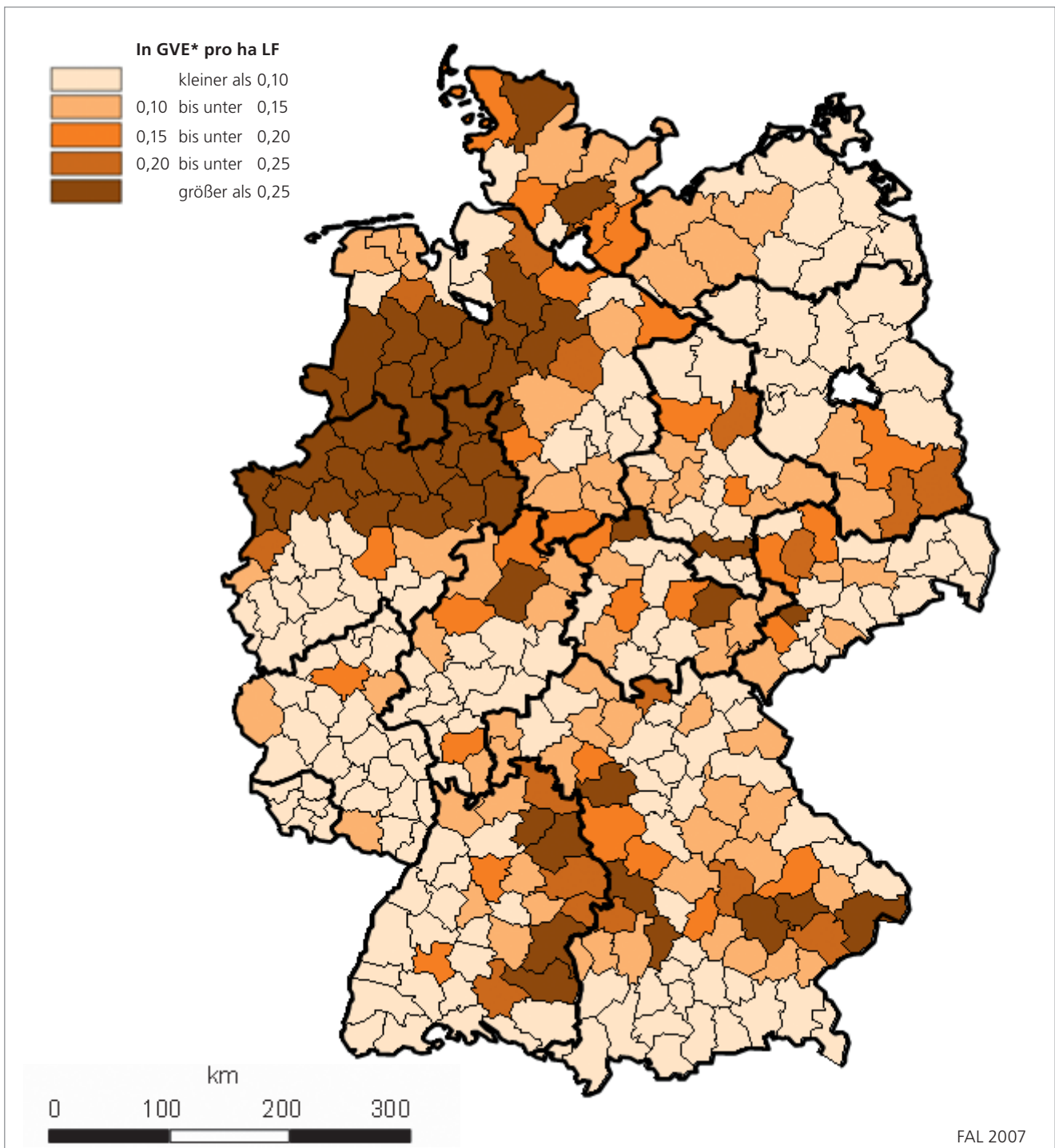


Abb. 3.1: GVE\*-Veredelung (2003)

\*Eine Großvieheinheit (GVE) entspricht einer Produktion von 500 kg Lebendgewicht (= 1 Rind oder 8 Mastschweine oder 250 Legehennen)  
LF, Landwirtschaftliche Nutzfläche

Die Antibiotikagesamtmenge (Tab. 3.3) für Deutschland in 2005 wurde mit 784 t berechnet, im Vergleich zu 724 t zwei Jahre zuvor. Deutliche Änderungen ergaben sich bei den Tetracyclinen (Abb. 3.2, Tab. 3.3). Hier wurden im Jahr 2005 35 t weniger eingesetzt als im Vergleichsjahr 2003. Der Abfall korreliert mit dem Auslaufen von Zulassungen von mehreren niedrigpreisigen oralen Tetracyclinpräparaten in dieser Zeit. Ein deutlicher Anstieg um 44 t wurde bei den  $\beta$ -Lactamen registriert. Vor allem der Preisverfall bei Amoxicillinpräparaten hat zum vermehrten Einsatz von Wirkstoffen dieser Grup-

pe beigetragen. Auch Makrolide und Lincosamide nahmen erkennbar an Einsatzmenge zu. Der vermehrte therapeutische Einsatz dieser Wirkstoffe könnte u. a. als kompensatorischer Effekt des freiwilligen Verzichts auf antibiotische Leistungsförderer in den Jahren 2004 und 2005 und die daraus resultierende erhöhte Krankheitsinzidenz zu sehen sein. Der Verbrauch von Fluorchinolonen (3,7 t), Phenicolen (4,8 t) und Pleuromutilinen (6,4 t) blieb auf niedrigem Niveau nahezu konstant.

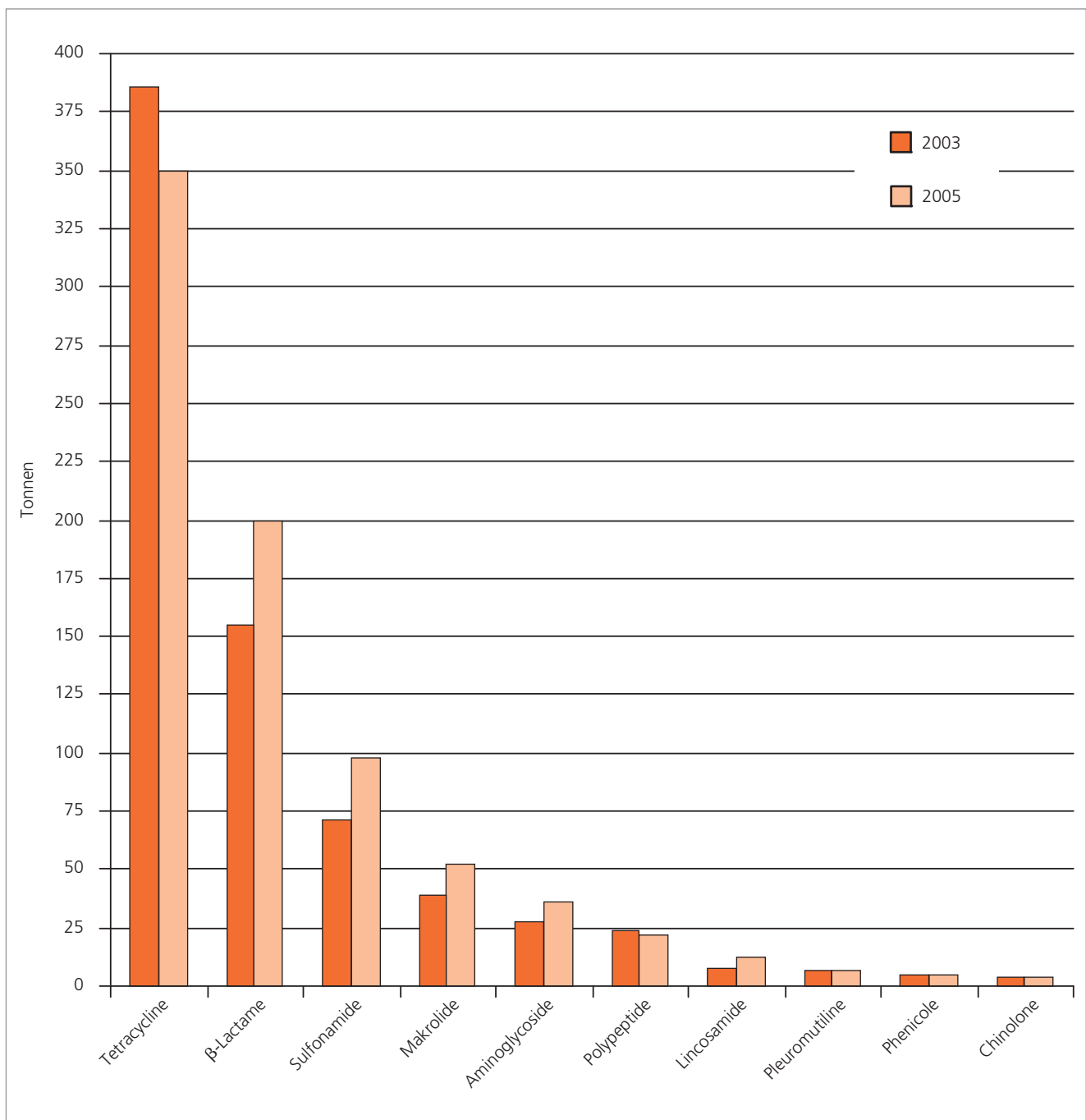


Abb. 3.2: Einsatz von Veterinärantibiotika in Deutschland (Quelle: Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung, GfK)

Innerhalb der letzten zwei Jahre hat die Anzahl der Schweine um mehr als 1 Mio. zugenommen. Der moderate Anstieg des Antibiotikaeinsatzes erklärt sich durch diese Produktionsausweitung sowie durch Änderung der Produktionsweise und Preiswürdigkeit der Wirkstoffe. Im Geflügel- und Rindfleischsektor ist die Gesamtproduktion im Untersuchungszeitraum in etwa konstant geblieben.

In den Veredelungsregionen ist ein wichtiger Bestandteil der antibiotischen Therapie die orale Verabreichung von Tetracyclinen. Oral verabreichte Tetracycline stellen etwa 50 % aller veterinärmedizinisch eingesetzten antimikrobiellen Wirkstoffe dar. In Ländern wie Dänemark, in denen überwiegend

Doxycyclin eingesetzt wird, das 5–6-fach niedriger dosiert wird als Tetracyclin, ist der Verbrauch in dieser Gruppe entsprechend niedriger.

Unterschiede in der Einsatzmenge in einzelnen Regionen können auch durch die Verschiedenheit der Haltungssysteme bedingt sein. So wird beispielsweise bei einer hohen Krankheitsanfälligkeit von Ferkeln mit einem Durchschnittsgewicht von 15 kg eine geringere Gesamtmenge benötigt als in Haltungssystemen, bei denen ein hoher Krankheitsdruck in der Gewichtsklasse zwischen 40 und 50 kg auftritt. Unterschiedliche Gesamt mengen bei gleicher Anzahl behandelte Tiere sind die Folge.

Insgesamt sind reine Mengenangaben von begrenzter Aussagekraft für die Qualität und Sicherheit der erzeugten tierischen Lebensmittel. Preisgefüge, Verabreichungsformen, zugelassene Dosierung und Behandlungsdauer bestimmen ganz wesentlich den Einsatz von Antibiotika. Entscheidend für den sicheren Umgang mit diesen hochwirksamen und für die Gesunderhaltung der Tiere in den Beständen unverzichtbaren Wirkstoffgruppen ist die klare Indikation nach Diagnosestellung, die sorgfältig zeitlich definierte Therapie sowie die Einhaltung der vorgeschriebenen Wartezeiten.

---

## Fazit

Die Produktion von tierischen Nahrungsmitteln findet in Deutschland in bestimmten Veredelungsregionen statt. Die wichtigsten Produktionsgebiete sind Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Bayern. Der Antibiotikaverbrauch hat in Deutschland von 2003 bis 2005 um 9 % auf insgesamt 784 t zugenommen. Die Tetracycline stellen mit rund 50 % der Menge die größte Wirkstoffklasse dar. Mit dem Anstieg des Verbrauchs hat gleichzeitig auch eine deutliche Ausweitung der Schweineproduktion stattgefunden. Weitere Faktoren wie Verfügbarkeit von zugelassenen Produkten und Preisgefüge spielen eine bedeutende Rolle beim Gesamtverbrauch von Antibiotika, vor allem im Nutztiersektor. Genaue Diagnose, klare Indikation und die Einhaltung der vorgeschriebenen Wartezeiten sind entscheidend für den sicheren Umgang mit dieser unverzichtbaren Wirkstoffgruppe.

▷ Martin Schneiderei

Reviewer: J. Wallmann, S. Schwarz

# 4 Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin

## 4.1 Extraintestinale Infektionen

### 4.1.1 *Streptococcus* spp.

#### 4.1.1.1 *Streptococcus pyogenes*

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

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

## Trends in der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S. pyogenes*-Isolaten gegenüber Penicillin G und Makroliden im Zeitraum von 1999 bis einschließlich Oktober 2007 (Tab. 4.1.1.1.1).

Der Anteil Penicillin-G-sensibler Stämme lag im gesamten Zeitraum bei 100 %. Die Häufigkeit der Makrolidresistenz wurde anhand der Daten von Clarithromycin, in den ersten Jahren des Auswertungszeitraumes zum Teil auch von Erythromycin, erfasst. Die Rate der Makrolidresistenz lag während des gesamten Zeitraumes zwischen 4,2 % und 13,6 %. Erfreulicherweise zeigte sich hier in den letzten Jahren ein leichter Rückgang der Resistenzrate, was auch der niedrige Wert von 4,2 % im Jahre 2007 dokumentiert.

## Fazit

Alle im Zeitraum von 1999 bis 2007 nachgewiesenen Stämme von *S. pyogenes* waren gegen Penicillin G sensibel. Die Rate der Makrolidresistenz lag im ausgewerteten Zeitraum zwischen 4,2 % und 13,6 %, wobei in den letzten Jahren ein leichter Rückgang zu beobachten war.

▷ M. van der Linden, M. Imöhl, R.R. Reinert  
Reviewer: R. Berner

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

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolide		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1999	380	100	0	0	85,8	1,3	12,9
2000	240	100	0	0	92,9	0,4	6,7
2001	137	100	0	0	90,5	0	9,5
2002	243	100	0	0	86,4	0	13,6
2003	310	100	0	0	92,6	0	7,4
2004	358	100	0	0	93,9	0	6,1
2005	196	100	0	0	89,8	1,0	9,2
2006	140	100	0	0	92,9	0	7,1
2007	119	100	0	0	95,8	0	4,2

### 4.1.1.2 *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* ist ein Bewohner der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Die Trägerrate bei gesunden Erwachsenen beträgt bis zu 10 %, Kleinkinder können je nach Lebensalter in bis zu 50 % der Fälle asymptomatische Keimträger sein. Entscheidender Virulenzfaktor von *S. pneumoniae* ist die Polysaccharidkapsel, wobei die verschiedenen Kapseltypen große Unterschiede in der Virulenz bedingen können. Unbekapselte Stämme sind avirulent. Bei einigen Pneumokokkenkrankungen ist eine Häufung bestimmter Serotypen auffällig. Infektionen mit *S. pneumoniae* erfolgen meist endogen. Als Risikofaktoren gelten die Splenektomie, ein niedriges (Säuglinge und Kleinkinder) sowie hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen und Alkoholabusus.

Wichtige Erkrankungen sind die Pneumonie, Meningitis, Sepsis, akute Otitis media, Sinusitis sowie akute Exazerbationen der chronisch obstruktiven Bronchitis. Ein 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff wurde im Jahr 2006 in die Allgemeinen Impfpfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission) aufgenommen. Daten aus den U.S.A. zeigen einen günstigen Einfluss dieses Impfstoffes auf die Resistenzentwicklung.

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

### Trends in der Resistenzentwicklung

Analysiert wurde die Empfindlichkeit von *S.-pneumoniae*-Isolaten bei Kindern und Erwachsenen gegenüber Penicillin G und Makroliden, wobei die Häufigkeit der Makrolidresistenz anhand der Daten von Clarithromycin, in den ersten Jahren des Auswertungszeitraumes zum Teil auch von Erythromycin, ermittelt wurde.

#### Erwachsene

Für Erwachsene liegen Daten von 1992 bis einschließlich Oktober 2007 vor. Die Resistenzrate von Penicillin G streute in einem Bereich von 0 % bis 2,2 %, wobei sich in den letzten Jahren ein Trend zu höheren Resistenzraten hin zeigte. Dies wird durch den höchsten Wert im Jahr 2007 eindrucksvoll belegt. Die Rate der Penicillin-G-intermediären Stämme von *S. pneumoniae* lag im gesamten Zeitraum zwischen 3,4 % und 7,8 %, wobei sich hier keine vergleichbare Tendenz zeigte (Tab. 4.1.1.2.1, Abb. 4.1.1.2.1).

Bezüglich der Makrolidresistenz war in den Jahren 1992 bis 1999 ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzrate zu beobachten. Zwischen 2000 und 2007 schwankte die Anzahl der makrolidresistenten Isolate zwischen 13,6 % und 18,3 %, ohne dass ein eindeutiger Trend festzustellen war (Tab. 4.1.1.2.1, Abb. 4.1.1.2.2).

**Tab. 4.1.1.2.1: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Erwachsenen (%)**

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolide		
		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	94,7	0,2	5,1
1994	350	95,4	4,0	0,6	95,1	0	5,7
1995	338	95,6	4,4	0	90,2	0,3	9,5
1996	293	92,2	7,8	0	90,1	0,3	9,6
1997	167	93,4	6,6	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	17,3
2000	216	92,1	7,4	0,5	83,8	0	16,2
2001	458	93,9	5,9	0,2	84,9	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	18,3
2006	635	93,5	5,0	1,4	82,2	0	17,8
2007	1210	94,2	3,6	2,2	82,5	0,8	16,7

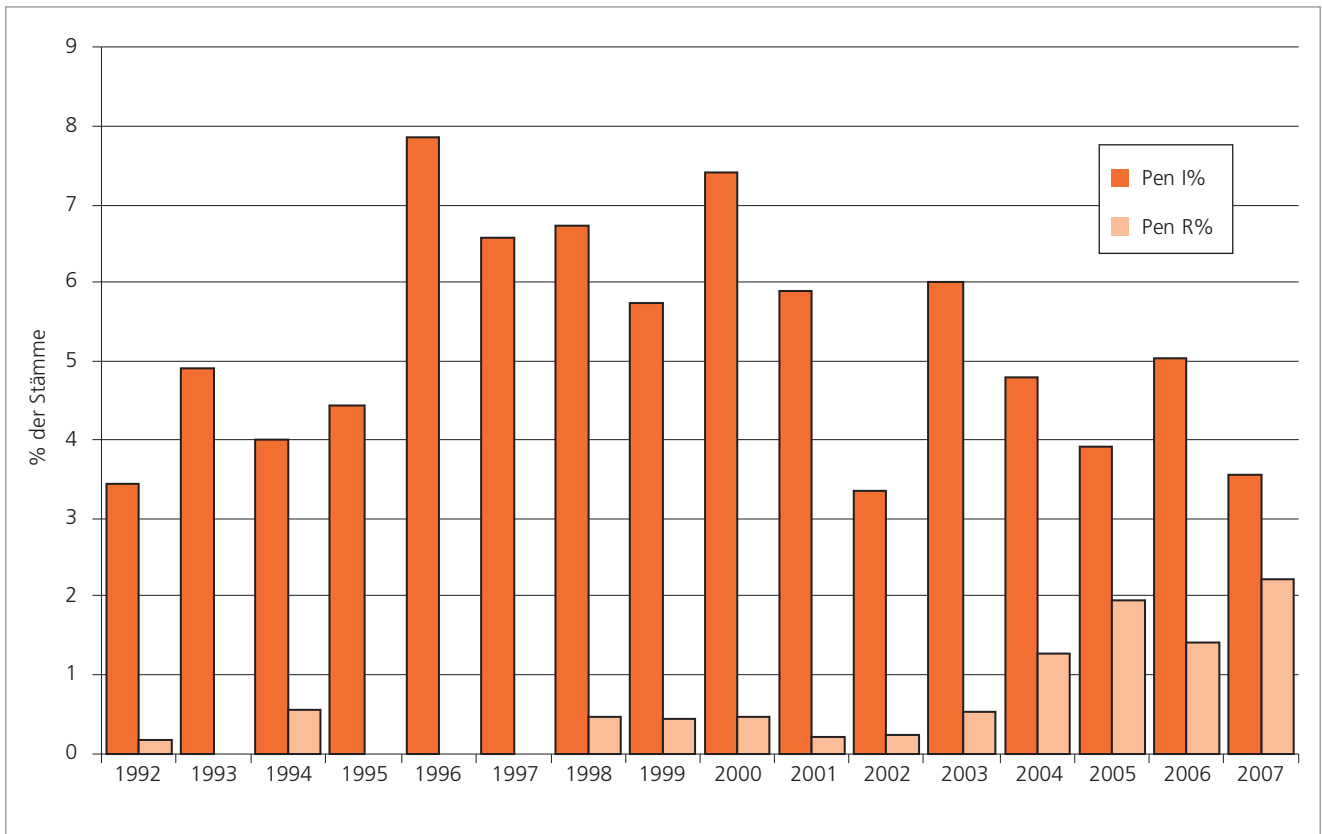


Abb. 4.1.1.2.1: *S.-pneumoniae*-Isolate von Erwachsenen mit verminderter Penicillinempfindlichkeit  
 Pen I%, % Penicillin-intermediärer Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistenter Isolate

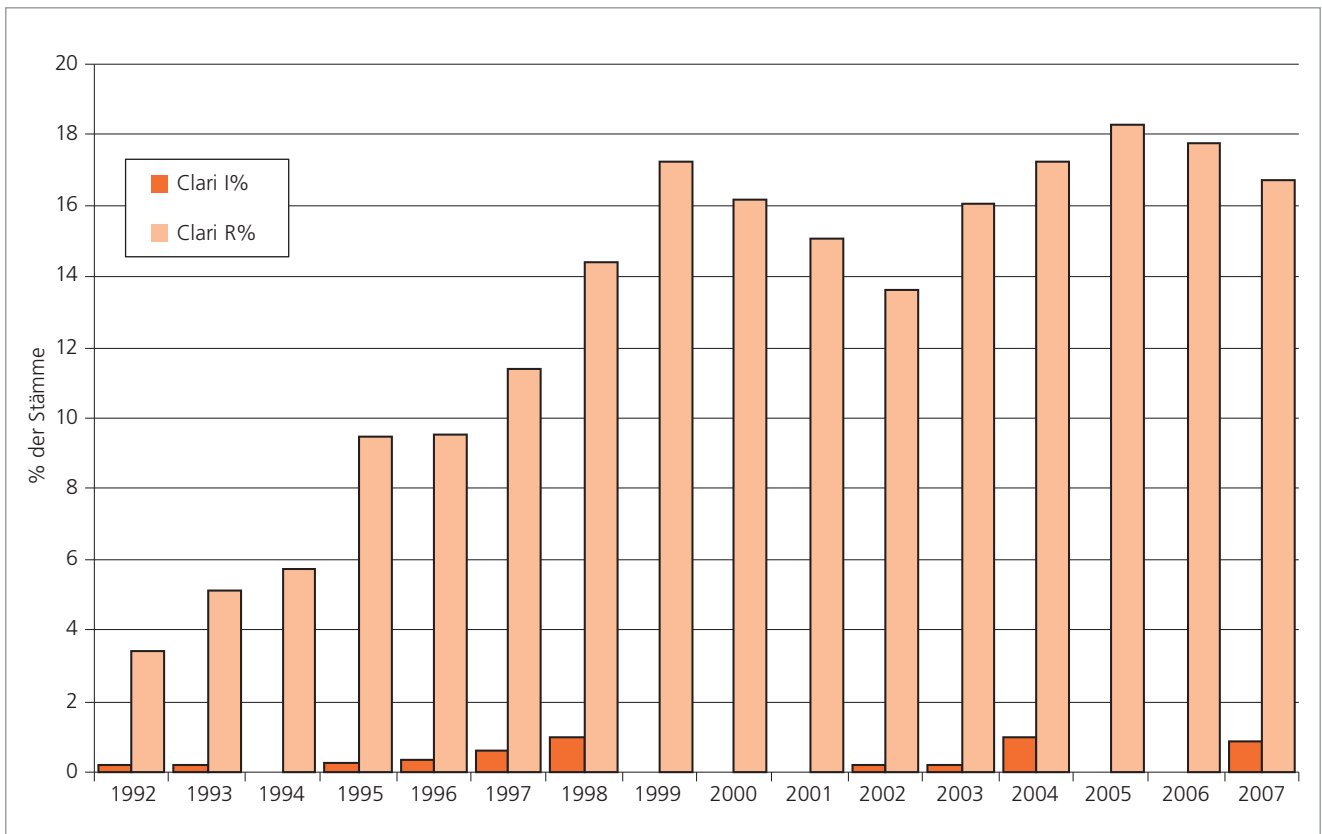


Abb. 4.1.1.2.2: *S.-pneumoniae*-Isolate von Erwachsenen mit Makrolidresistenz  
 Clari I%, % Clarithromycin-intermediärer Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistenter Isolate



## Kinder

Bei Kindern konnten Daten von 1997 bis einschließlich Oktober 2007 ausgewertet werden. Die Resistenzrate des Penicillin G bewegte sich in diesem Zeitraum zwischen 0 % und 3,5 %, womit sie geringfügig über der bei Erwachsenen lag. Auch hier scheint es in den letzten Jahren eine Tendenz zu mehr resistenten Stämmen gegeben zu haben, wobei sich die Anzahl der Penicillin-intermediären Isolate kaum von der bei Erwachsenen unterschied (Tab. 4.1.1.2.2, Abb. 4.1.1.2.3).

Die Häufigkeit der Makrolidresistenz bei Kindern war in den Jahren 1997 (10,6 %) bis 2005 (33,4 %) erheblich angestiegen und ist in den Jahren 2006 (29,8 %) und 2007 (21,4 %) erfreulicherweise wieder etwas gesunken. Die Zahl der Makrolid-intermediären Isolate fiel mit einem Anteil von  $\leq 0,5$  % kaum ins Gewicht (Tab. 4.1.1.2.2, Abb. 4.1.1.2.4).

**Tab. 4.1.1.2.2: Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Kindern (%)**

Jahr	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolide		
		sensibel	intermediär	resistent	sensibel	intermediär	resistent
1997	160	98,8	1,3	0	89,4	0	10,6
1998	163	95,7	4,3	0	87,7	0	12,3
1999	189	95,8	3,2	1,1	77,8	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	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	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	29,8
2007	192	94,3	4,7	1,0	78,1	0,5	21,4

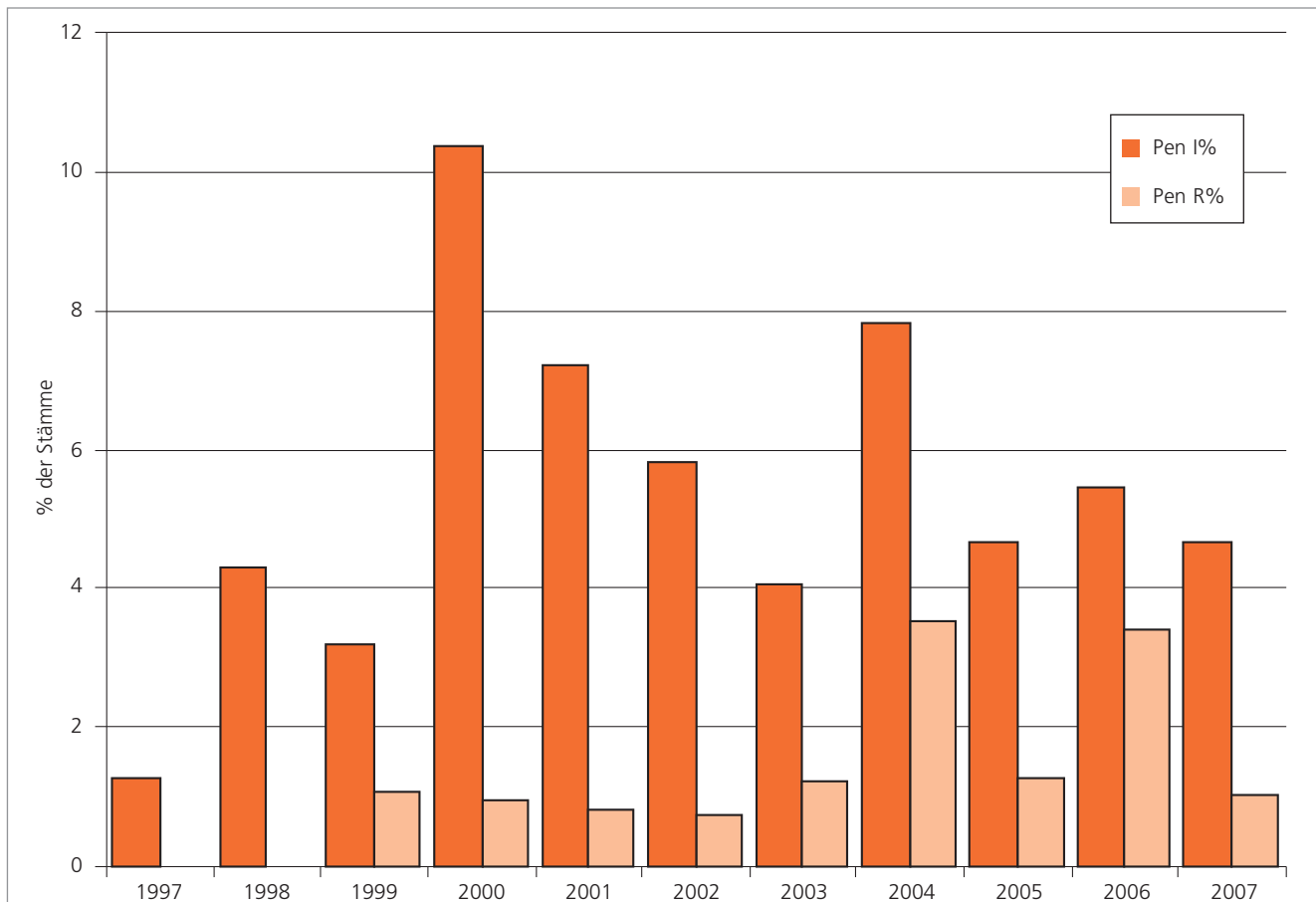


Abb. 4.1.1.2.3: *S.-pneumoniae*-Isolate von Kindern mit verminderter Penicillinempfindlichkeit  
Pen I%, % Penicillin-intermediärer Isolate; Pen R%, % Penicillin-resistenter Isolate

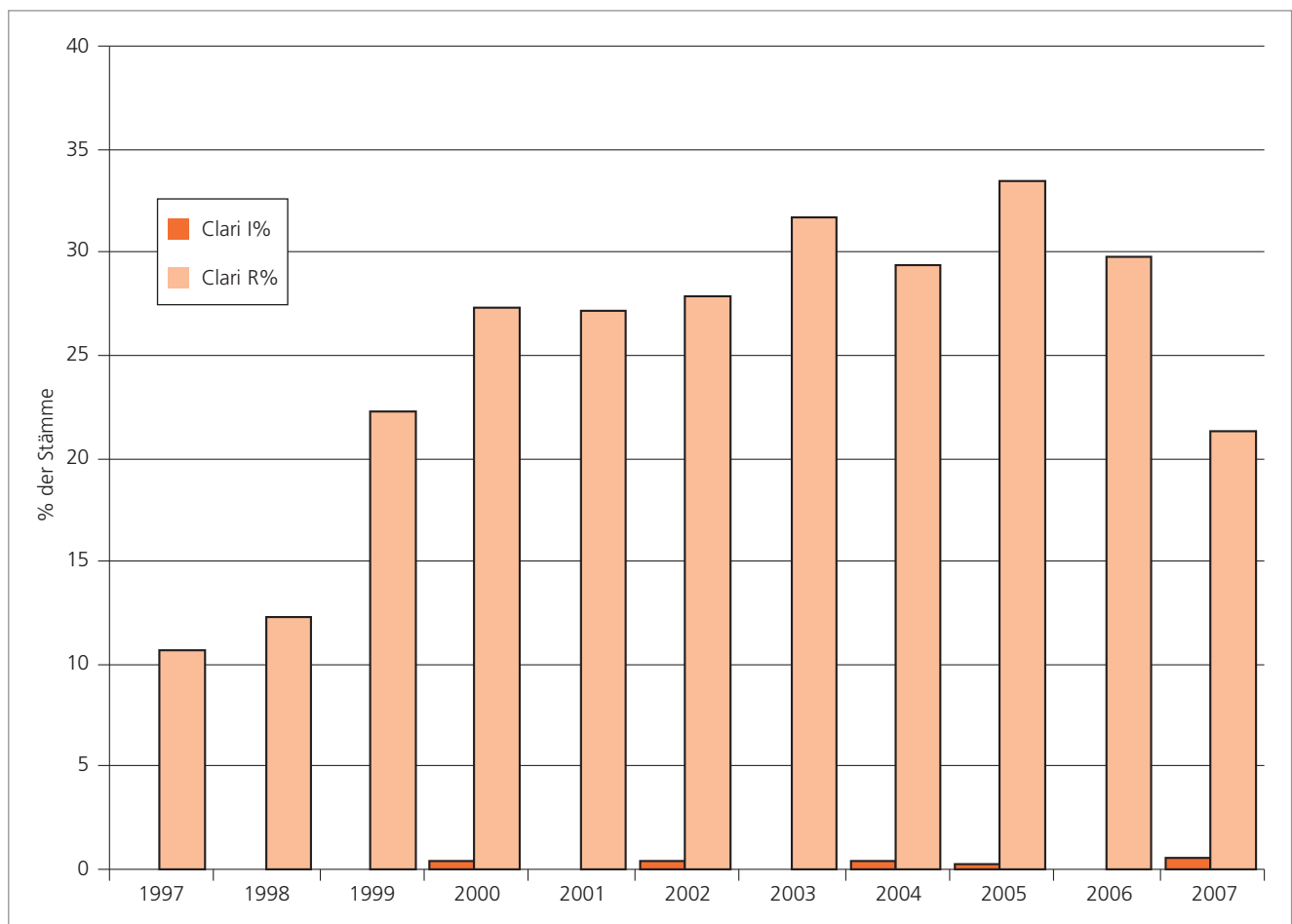


Abb. 4.1.1.2.4: *S.-pneumoniae*-Isolate von Kindern mit verminderter Makrolidempfindlichkeit Clari I%, % Clarithromycin-intermediärer Isolate; Clari R%, % Clarithromycin-resistenter Isolate

Die Serotypverteilung bei Kindern, dargestellt anhand der Daten des Jahres 2006, belegt, dass ca. 60 % der Isolate durch den 7-valenten Konjugatimpfstoff (7v-PnC) erfasst wurden. Häufigster Serotyp war der Serotyp 14 (25,2 %), gefolgt von dem Serotyp 1 (10,1 %) und dem Serotyp 19F (8,4 %) (Tab. 4.1.1.2.3).

Während sich die Rate der Penicillinresistenz bei 7v-PnC-Serotypen und nicht in der Impfung erfassten Serotypen kaum unterschied (Tab. 4.1.1.2.4), lag die Rate der Makrolidresistenz bei 7v-PnC-Serotypen mit 43 % wesentlich höher als bei den nicht in der Impfung enthaltenen Serotypen (11,4 %) (Tab. 4.1.1.2.5)

## Fazit

Bezüglich des Penicillin G zeigte sich im ausgewerteten Zeitraum, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, eine geringe Zunahme der Resistenzrate. Dennoch sind die Werte im europäischen Rahmen weiterhin vergleichsweise niedrig. In Spanien, Frankreich und in einigen Ländern Südosteuropas zeigen oft mehr als 50 % der Isolate eine verminderte Empfindlichkeit gegen Penicillin G. Der rasche Anstieg der Makrolidresistenz konnte in den letzten Jahren bei Erwachsenen gestoppt werden, während bei Kindern ein Rückgang der Resistenzrate auf höherem Niveau zu verzeichnen ist.

▷ M. van der Linden, M. Imöhl, R.R. Reinert  
Reviewer: R. Berner

**Tab. 4.1.1.2.3: Serotypverteilung bei Kindern im Jahr 2006**

Serotyp	7v-PnC-Serotyp	Isolate	
		n	%
4	ja	9	3,1
6B	ja	18	6,3
9V	ja	9	3,1
14	ja	72	25,2
18C	ja	17	5,9
19F	ja	24	8,4
23F	ja	23	8,0
<b>Gesamt</b>		<b>172</b>	<b>60,1</b>
6A	nein	5	1,7
9L	nein	1	0,3
9N	nein	5	1,7
19A	nein	13	4,5
23A	nein	2	0,7
1	nein	29	10,1
3	nein	7	2,4
5	nein	1	0,3
7F	nein	21	7,3
8	nein	2	0,7
10A	nein	8	2,8
11A	nein	1	0,3
15A	nein	4	1,4
15B	nein	2	0,7
15C	nein	3	1,0
22F	nein	1	0,3
24F	nein	5	1,7
33A	nein	2	0,7
35F	nein	2	0,7
<b>Gesamt</b>		<b>114</b>	<b>39,9</b>

**Tab. 4.1.1.2.4: Penicillinresistenz von 7v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen**

Kategorie	7v-PnC-Serotypen		andere Serotypen		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Sensibel	154	89,0	106	93,8	260	90,9
Intermediär	11	6,4	5	4,4	16	5,6
Resistent	8	4,6	2	1,8	10	3,5

**Tab. 4.1.1.2.5: Makrolidresistenz von 7v-PnC-Serotypen und anderen Serotypen**

Kategorie	7v-PnC-Serotypen		andere Serotypen		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Sensibel	98	57,0	101	88,6	199	69,6
Intermediär	0	0	0	0	0	0
Resistent	74	43,0	13	11,4	87	30,4

## 4.1.2 *Staphylococcus* spp.

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

### *Staphylococcus aureus*

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

Abgesehen von Ausbrüchen nosokomialer Infektionen mit *S. aureus* gibt es für Erkrankungen, die durch diesen Erreger verursacht werden, keine Meldepflicht in Deutschland. Dies

trifft auch zu für Methicillin (Oxacillin)-resistente *S. aureus* (MRSA).

Seit dem Auftreten von Infektionen mit MRSA außerhalb der Krankenhäuser ist es wichtig, zumindest zwischen hospital acquired MRSA (haMRSA), community acquired MRSA (caMRSA) und hospital acquired community onset MRSA (hcaMRSA) zu unterscheiden. HcaMRSA können im Krankenhaus erworben werden und erst nach Entlassung als Besiedler oder Infektionserreger in Erscheinung treten. Für sie gelten die gleichen Risikofaktoren wie für haMRSA: längere Krankenhausaufenthalte, Behandlung in Intensivpflegeeinheiten, längere Antibiotikabehandlung, chirurgische Eingriffe, engere Kontakte mit „MRSA-positiven“ Menschen. CaMRSA treten unabhängig von diesen Risikofaktoren auf.

Unter den haMRSA gibt es Stämme mit einer ausgeprägten Ausbreitungsfähigkeit im Krankenhaus, die als epidemische MRSA besonders hervortreten. Epidemische MRSA können durch molekulare Typisierung erkannt und von sporadisch auftretenden Stämmen abgegrenzt werden.

### Trends in der Resistenzentwicklung

#### PEG-Resistenzstudie

Abb. 4.1.2.1 zeigt die prozentualen Anteile von MRSA an *S. aureus* für den Zeitraum 1976–2004. Die MRSA-Rate erhöhte sich zwischen 1990 und 2001 beträchtlich und zwar von <2 % auf >20 %. Im selben Zeitraum stieg auch der Anteil von *S. aureus* mit Resistenz gegenüber Fluorchinolonen (Testsubstanz Ciprofloxacin), Makroliden (Testsubstanz Erythromycin) sowie Clindamycin (Abb. 4.1.2.2). Dem gegenüber ist die Resistenzhäufigkeit gegen Gentamicin in etwa kons-

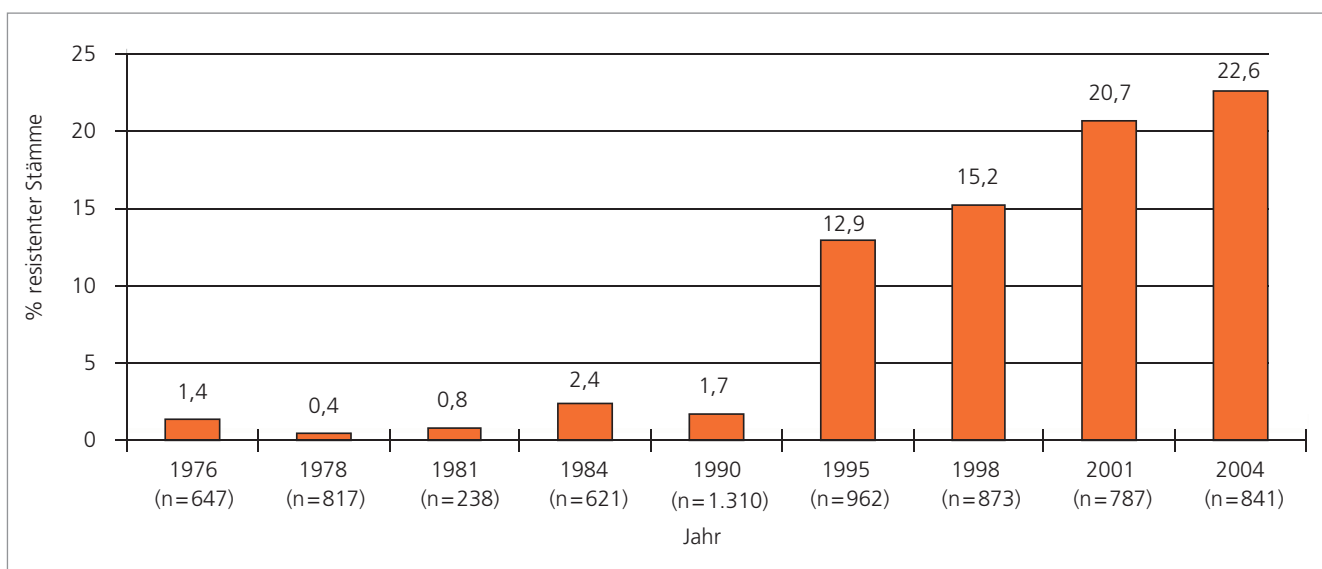


Abb. 4.1.2.1: Prävalenz von MRSA (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

tant geblieben. Allerdings zeigten sich aufgrund der Tatsache, dass MRSA sehr häufig gegenüber weiteren Antibiotika resistent sind, deutliche Unterschiede in den Resistenzraten zwischen MSSA und MRSA. Die Resistenzsituation bei den Glykopeptiden und Linezolid stellte sich unverändert günstig dar.

### GENARS

In dem Zeitraum 2002–2006 wurden 6.000–11.000 Isolate pro Jahr untersucht. Mit 12,7 % lag der Häufigkeitswert für MRSA im Jahr 2004 deutlich unter der im Rahmen der PEG-Resistenzstudie ermittelten Häufigkeit. Im Jahr 2006 betrug der Anteil von MRSA an allen *S. aureus* 20,7 %. Für Ciprofloxacin, Erythromycin und Clindamycin war jeweils ein kontinuierlicher Anstieg der Resistenzrate zu beobachten, während der Anteil der Gentamicin-resistenten Isolate tendenziell leicht rückläufig war (Abb. 4.1.2.3).

### EARSS

In den 17–25 deutschen Laboratorien wurden pro Jahr zwischen 775 und 1.239 Blutkulturisolate untersucht. In dem Zeitraum 1999–2006 nahm die MRSA-Rate um 12 % (von 8 % auf 20 %) zu. Der Anstieg ist mit den Werten vergleichbar, die im Rahmen der PEG-Resistenzstudie ermittelt wurden. Die EARSS-Daten zeigen außerdem, dass die Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Deutschland nicht gleichmäßig verteilt ist, sondern erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Krankenhäusern bestehen.

Mit einer MRSA-Rate von 20 % nahm Deutschland im Jahr 2006 eine mittlere Position im Vergleich der europäischen Länder ein. Dabei war in zahlreichen anderen Ländern ebenfalls ein Trend zu steigenden MRSA-Raten zu beobachten (Abb. 4.1.2.4). In Slowenien und Frankreich gelang offenbar aber eine Umkehr des Trends.

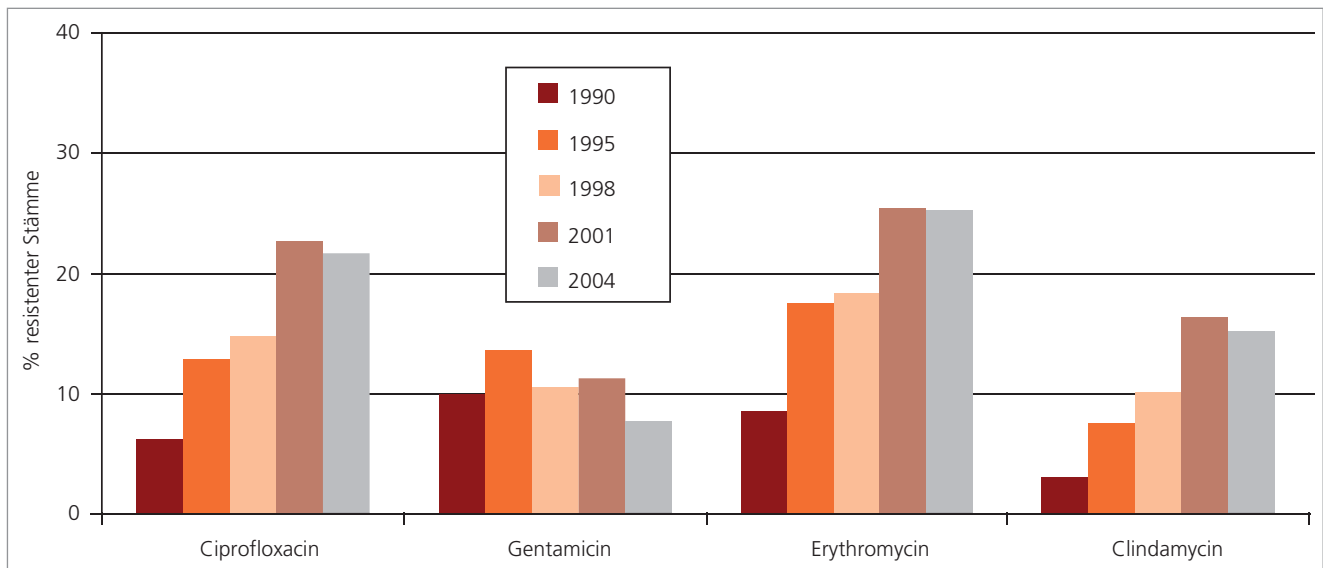


Abb. 4.1.2.2: Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

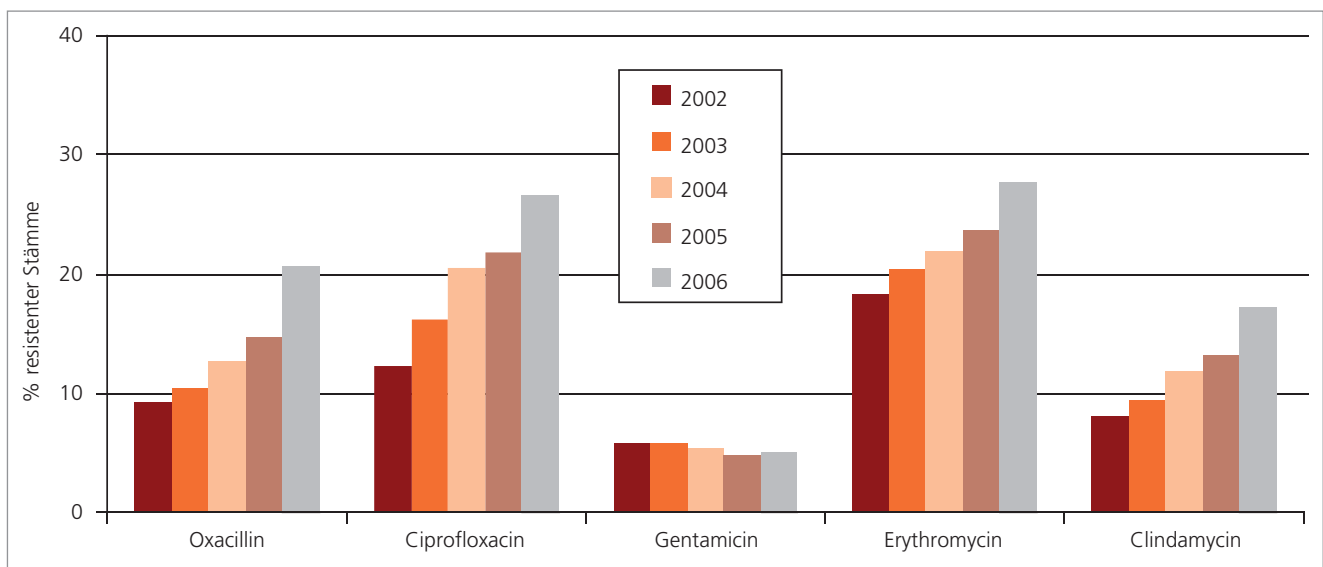


Abb. 4.1.2.3: Resistenzentwicklung bei *S. aureus* (Quelle: GENARS)

**SARI**

Die Zahl der am Projekt beteiligten Intensivstationen nahm von 16 im Jahr 2000 auf 41 im Jahr 2007 zu. Die Zahl der

Isolate stieg in diesem Zeitraum von ca. 1.000 auf über 4.000. Vor diesem Hintergrund streute die mittlere MRSA-Rate in den Zentren, die ihre Empfindlichkeitsprüfungen unter

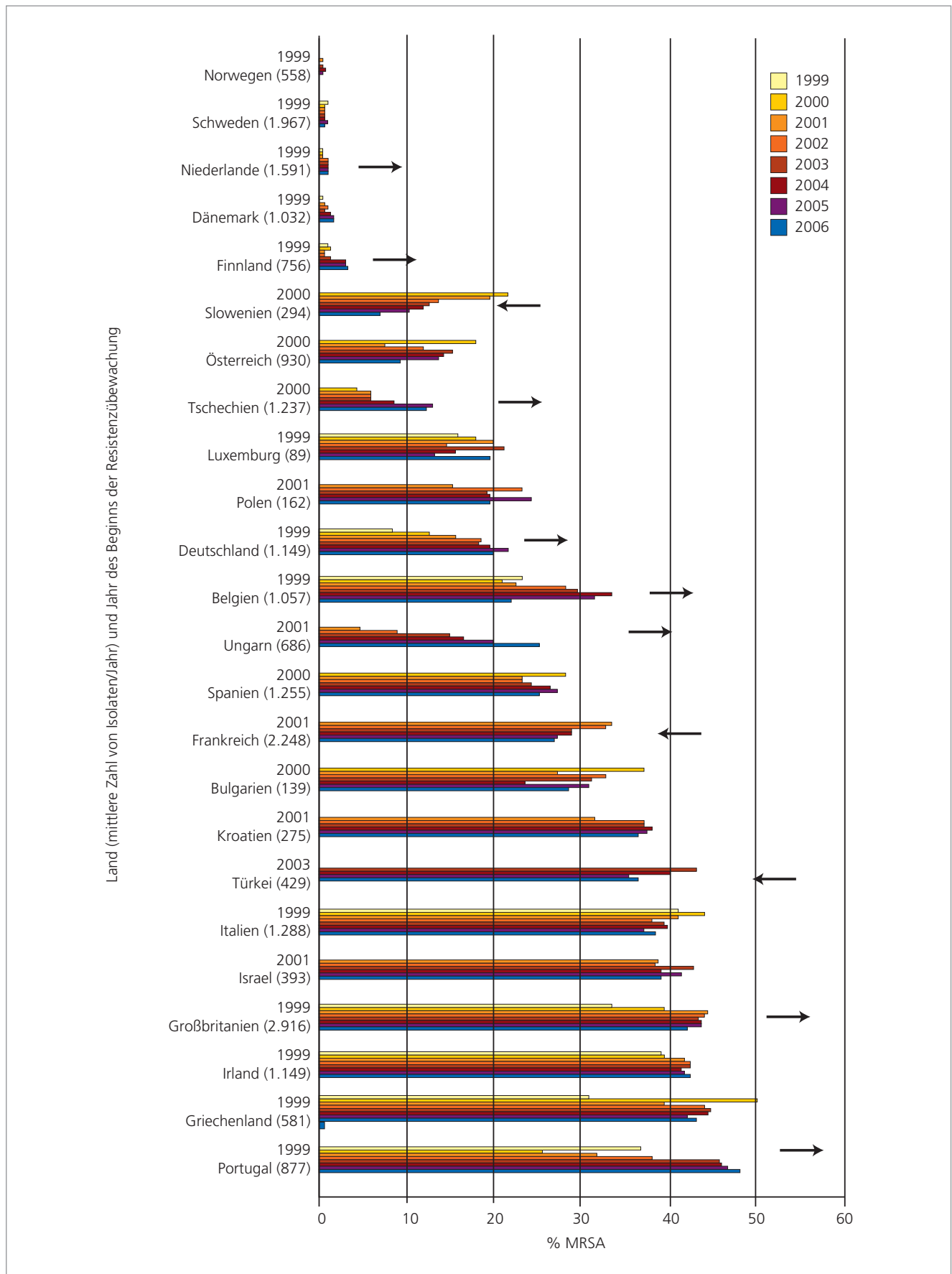


Abb. 4.1.2.4: MRSA an *S. aureus* aus Blutkulturen (nur Länder mit >100 getesteten Stämmen) (Quelle: EARSS)  
Die Pfeile geben den Trend an.

Verwendung der CLSI-Methodik durchführten (C-Zentren), zwischen 17,2 % und 38,2 % und in den Zentren, bei denen die DIN-Methode zur Anwendung kam (D-Zentren), zwischen 13,2 % und 24,2 %. Im letzten Untersuchungsjahr (2007) lag die Rate bei 22,4 % (C-Zentren) bzw. 18,8 % (D-Zentren). Die Resistenzhäufigkeit gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin/Ofloxacin) im Jahr 2007 wird mit 26,5 % (C-Zentren) bzw. 32 % (D-Zentren) angegeben.

### Daten des Nationalen Referenzzentrums für Staphylokokken

#### Verbreitung von haMRSA

Abb. 4.1.2.5 zeigt die geographische Verteilung des Auftretens epidemischer MRSA in Krankenhäusern, die im Jahr 2006 zur molekularen Typisierung an das Referenzlabor eingesendet wurden. MRSA der klonalen Linien ST22 (Barnim-Epidemiestamm) und ST45 (Berliner Epidemiestamm) sind vor allem in der Nordhälfte des Bundesgebietes verbreitet. Die MRSA der Gruppe „Rhein-Hessen“ (ST5/ST225) waren früher vor allem im Westen und Südwesten der Republik verbreitet, werden jetzt aber im gesamten Bundesgebiet nachgewiesen.

Die Häufigkeit des Auftretens von Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotika bei MRSA aus Krankenhausinfektionen zeigt Tab. 4.1.2.1. Niedrige Werte finden sich u. a. für Tetracyclin, Rifampicin, Fosfomycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Vancomycin und Linezolid. Über das Auftreten eines Linezolid-resistenten MRSA in Deutschland wurde erstmalig im Sommer 2006 berichtet.

Die Verbreitung epidemischer MRSA in den Jahren 1994–2006 zeigt Tab. 4.1.2.2. Die zu Beginn der 1990er Jah-

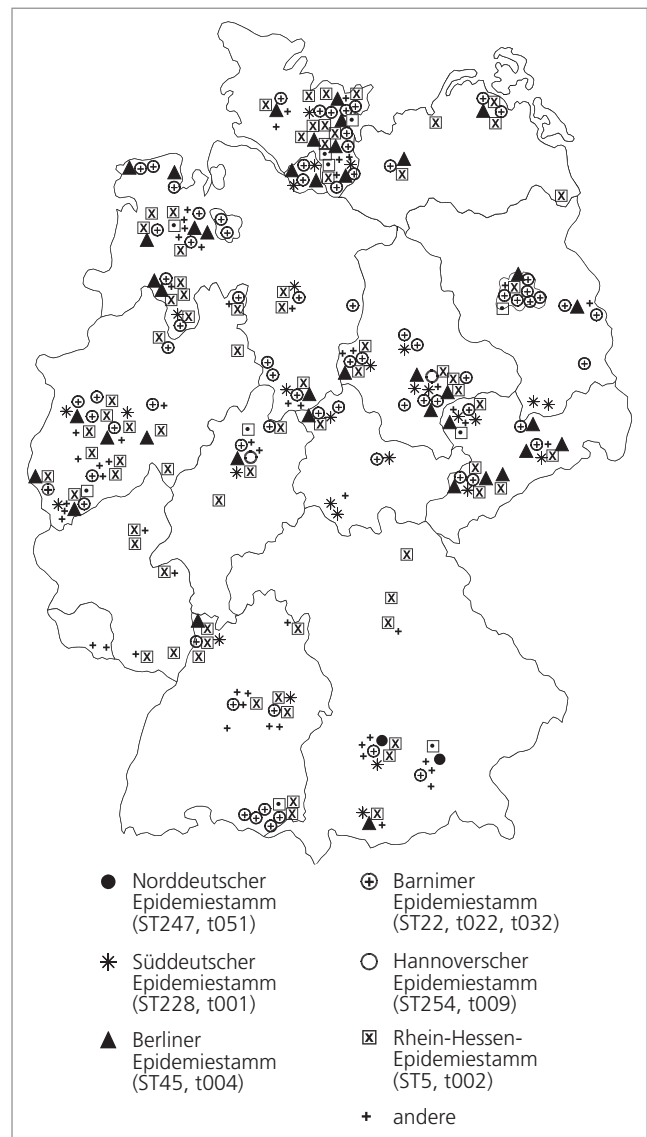


Abb. 4.1.2.5: Geographische Verbreitung klonaler Linien von haMRSA (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken, Daten von 2006)

**Tab. 4.1.2.1: Prozentuale Häufigkeit der Resistenz gegenüber weiteren Antibiotika bei MRSA aus Krankenhausinfektionen (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken)**

Antibiotikum	2000 (n=3.091)	2002 (n=2.238)	2003 (n=2.234)	2004 (n=3.071)	2005 (n=2.610)	2006 (n=2.196)
Ciprofloxacin	95,3	97,2	96,4	93,8	93,7	93,8
Erythromycin	72,8	72,3	71,2	71,7	70,9	72,5
Clindamycin	64,3	67,7	67,8	66,4	66,1	65,4
Gentamicin	41,3	24,0	23,5	16,9	11,8	13,3
Tetracyclin	9,2	4,6	5,4	6,2	6,4	7,4
Cotrimoxazol*	9,7	3,6	3,4	3,6	2,8	3,1
Rifampicin	4,1	1,9	2,6	2,0	1,7	2,5
Fusidinsäure	3,4	2,4	3,3	4,6	4,8	6,4
Mupirocin	2,6	1,7	1,3	2,9	1,4	2,6
Quinupristin/Dalfopristin	0,8	0,05	0	0	0	0
Vancomycin	0	0	0	0	0	0
Teicoplanin	0	0	0,2	0,1	0	0
Linezolid	0	0	0	0	0	0,04
Fosfomycin	2,8	2,7	2,4	4,1	1,2	3,3

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

**Tab. 4.1.2.2: Dynamik der Verbreitung epidemischer MRSA (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken)**

Gruppierung entsprechend der molekularen Typisierung	Resistenzphänotyp	Häufigkeit des Auftretens von Epidemiestämmen in unterschiedlichen Krankenhäusern (Ausbrüche und sporadische Infektionen) (in %)							
		1994 (n=121)	1996 (n=140)	1998 (n=337)	2000 (n=567)	2002 (n=747)	2004 (n=430)	2005 (n=430)	2006 (n=341)
t051 / ST247 Norddeutscher Epidemiestamm	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, OTE, SXT, RAM, CIP	22,0	17,0	13,0	1,3	0,4	0,1	0,2	0,1
t001 / ST228 Süddeutscher Epidemiestamm	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP, (GEN), (OTE)	16,0	34,0	29,0	36,8	15,2	11,8	6,2	6,4
t009 / ST254 Hannoverscher Epidemiestamm	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, SXT, CIP	32,0	16,0	15,0	3,5	0,7	0,3	0,6	0,5
t002 / ST05 t003 / ST225 Rhein-Hessen-Epidemiestamm	PEN, OXA, ERY, CLI, CHL, CIP	5,0	1,0	–	–	23,3	26,5	28,8	33,0
t037 / ST239 Wiener Epidemiestamm	PEN, OXA, GEN, ERY, CLI, SXT, CIP, OTE, (FUS)	4,0	1,0	1,0	0,1	0,2	0,04	–	1,2
t004, t038, t0665 / ST45 Berliner Epidemiestamm	PEN, OXA, CIP, (GEN, ERY, SXT)	11,0	22,0	26,0	26,7	18,2	10,2	8,6	9,0
t022, t032 / ST22 Barnim-Epidemiestamm	PEN, OXA, ERY, CLI, CIP	–	–	9,0	19,8	28,0	35,3	40,6	38,8
t036 / ST36	PEN, OXA, (ERY, CLI)	1,0	–	2,0	1,5	0,7	0,3	0,3	0,6
Andere	variabel	10,0	8,0	5,0	10,3	13,3	15,5	14,7	10,0
Anzahl der Krankenhäuser mit Epidemiestämmen		98	130	241	309	333	197	194	178

PEN, Penicillin; OXA, Oxacillin; GEN, Gentamicin; ERY, Erythromycin; CLI, Clindamycin; OTE, Oxytetracyclin; SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol); RAM, Rifampicin; CIP, Ciprofloxacin; CHL, Chloramphenicol; FUS, Fusidinsäure

re noch weite Verbreitung der klonalen Linien ST239, ST247 und ST254 mit einem breiten Resistenzphänotyp ging bereits seit dem Jahr 2000 deutlich zurück. Die Verbreitung des Berliner Epidemiestammes (ST45) erreichte Ende der 1990er Jahre den Höhepunkt und ging ab 2002 zurück. Es gibt bis 2005 eine anhaltende Zunahme der Verbreitung des Barnim-MRSA (ST22) und des Rhein-Hessen-MRSA (ST5/ST225).

### Verbreitung von caMRSA

Von den 2.497 im Jahr 2005 zur Typisierung eingesandten MRSA waren 38 (1,5 %) PVL-positiv und zeigten die Typisierungsmerkmale von caMRSA; 2006 waren es 63 Isolate unter 2.212 Einsendungen (2,8 %). Die Mehrzahl der Isolate (80 von 114 Isolaten, 70,2 %) gehörte zur klonalen Linie ST80 (überwiegend *spa*-Typ t044). Besonderer Aufmerksamkeit bedür-

fen caMRSA der klonalen Linie ST8 (t008), die in den U.S.A. (dort bezeichnet als MRSA „USA300“) als Verursacher von tiefgehenden Haut-Weichgewebe-Infektionen weit verbreitet sind. Im NRZ wurden bisher 18 caMRSA ST8 identifiziert. In 6 von 18 Fällen war ein Zusammenhang mit Bürgern der U.S.A. gegeben.

CaMRSA sind zumeist weniger häufig gegen Antibiotika anderer Substanzgruppen resistent als haMRSA. Der in Europa verbreitete caMRSA ST80 ist außer gegen  $\beta$ -Lactame meist gegen Tetracyclin und Fusidinsäure resistent. Alle Isolate von caMRSA ST8 („USA300“) sind resistent gegen  $\beta$ -Lactame und Erythromycin. Bei 40–50 % dieser Isolate liegt inzwischen auch eine Resistenz gegen Fluorchinolone vor.



## Andere *Staphylococcus* spp.

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

## Trends in der Resistenzentwicklung

### PEG-Resistenzstudie

In dem Zeitraum 1995–2004 wurden pro Jahr ca. 500–600 *S.-epidermidis*-Isolate getestet. Der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten Isolaten bezogen auf alle *S. epidermidis* (MRSE) nahm von 60,2 % auf 74,5 % zu. Zeitgleich stieg die Resistenz gegen Ciprofloxacin (von 55,3 % auf 70,1 %), Erythromycin (von 46,7 % auf 61,8 %) sowie Clindamycin (von 34,8 % auf 47,8 %), während beim Gentamicin zunächst ein Rückgang der Resistenzrate von 52,6 % im Jahr 1995 auf 39,7 % im Jahr 2001 und anschließend ein leichter Anstieg auf 44,2 % im Jahr 2004 zu beobachten war. Der Anteil der Isolate mit Resistenz gegen Vancomycin oder Linezolid lag im Jahr 2004 jeweils unter 0,5 %.

Von den im Jahr 2004 untersuchten *S.-haemolyticus*-Isolaten (n=93) wurden 80,6 % als Methicillin (Oxacillin)-resistent (MRSH) bewertet. Die Rate von Isolaten mit Resistenz gegenüber Ciprofloxacin, Erythromycin, Clindamycin oder Gentamicin betrug 76,3 %, 93,5 %, 44,1 % bzw. 39,8 %.

### GENARS

Der Anteil von Methicillin (Oxacillin)-resistenten Isolaten an *S. epidermidis* bzw. *S. haemolyticus* zeigte in dem Zeitraum

2002–2006 keine wesentlichen Veränderungen. Bei den übrigen Antibiotika war die Resistenzsituation gleichfalls nahezu unverändert. Tab. 4.1.2.3 zeigt die prozentualen Anteile für das Jahr 2006.

## Fazit

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

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

▷ W. Witte

Reviewer: M. Kresken

1. Robert Koch Institut. MRSA: Sekundäre Linezolidresistenz bei einem Patienten mit Beatmungspneumonie. Epidemiol Bull. 2008; Nr. 29:73–4.
2. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergence department. N Engl J Med. 2006; 355:666–74.

**Tab. 4.1.2.3: Prozentuale Häufigkeit der Resistenz gegen Antibiotika bei Isolaten von *S. epidermidis* und *S. haemolyticus* (Quelle: GENARS, Daten von 2006)**

Antibiotika	<i>S. epidermidis</i> (n)	<i>S. haemolyticus</i> (n)
Penicillin G	88,2 (4.438)	89,7 (639)
Oxacillin	71,4 (4.455)	83,5 (641)
Ciprofloxacin	58,7 (4.207)	80,5 (590)
Erythromycin	70,2 (3.756)	88,2 (498)
Clindamycin	46,9 (4.454)	46,9 (639)
Gentamicin	37,8 (4.460)	66,0 (642)
Doxycyclin	6,9 (2.461)	3,0 (301)
Cotrimoxazol*	24,7 (2.466)	32,7 (300)
Rifampicin	7,2 (4.448)	3,8 (638)
Fusidinsäure	27,0 (1.993)	25,5 (341)
Mupirocin	19,7 (1.749)	5,8 (155)
Vancomycin	0 (4.450)	0,3 (639)
Teicoplanin	0,5 (4.458)	3,0 (640)
Linezolid	0,1 (4.452)	0,3 (638)
Fosfomycin	21,6 (4.444)	77,1 (638)

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

### 4.1.3 *Enterococcus* spp.

Die Gram-positiven Enterokokken sind Teil der normalen Darmflora von Mensch und Tier und wurden bisher oft als bedingt pathogene Bakterien eingestuft. Trotzdem rangieren sie auf Platz 2 oder 3 der durch Bakterien verursachten nosokomialen Infektionen. Von den derzeit über 35 identifizierten Enterokokkenspezies haben *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* die größte klinische Bedeutung erlangt: *E. faecalis* ist verantwortlich für 80–95 %, *E. faecium* für 5–20 % der durch Enterokokken verursachten Infektionen (und Besiedlungen). In einzelnen Kliniken kann der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* noch höher sein (es wurden bis zu 40 % berichtet). Andere Enterokokkenspezies spielen eine eher untergeordnete Rolle. Die Häufigkeit des Auftretens der beiden wichtigsten Enterokokkenarten ist vom jeweiligen Krankenhaus und seinen Abteilungen, dem damit im Zusammenhang stehenden Patientengut (immer mehr ältere und/oder immunsupprimierte Patienten sind vorrangig betroffen) sowie von dem auf der jeweiligen Station vorherrschenden Antibiotikaselektionsdruck abhängig. Außerdem hat die Einhaltung der hygienischen Maßnahmen im Falle des Auftretens multiresistenter Stämme (z. B. Vancomycin-resistenter Enterokokken, VRE, vor allem der Spezies *E. faecium*) einen Einfluss auf die Häufigkeit des Vorkommens der beiden Spezies. Zudem wird seit Mitte 2003 verstärkt die Verbreitung epidemischer, Virulenzmarker-tragender *E.-faecium*-Stämme (oft mit *vanA*- oder *vanB*-bedingter Glykopeptidresistenz, aber auch Vancomycin-sensibler Isolate) in deutschen Krankenhäusern beobachtet. Dies kann ebenfalls die Häufigkeitsverteilung der beiden Enterokokkenspezies in bestimmten klinischen Bereichen noch weiter in Richtung *E. faecium* verschieben. So stellte die PEG in ihren Antibiotikaresistenzstudien fest, dass der Anteil der *E.-faecium*-Stämme (im Vergleich zu den *E.-faecalis*-Stämmen) wie folgt angestiegen war: 9,3 % in 1998, 15,7 % in 2001 und 24,4 % in 2004. Zu den wichtigsten durch Enterokokken (vor allem *E. faecalis*) verursachten Infektionen, die oft polymikrobiell sind, zählen Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen (insbesondere im Abdominalbereich) und Bakteriämien, einschließlich Endokarditis und (Neugeborenen-)Sepsis.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Enterokokken besitzen natürliche (intrinsische) Antibiotikaresistenzen gegen alle Cephalosporine, semisynthetische Penicilline (z. B. Oxacillin), Monobactame, Aminoglykoside (Low-level-Resistenz), Lincosamide (zumeist), Polymyxine, Streptogramine (z. B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecalis*) und einzelne Spezies gegen Vancomycin (Low-level-Resistenz bei *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*). Zusätzlich können Ente-

rokokken über folgende erworbene Resistenzen verfügen: Ampicillin (insbesondere *E. faecium*), Makrolide, Tetracycline, Aminoglykoside (High-level-Resistenz), Chloramphenicol, Fluorchinolone, Glykopeptide (insbesondere *E. faecium*: vor allem des *VanA*-, daneben des *VanB*-Typs), Streptogramine (z. B. Quinupristin/Dalfopristin bei *E. faecium*) und Oxazolidinone (Linezolid). Insbesondere das in vielen Kliniken verschiedener europäischer Länder seit 2003/2004 beobachtete häufigere Vorkommen von VRE und das Auftreten von Ausbrüchen von Infektionen (und Besiedlungen) mit diesen multiresistenten Erregern rücken in den Vordergrund des Interesses. Dabei war und ist *E. faecium* als das Reservoir der *vanA*- bzw. *vanB*-bedingten Glykopeptidresistenz anzusehen. In einigen deutschen Kliniken (insbesondere im südwestdeutschen Raum) kam es in 2004/2005 zu einem gehäuften Auftreten und zu Ausbrüchen mit Ampicillin-/Vancomycin-resistenten *E. faecium* des *VanA*- und *VanB*-Typs, die mittels MLST dem klonalen Komplex CC-17 zugeordnet werden konnten. *E.-faecium*-Isolate des CC-17 sind krankenhausedaptiert und teilweise mit Virulenzfaktoren versehen (*esp* und/oder *hyl*, die das Enterococcal surface protein bzw. die Hyaluronidase kodieren). Sie zeichnen sich durch eine verbesserte Ausbreitung im Hospitalmilieu und durch signifikant häufigere Ampicillin- und Fluorchinolonresistenz aus. Außerdem können sie Glykopeptidresistenz-Determinanten tragen, vorrangig das *vanA*- bzw. in den letzten Jahren zunehmend das *vanB*-Gencluster. Diese Isolate sind zur klonalen Verbreitung zwischen Kliniken befähigt (auch in unterschiedlichen Bundesländern, z. B. nach Patientenverlegung). Daneben können – bedingt durch horizontalen Gentransfer des *vanA*- bzw. *vanB*-Genclusters – innerhalb eines Klinikums auch verschiedene Klone dieser multiresistenten *E.-faecium*-Stämme existieren.

#### PEG-Resistenzstudie

Die Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zeigten, dass die Resistenzhäufigkeit bei Enterokokken gegen einige Antibiotika in den vergangenen knapp 20 Jahren angestiegen ist. Dies betraf bei *E. faecalis* insbesondere Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin mit recht hohen Resistenzraten, während die Resistenz gegen Doxycyclin auf etwa gleichbleibend hohem Niveau verblieb. Die Rate der Stämme mit Gentamicin- oder Streptomycin-Hochresistenz betrug bei *E. faecalis* in 2004 jeweils ca. 20 %. Jedoch traten im Beobachtungszeitraum kaum Ampicillin- oder Glykopeptid-resistente Isolate auf (Abb. 4.1.3.1). Bei *E. faecium* hingegen kam es zu einem enormen Anstieg der Ampicillinresistenzrate zwischen 1995 (48,7 %) und 2004 (89,1 %), die begleitet war von einer Zunahme der Vancomycinresistenzrate in diesem Zeitraum (von 3,8 % auf 13,5 %). Das häufigere Auftreten von VRE ist offensichtlich mit der Verbreitung der oben beschriebenen Ampicillin-resistenten CC-17 *E.-faecium*-Stämme ab Mitte 2003 verbunden, die

zusätzlich Glykopeptidresistenz-Determinanten (*vanA*- bzw. *vanB*-Gencluster) tragen können. Die Resistenzhäufigkeit bei *E. faecium* gegen Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin nahm auf hohem Niveau ebenfalls weiter zu, wohingegen die Häufigkeit der Doxycyclinresistenz stark rückläufig war (von 59,0 % und 60,3 % in 1990 bzw. 1995 auf 14,5 % in 2004). Trotz offensichtlich vermehrtem klinischen Einsatz von Linezolid waren Linezolid-resistente Enterokokken in 2004 selten. Nachdem zunächst 1,6 % der *E.-faecium*- und 0,3 %, der *E.-faecalis*-Isolate als Linezolid-resistent bewertet wurden, konnte die Resistenz in der Nachtestung nur bei einem *E.-faecium*-Stamm bestätigt werden.

### GENARS

Die Ergebnisse von GENARS zeigten für Enterokokken bei vergleichbaren Antibiotika ähnliche Resistenzrends wie die PEG-Resistenzstudie, wenngleich sich die GENARS-Daten auf einen kürzeren Beobachtungszeitraum (2002 bis 2006) bezo-

gen und damit zwangsläufig keine gravierenden Situationsänderungen zu erwarten waren (Abb. 4.1.3.2). Außerdem war die Gruppe der GENARS-Teilnehmer im Erfassungszeitraum nicht konstant, so dass entsprechende Trends in der Resistenzentwicklung nur bedingt aussagekräftig sind. Eindeutig war jedoch bei *E. faecium* ein weiterer Anstieg der Resistenzhäufigkeit gegen Ampicillin, Glykopeptide (in 2006: Vancomycin 16,7 %, Teicoplanin 9,3 %) sowie Erythromycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Quinupristin/Dalfopristin festzustellen, wohingegen die Resistenzhäufigkeit gegen Tetracyclin und Rifampicin rückgängig war. *E. faecalis* zeigte auch in den GENARS-Daten sehr niedrige Resistenzraten – von  $\leq 1,3$  % für Ampicillin sowie  $< 1$  % für Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid – während für die Tetracycline und Erythromycin gleichbleibend hohe Raten beobachtet wurden. Weiterhin waren bei *E. faecalis* ein deutlicher Anstieg der Resistenzhäufigkeit gegen Chinolone und eine Abnahme der Resistenzhäufigkeit gegen Rifampicin festzustellen. Beide Spezies zeigten gegen

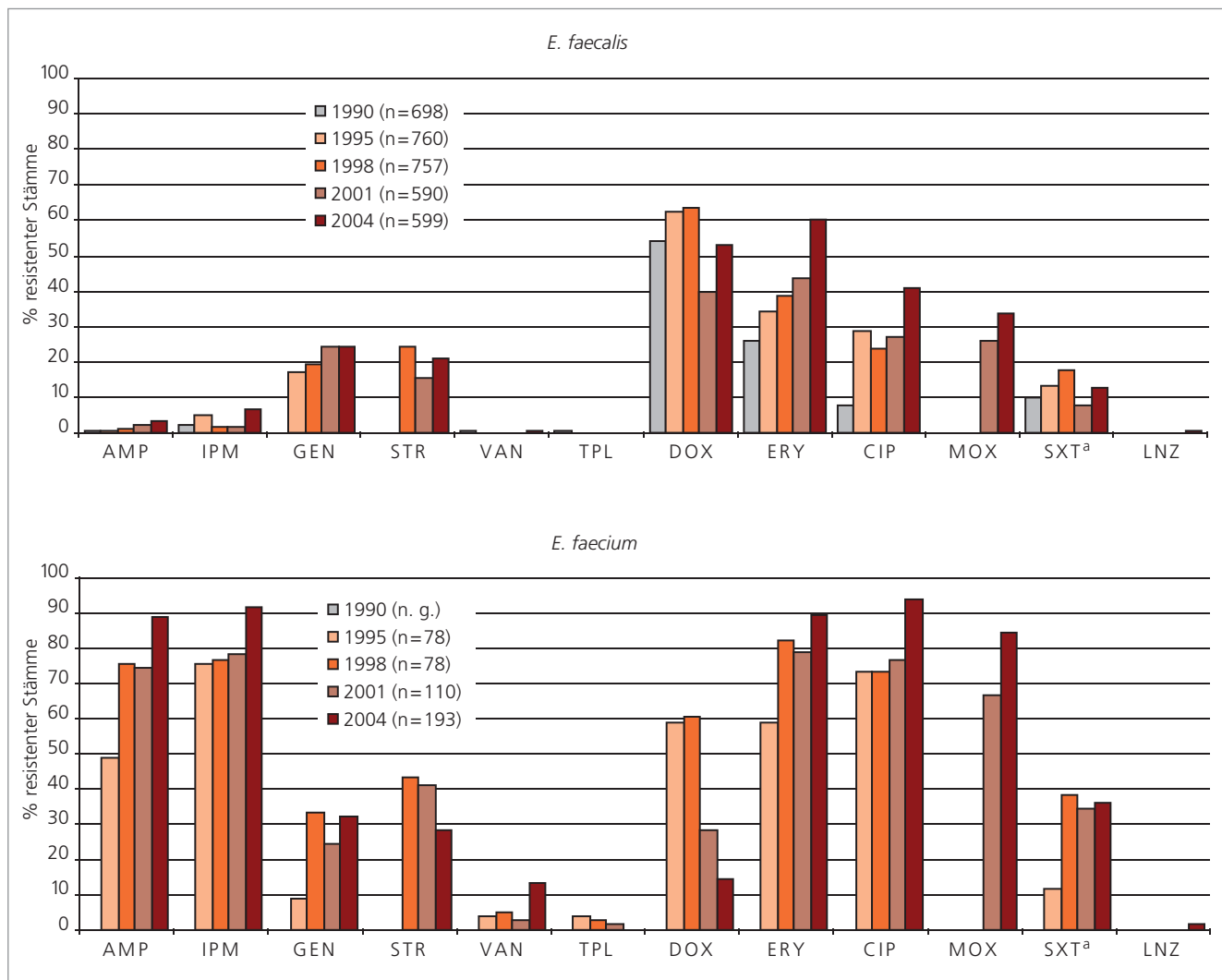


Abb. 4.1.3.1: Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E. faecium*-Isolaten aus deutschen Krankenhäusern gegen ausgewählte Antibiotika (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

n. g., nicht getestet

<sup>a</sup>Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wurde nur zu epidemiologischen Zwecken getestet.

das Ketolidantibiotikum Telithromycin deutlich geringere (und rückläufige) Resistenzraten als gegen das ältere und mit den Ketoliden verwandte Makrolid Erythromycin. Die Testung auf Aminoglykosid-Hochresistenz wurde in GENARS-Zentren nur teilweise durchgeführt.

**SARI**

Die Ergebnisse des SARI-Projektes verdeutlichen die bakteriellen Resistenzhäufigkeiten auf Intensivstationen und weisen ebenfalls einen hohen Anteil Ampicillin-resistenter Stämme bei *E. faecium* (im Gegensatz zu *E. faecalis*) aus. Etwas überraschend sind die im Vergleich zu den PEG- oder GENARS-Daten relativ moderaten Resistenzhäufigkeiten von *E. faecium* gegen Glykopeptide, obwohl es sich hier um Resistenzdaten

von Intensivstationen handelt, wo ein vergleichsweise hoher Selektionsdruck durch Antibiotika (inklusive durch Glykopeptide) ausgeübt wird. Allerdings kann dies mit der Auswahl der bei SARI beteiligten Intensivstationen zusammenhängen (ggf. höherer Anteil von Intensivstationen mit niedrigeren VRE-Häufigkeiten). Bei beiden Enterokokkenspezies war eine hohe Anteil von Stämmen mit Resistenz gegen Chinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin) festzustellen, der bei *E. faecium* während des Beobachtungszeitraums noch anstieg. Eine Zunahme Quinupristin/Dalfopristin-resistenter *E. faecium* (25,7 % in 2007!) wurde ebenfalls beobachtet. Als Linezolid-resistent wurden 3,2 % der *E.-faecium*-Isolate in 2005, aber nur 0,7 % in 2007 bewertet (Abb. 4.1.3.3).

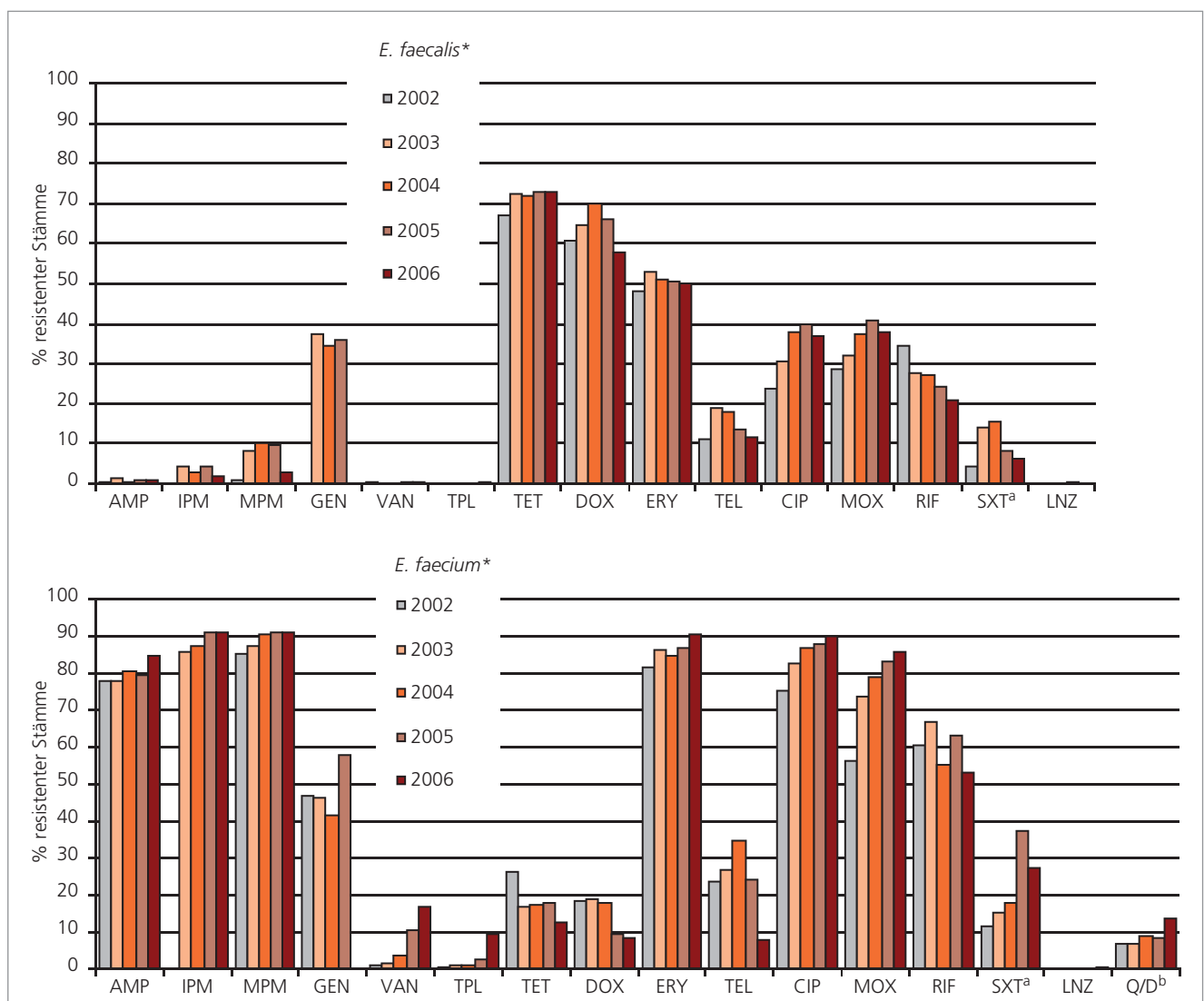


Abbildung 4.1.3.2: Resistenzhäufigkeiten bei *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten aus deutschen Krankenhäusern gegen ausgewählte Antibiotika (Quelle: GENARS)

\*Eine Angabe zur Zahl der getesteten Isolate ist schwer möglich, da in jedem Jahr eine unterschiedliche Zahl von Isolaten gegen die jeweiligen Antibiotika getestet wurde. Jedoch wurden von *E. faecalis* und *E. faecium* mindestens 362 bzw. 170 und höchstens 3.207 bzw. 1.673 Isolate in die Analyse einbezogen (Ausnahme: Gentamicin-Hochresistenz bei *E. faecium* in 2002: 15 Isolate). Genauere Angaben sind in den GENARS-Originaldaten enthalten.

<sup>a</sup>SXT, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) wurde nur zu epidemiologischen Zwecken getestet.

<sup>b</sup>Q/D bei *E. faecalis* nicht getestet, da natürliche Resistenz bei dieser Spezies vorliegt.

**EARSS**

In diesem europäischen Überwachungsprogramm werden seit 1999 die therapeutisch relevanten Resistenzen von invasiven *E.-faecalis*- und *E.-faecium*-Isolaten gegen Aminopenicilline (Ampicillin), Aminoglykoside (Gentamicin-Hochresistenz) und Glykopeptide (Vancomycin) aus Kliniken der beteiligten Länder erfasst. In deutschen Krankenhäusern war zwischen 1999 und 2006 bei *E. faecium* eine deutliche Zunahme der Ampicillinresistenz zu beobachten. In 2005 und 2006 zeigten 96 % bzw. 94 % der Isolate eine Resistenz gegen dieses Antibiotikum, wohingegen es bei *E. faecalis* jeweils nur 3 % der Isolate waren. Eine Gentamicin-Hochresistenz wurde in 2006 bei *E. faecalis* mit 28 % Häufigkeit gefunden. In den Jahren zuvor lag dieser Wert zwischen 31 % und 47 %. In 2006 waren bei *E. faecium* 37 % der Isolate Gentamicin-hochresistent. Im übrigen Beobachtungszeitraum lag die Resistenzrate zwischen 43 % und 68 %. Das Reservoir der Glykopeptidresistenz (Vancomycin) ist nach wie vor in *E. faecium* (Anstieg der

Resistenzhäufigkeit seit 2002, in 2004 und 2005 bereits 11 % bzw. 10 %, in 2006 8 %). Bei *E. faecalis* lagen die Resistenzraten für Vancomycin zwischen 1999 und 2006 jeweils unter 1 % (Tab. 4.1.3.1). Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens und der Verbreitung von VRE nehmen die deutschen Kliniken im europäischen Vergleich (noch) einen mittleren Platz ein (Abb. 4.1.3.4).

**Sonstige Daten**

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

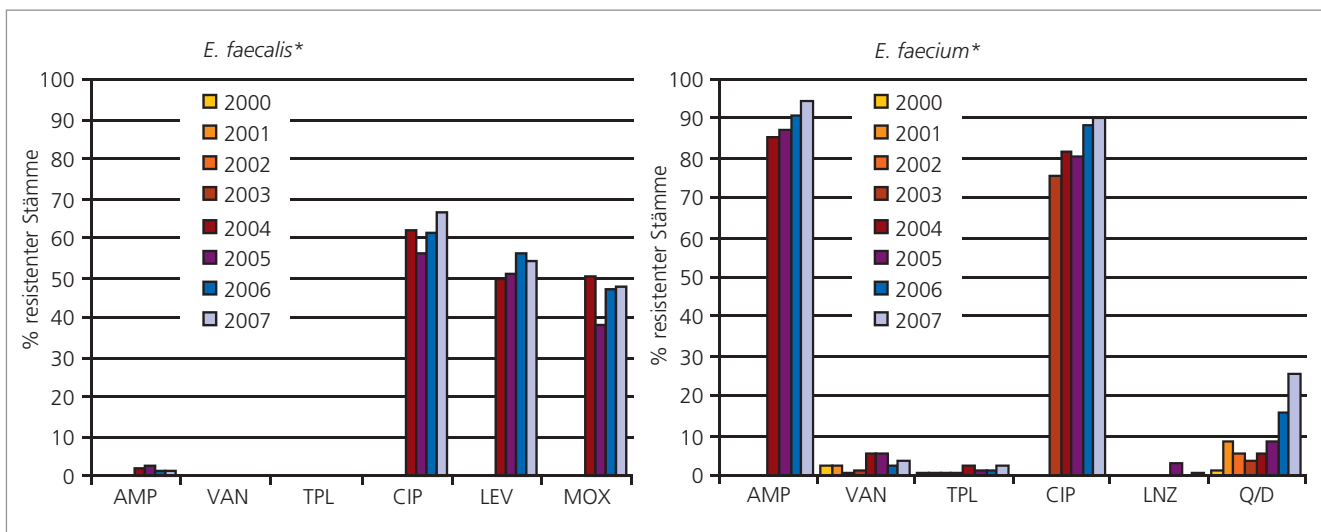


Abb. 4.1.3.3: Resistenzhäufigkeiten von *E.-faecalis*- und *E. faecium*-Isolaten aus Intensivstationen deutscher Kliniken gegen ausgewählte Antibiotika (Quelle: SARI)  
 \*Eine Angabe zur Zahl der getesteten Isolate ist schwer möglich, da in jedem Jahr eine unterschiedliche Zahl von Isolaten gegen die jeweiligen Antibiotika getestet wurde. Jedoch wurden von *E. faecalis* und *E. faecium* mindestens 206 bzw. 49 und höchstens 1.550 bzw. 206 Isolate in die Analyse einbezogen. Genauere Angaben sind in den SARI-Originaldaten enthalten.

Tab. 4.1.3.1: Prozentuale Resistenzhäufigkeiten von <i>E.-faecalis</i> - und <i>E.-fecium</i> -Isolaten aus deutschen Kliniken (Quelle: EARSS)									
Spezies	Resistenz gegen	1999 (1/44) <sup>a</sup>	2000 (1/28)	2001 (20/294)	2002 (14/90)	2003 (17/347)	2004 (22/607)	2005 (17/569)	2006 (15/250)
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicilline	<1	<1	8	10	7	7	3	3
	Aminoglykoside <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	31	42	47	42	34	28
	Glykopeptide	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>E. faecium</i>	Aminopenicilline	40	50	79	80	78	93	96	94
	Aminoglykoside <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	43	68	47	61	52	37
	Glykopeptide	<1	<1	1	4	3	11	10	8

<sup>a</sup>Anzahl der beteiligten Laboratorien/Anzahl der Enterokokken-Isolate; <sup>b</sup>Gentamicin-Hochresistenz; <sup>c</sup>keine Angabe

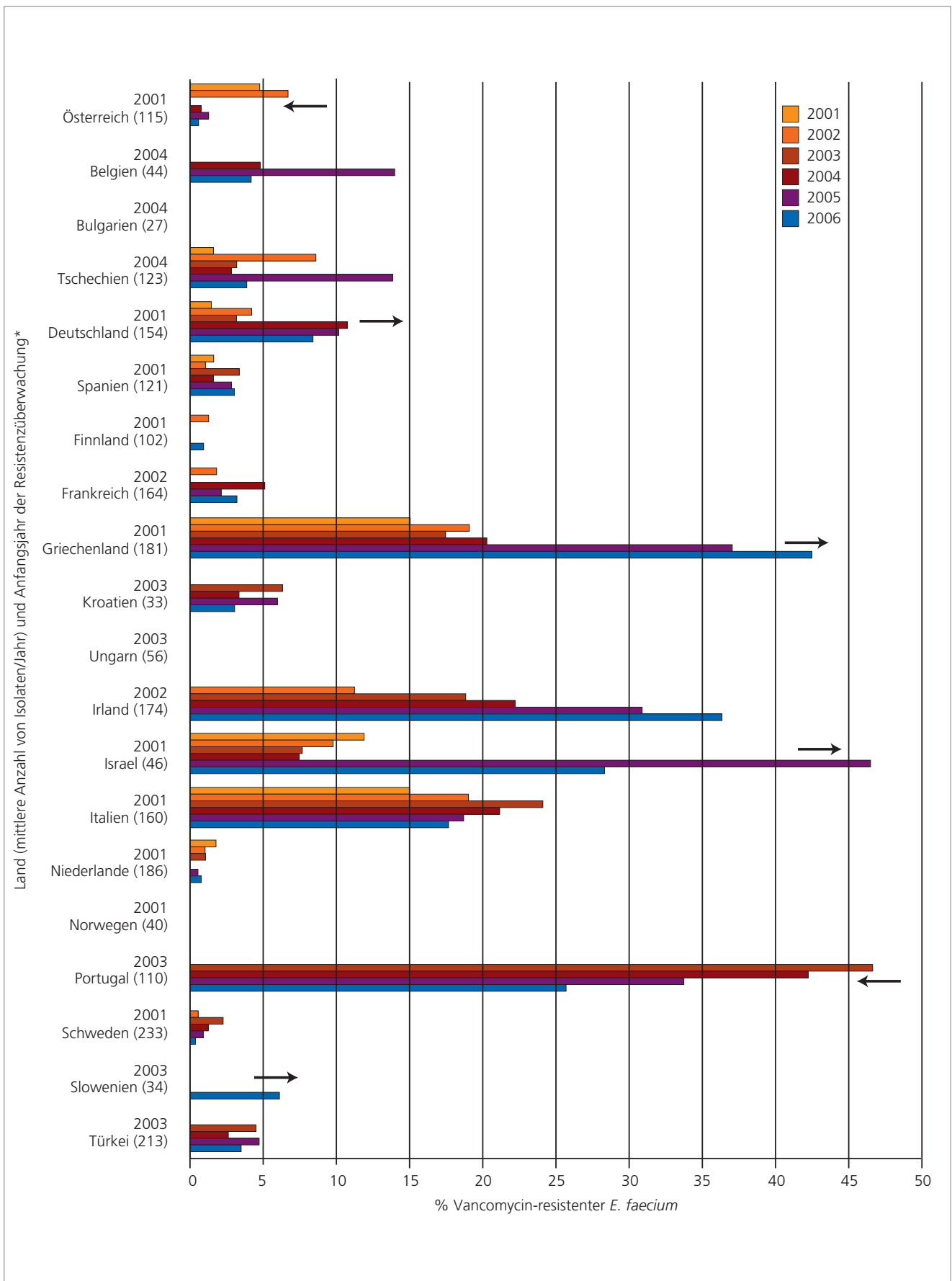


Abb. 4.1.3.4: Häufigkeit des Auftretens von Vancomycinresistenz bei invasiven *E. faecium*-Isolaten aus Krankenhäusern verschiedener europäischer Länder (Quelle: EARSS)

\*Es wurden nur Länder mit  $\geq 20$  Isolaten pro Jahr und mindestens drei Berichtsjahren aufgenommen. Die angegebene Anzahl von Isolaten bezieht sich entweder auf das erste Jahr der Überwachung oder das erste Jahr mit  $\geq 20$  getesteten Isolaten. Die Pfeile geben den Trend an.

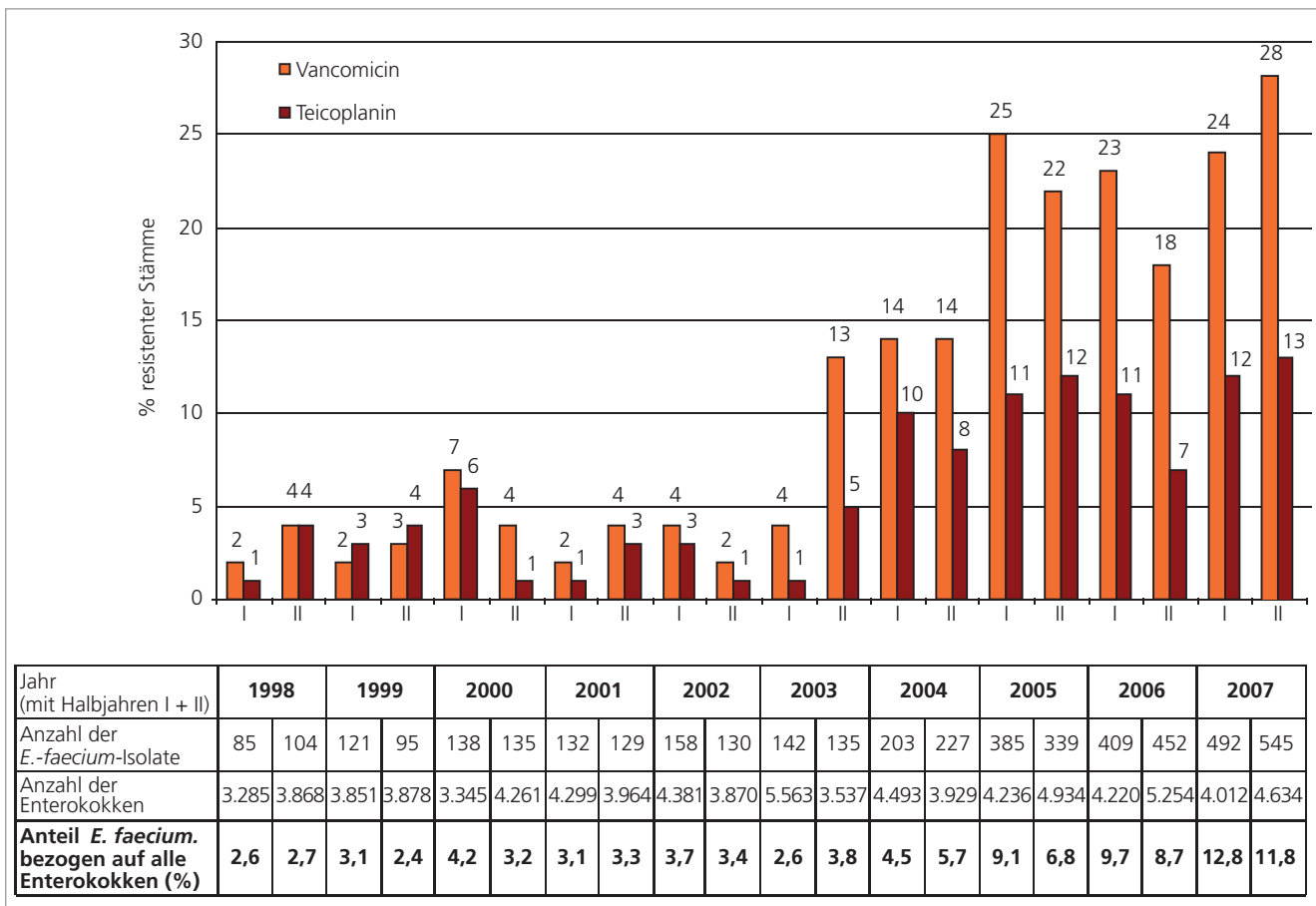


Abb. 4.1.3.5: Resistenzentwicklung bei *E. faecium* gegen Vancomycin bzw. Teicoplanin und Anteil der Spezies *E. faecium* an allen Enterokokkeneinsendungen aus südwestdeutschen Krankenhäusern an das Labor Dr. Limbach (Quelle: Labor Dr. Limbach)

tung Hospital-adaptierter, epidemischer und mit Virulenzmarkern versehener *E.-faecium*-Isolate des VanA- bzw. VanB-Typs ab dem 2. Halbjahr 2003 zurückzuführen ist (Abb. 4.1.3.5). Im 2. Halbjahr 2007 waren von den *E.-faecium*-Isolaten 28 % Vancomycin- und 13 % Teicoplanin-resistent. Allerdings wurden im Labor Dr. Limbach – anders als bei EARSS – auch nicht invasive *E. faecium*-Isolate analysiert. Außerdem ist in der Abb. 4.1.3.5 ein steigender Anteil von *E. faecium* an allen Enterokokkeneinsendungen an das Labor Dr. Limbach in dem erfassten Zeitraum zu erkennen. Dieser Anteil nahm von 2,6 % im 1. Halbjahr 1998 über verschiedene Zwischenstufen auf 12,8 % und 11,8 % im 1. bzw. 2. Halbjahr 2007 zu.

## Fazit

Bei Enterokokken sind steigende Resistenzhäufigkeiten gegen verschiedene Antibiotika in den letzten fast 20 Jahren festzustellen. Dabei gibt es (neben differierenden natürlichen Resistenzen in *E. faecalis* und *E. faecium*) zum Teil deutliche Unterschiede in der Häufigkeit von erworbenen Resistenzen zwischen diesen beiden klinisch wichtigen Enterokokkenspezies. Dies gilt besonders für die Resistenz gegen Ampicillin

und Glykopeptide. Die weitere Ausbreitung epidemischer, Virulenzfaktoren-tragender, Ampicillin-resistenter *E.-faecium*-Isolate des klonalen Komplexes CC-17 (mit und ohne Vancomycinresistenz) sollte nicht nur aus krankenhaushygienischer Sicht, sondern auch zur Vermeidung der weiteren Ausbreitung der Vancomycinresistenz innerhalb von *E. faecium* (inkl. Ausbrüche von Infektionen durch VRE), sowie der Übertragung der Resistenz auf *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus* oder andere klinisch bedeutsame Gram-positive Bakterien verhindert werden. Zur Erreichung dieses Zieles ist neben der Durchführung entsprechender Hygienemaßnahmen beim ersten Auftreten solcher Enterokokkenisolate bei Krankenhauspatienten vor allem ein kritischer Einsatz von Antibiotika mit fehlender Wirksamkeit gegen Enterokokken sowie von Glykopeptiden von entscheidender Bedeutung.

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

### 4.1.4 *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* ist ein häufig isolierter Erreger bei Patienten mit Infektionen des Respirationstraktes und des HNO-Bereiches. Der wichtigste Pathogenitätsfaktor ist die Kapsel, die einen Schutz vor der Phagozytose bietet. Invasive Infektionen (Meningitis, Sepsis, Epiglottitis) werden zumeist von Stämmen des Kapseltyps B verursacht. Schwere Erkrankungen durch *H. influenzae* treten aufgrund eines Mangels an Antikörpern gegen die Kapselantigene vor allem bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren auf. Deshalb wird die Impfung mit HiB-Impfstoff im ersten und zweiten Lebensjahr empfohlen. *H.-influenzae*-Infektionen bei Erwachsenen treten meist als Komplikation bestehender Grundkrankheiten oder bei Abwehrschwäche auf. Sie werden auch 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* ca. 7 % der nachweisbaren Erreger aus (Quelle: CAPNETZ).

Für die Therapie werden primär  $\beta$ -Lactame empfohlen. Die Oralcephalosporine Cefalexin, Cefadroxil und Cefaclor besitzen aber keine ausreichende Aktivität. Als Alternativen stehen die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin zur Verfügung. Dem gegenüber ist die In-vitro-Aktivität der Makrolide 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  $\beta$ -Lactamasen verursacht. Die verfügbaren  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren erfassen in Kombination mit Aminopenicillinen auch  $\beta$ -Lactamase-bildende Stämme. Im Fall von  $\beta$ -Lactamase-negativen, Ampicillin-resistenten Stämmen (BLNAR) ist die Resistenz auf veränderte Penicillinbindeproteine zurückzuführen.  $\beta$ -Lactamase-bildende Stämme sind weltweit verbreitet. In einer internationalen Sur-

veillance-Studie (PROTEKT) mit fast 15.000 Isolaten aus dem Zeitraum 1999–2003 waren im Mittel 15 %  $\beta$ -Lactamase-Bildner (überwiegend TEM-1). Dabei waren die regionalen Unterschiede erheblich. Der Anteil von BLNAR an allen Isolaten lag bei <0,1 %. Bei den 1.711 Isolaten aus deutschen Laboren lag in 6 % der Fälle  $\beta$ -Lactamase-Bildung vor.

Dieser Bericht basiert auf den Daten des PROTEKT-Surveillance-Programms sowie den Daten einer eigenen Studie. Vor diesem Hintergrund waren in den letzten Jahren hierzulande keine wesentlichen Veränderungen der Resistenzlage zu beobachten. Der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegenüber Aminopenicillinen an allen Isolaten betrug stets < 10 % (Tab. 4.1.4.1). Stämme mit einer Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, *Haemophilus*-wirksamen Cephalosporinen oder Fluorchinolonen wurden in Deutschland bisher sehr selten beobachtet.

#### Fazit

In Deutschland sind nach wie vor > 90 % der *H. influenzae*-Isolate sensibel gegen Aminopenicilline. Somit ist für die gezielte Therapie einer behandlungspflichtigen Infektion des Respirationstraktes oder des HNO-Bereiches meist ein Aminopenicillin ausreichend. Das Mittel der Wahl zur Therapie der Meningitis ist unverändert Ceftriaxon.

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

- Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S et al. Global distribution of TEM-1 and ROB-1  $\beta$ -lactamases in *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother. 2005; 56:773–6.
- Kresken M, Brauers J, Körber Irrgang B. Resistance among isolates of *Haemophilus influenzae* to orally administered  $\beta$ -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:S604–5.

**Tab. 4.1.4.1: Resistenzentwicklung bei *H. influenzae* (Quellen: PROTEKT sowie eigene Daten\*)**

Antibiotikum	% resistenter Stämme						
	1999/2000 (n=284)	2000/2001 (n=508)	2001/2002 (n=512)	2002/2003 (n=407)	2003/2004 (n=210)	2004/2005 (n=275)	2007* (n=290)
Ampicillin	3,2	6,1	6,5	7,1	6,7	7,3	7,9
Amoxicillin/ Clavulansäure	0	0	0	0	0	0	nicht getestet
Cefpodoxim	0	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0	0



## 4.1.5 *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae*

### 4.1.5.1 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* ist der häufigste Erreger von Harnwegsinfektionen und wird auch sonst häufig aus klinischem Material angezüchtet. Zudem ist er für etwa 15 % der nosokomialen Bakteriämien verantwortlich. Weitere durch *E. coli* verursachte Erkrankungen sind Infektionen des Bauchraumes, Wundinfektionen, Beatmungspneumonien sowie Meningitis. Neben *E.-coli*-Stämmen, die Bestandteil der physiologischen Darmflora sind, gibt es je nach ihrer Ausstattung mit Virulenzmerkmalen unterschiedliche Pathovarietäten, z. B. uropathogene *E. coli* (UPEC), Sepsiserreger (SEPEC), enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), enteroaggregative *E. coli* (EAEC) und Meningitiserreger (MENEK). Die diesem Bericht zugrunde liegenden Resistenzdaten stammen vorwiegend von UPEC aus dem Hospitalbereich.

### Trends in der Resistenzentwicklung

#### PEG-Resistenzstudie

In den letzten 10–15 Jahren ist gegenüber vielen Antibiotika eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit zu beobachten (Abb. 4.1.5.1.1). In dem Zeitraum zwischen 1995 und 2004 betrug der Resistenzanstieg gegenüber Ampicillin 14,9 %

(von 35,8 % auf 50,7 %) und gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) 9,8 % (von 22,7 % auf 32,5 %).

Zur Evaluierung der Resistenzentwicklung bei den Fluorchinolonen (Gyrasehemmern) wurden die Empfindlichkeitsdaten für Ciprofloxacin analysiert. Der Anteil der resistenten Stämme an allen Isolaten stieg zwischen 1995 und 2004 um 16,7 % (von 5,2 % im Jahr 1995 auf 21,9 % im Jahr 2004). Dabei war die größte Resistenzzunahme bei den Isolaten aus Proben von Patienten über 60 Jahren zu beobachten. Die Resistenzrate in dieser Altersgruppe erhöhte sich um 20,5 %, während der Anstieg in der Altersgruppe der 21 bis 60 Jährigen 14,3 % betrug. Dagegen war bei den jungen Patienten ( $\leq 20$  Jahre) auf niedrigem Niveau keine wesentliche Änderung der Resistenzlage festzustellen (Zunahme von 1,8 % auf 4 %) (Abb. 4.1.5.1.2).

Weiterhin war zwischen 1995 und 2004 ein Resistenzanstieg gegenüber Cefotaxim auffällig (von  $< 1$  % auf 4,8 %), der mit der Zunahme ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase)-bildender Isolate (von 1 % auf 5,1 %) erklärt werden kann. Dagegen zeigten die Carbapeneme (z. B. Meropenem) konstant hohe Empfindlichkeitsraten von  $> 99$  % (Abb. 4.1.5.1.1).

#### GENARS

Bei den Instituten, die Resistenzdaten an GENARS schicken, fällt für einige Antibiotika auf, dass die in der PEG-Resistenzstudie beobachteten Resistenzraten erst später oder nicht erreicht werden (Abb. 4.1.5.1.3). Dies betrifft auch den Anteil

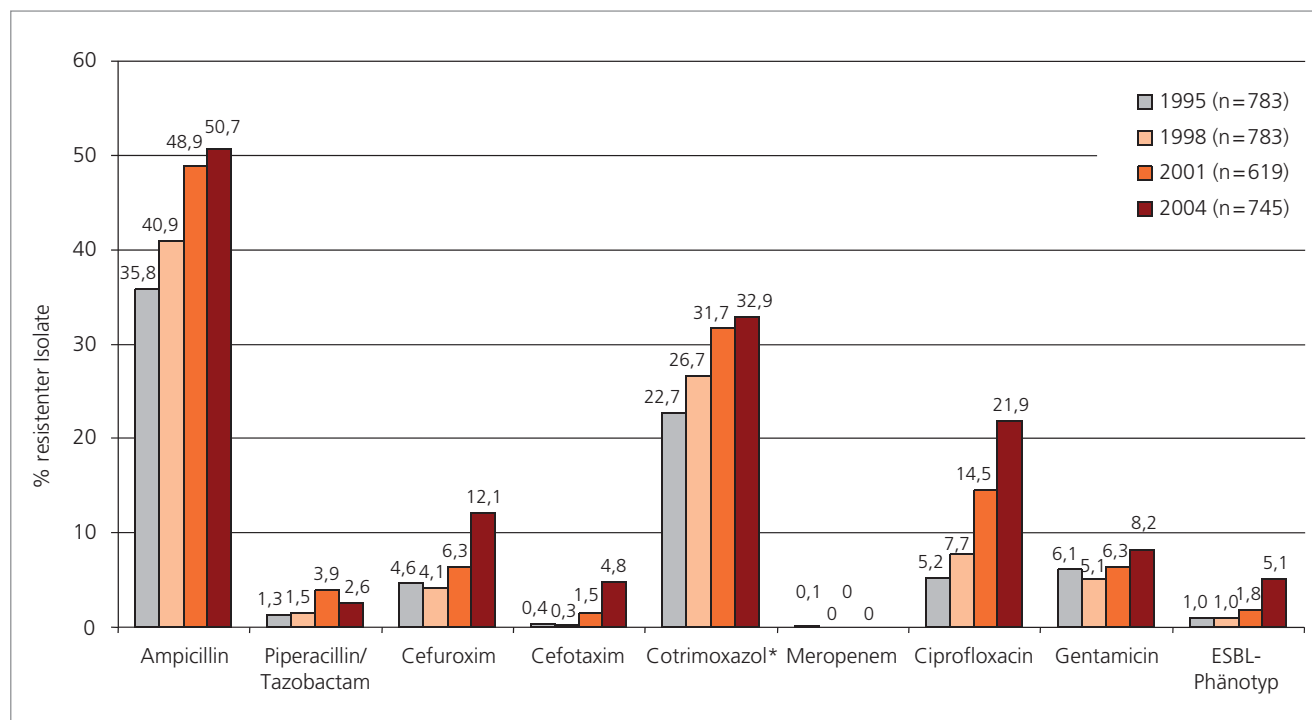


Abb. 4.1.5.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E.-coli*-Isolaten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

der Stämme mit ESBL-Phänotyp. Dem gegenüber weisen Substanzen wie Ampicillin, Cefuroxim und Piperazillin/Tazobactam ein höheres Resistenzniveau auf, das über die Jahre stagniert oder rückläufig ist. Ansonsten spiegeln sich die in der PEG-Resistenzstudie beobachteten Trends in der Resistenzentwicklung bei *E. coli* auch in den GENARS-Daten wider.

Die aus den bislang beteiligten Instituten in GENARS erfassten Resistenzdaten erlauben aufgrund der großen Anzahl der eingeschlossenen Stämme den Vergleich der Resistenzdaten aus den einsendenden Instituten. Dabei wird deutlich, dass die Resistenzsituation von Krankenhaus zu Krankenhaus bzw. von Region zu Region erhebliche Unterschiede aufweisen kann. Wegen der punktuellen Erfassung von Resistenzdaten in wenigen Krankenhäusern der Maximalversorgung machen

sich die Spezifika im Patientengut sowie Schwerpunkte dieser Krankenhäuser besonders bemerkbar. Dies zeigt aber nur, dass jedes Krankenhaus entsprechend seiner Versorgungsspezifika mit einer offensichtlich davon abhängenden Resistenzproblematik zu rechnen hat.

Der Vergleich der Erregerhäufigkeiten in den GENARS-Zentren zeigt deutliche Unterschiede. Im Jahr 2005 z. B. betrug der Anteil von *E. coli* an allen Erstisolaten (Gram-negative und Gram-positive Erreger, d. h. ohne Anaerobier und Pilze) 15,7 % in der Gesamtstichprobe, in Hannover 8,7 %, in Kiel 11,4 %, dagegen in Leipzig 14,7 %, in Ulm und Köln 18,3 % resp. 18,2 % und in Jena 21,8 %. Die hohe Resistenzrate von *E. coli* gegen Ciprofloxacin in einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Abb. 4.1.5.1.4) hängt augenscheinlich mit der

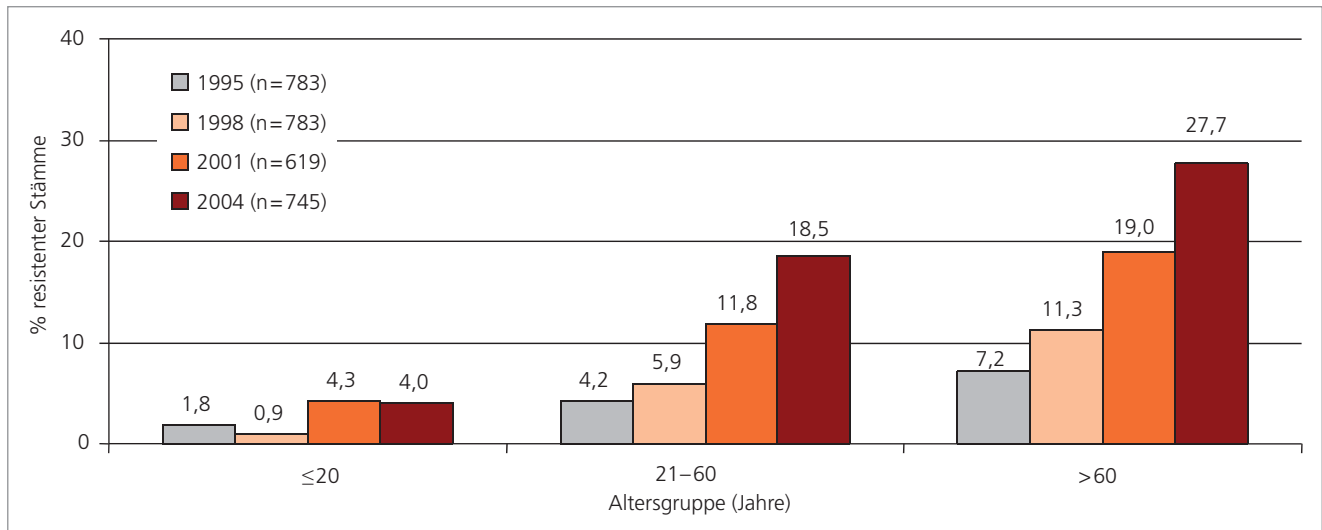


Abb. 4.1.5.1.2: Prozentuale Anteile Ciprofloxacin-resistenter Stämme von *E. coli* aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

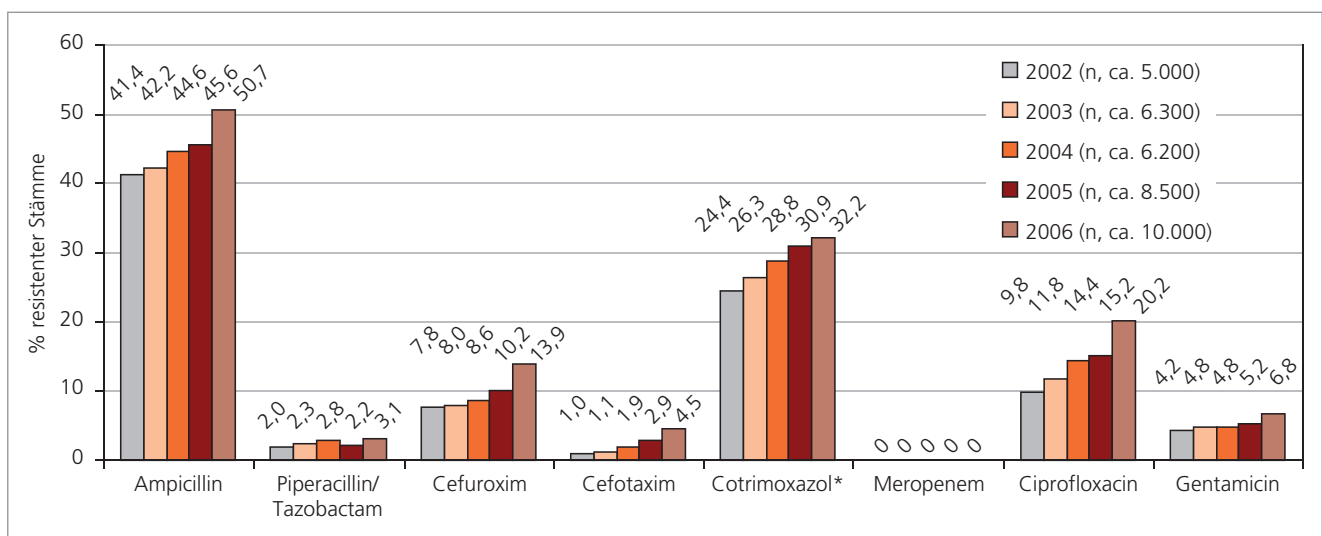


Abb. 4.1.5.1.3: Prozentuale Anteile Stämme von *E. coli* (Quelle: GENARS)  
\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

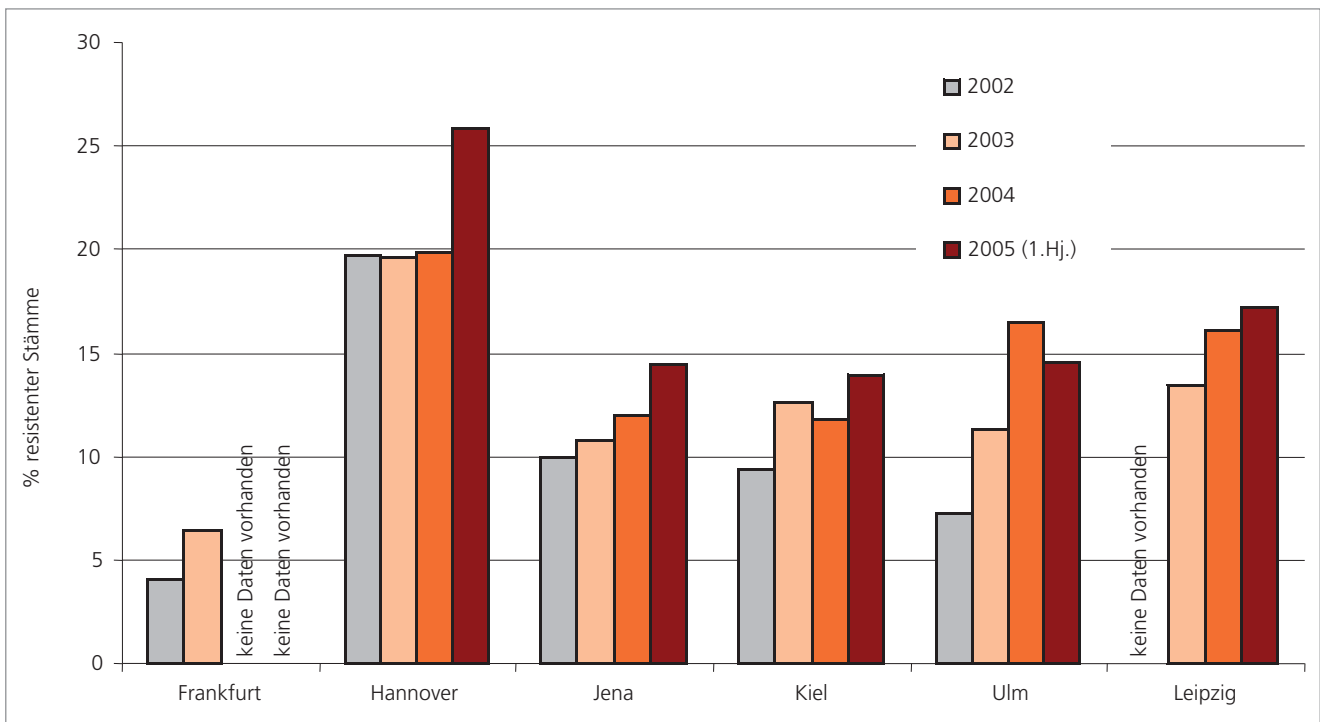


Abb. 4.1.5.1.4: Regionale Entwicklung der Resistenz gegen Ciprofloxacin bei *E. coli* (Quelle: GENARS)

Versorgungsspezifisch der betreffenden Klinik für bestimmte Krankheiten zusammen. Dem gegenüber schließt der vereinbarte GENARS-Standard methodische Abweichungen aus, was sich an den Ergebnissen der Kontrollstämmen prüfen lässt.

Da die Häufigkeit der Antibiotikaresistenz bei Stämmen aus unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien offensichtlich verschieden ist, muss beim Vergleich solcher Resistenzdaten beachtet werden, aus welchem Untersuchungsmaterial die meisten Isolate stammen (Tab. 4.1.5.1.1).

Bei den ab 2002 zwischen 5.000 und 10.000 untersuchten Isolaten pro Jahr ergab sich für Ciprofloxacin ein Anstieg der Resistenzrate aller Stämme von 9,8% (2002) auf 20,2% (2006). Der auch in der PEG-Resistenzstudie zu beobachtende Anstieg der Resistenzrate gegen Cefotaxim belief sich von 2002 (1,0%) bis 2006 auf 4,5%, der ebenfalls mit einer entsprechenden Zunahme von ESBL-Stämmen erklärbar ist.

Die Häufigkeit der ESBL-Stämme war in den beteiligten Kliniken, insbesondere aber in den verschiedenen Abteilungen, sehr unterschiedlich (Abb. 4.1.5.1.5). Dem gegenüber zeigten sich bei den Carbapenemen über diesen Zeitraum nur ganz vereinzelt Resistenzen gegen Imipenem, nicht aber gegen Meropenem.

#### SARI

Die Zahl der Teilnehmer am SARI-Projekt erhöhte sich zwischen 2000 und 2007 von 16 auf 41. Die Zahl der Isolate von Intensivpflegepatienten stieg in diesem Zeitraum von ca. 1.000 auf über 2.500. Vor diesem Hintergrund stieg die Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) in den Zentren, die ihre Empfindlichkeitsprüfungen unter Verwendung der CLSI-Methodik durchführten (C-Zentren), von 6% im Jahr 2000 auf 20% im Jahr 2007. In den Zentren, bei denen die DIN-Methode zur Anwendung kam (D-Zentren), nahm die Resistenz von 9% im Jahr 2000 auf 21% im Jahr 2007 zu.

**Tab.4.1.5.1.1: Resistenzraten von *E.-coli*-Isolaten aus unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien (Quelle: GENARS, Daten von 2005)**

Antibiotikum	Atemwege	Urin	Blut	Wunde	andere	Signifikanz (p)
Ampicillin	50	45	50	45	43	<0,001
Piperacillin/Tazobactam	4	2	2	3	2	<0,001
Cefotaxim	4	3	1	3	2	0,025
Cefuroxim	13	10	10	11	7	<0,001
Ciprofloxacin	16	16	23	15	12	<0,001
Gentamicin	7	5	5	6	4	nicht signifikant
Cotrimoxazol*	30	31	40	32	26	<0,001

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

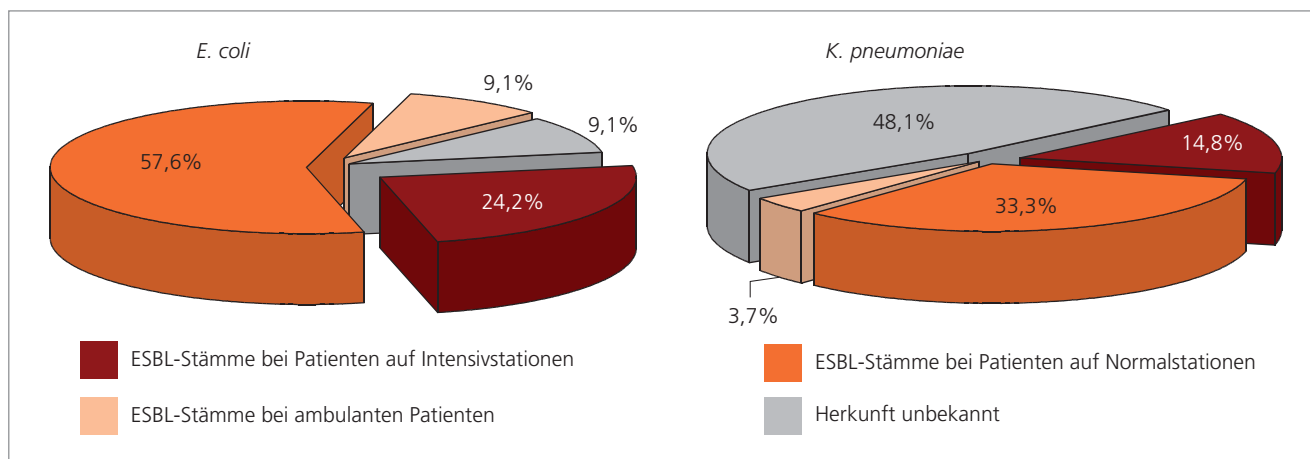


Abb. 4.1.5.1.5: ESBL-Stämme (GENARS, Daten bis 2004)

Der Resistenzhäufigkeit gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg in den C-Zentren um 9 % (von 2 % auf 11 %) und in den D-Zentren um 10 % (von 1 % auf 11 %). Die Rate der Stämme mit Resistenz gegen Carbapeneme oder Amikacin lag im Untersuchungszeitraum stets unter 2 %.

#### EARSS

In den 17–22 im Zeitraum zwischen 2001 und 2006 beteiligten deutschen Zentren wurden pro Jahr zwischen 834 und 1.269 Blutkulturisolate untersucht. Die Resistenz gegen Aminopenicilline nahm um 15 % (von 46 % auf 61 %) und die Resistenz gegen Fluorchinolone um 18 % (von 11 % auf 29 %) zu. Der Anteil der Stämme mit einer Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 stieg von < 1 % auf 4 %, während die Resistenzhäufigkeit bei Gentamicin/Tobramycin 4–6 % betrug. Lediglich für das letzte Untersuchungsjahr wurde eine Resistenzrate von 10 % ermittelt.

#### Sonstige Daten

Tigecyclin, ein Glycylcyclin, ist ein 2006 eingeführtes parenteral applizierbares Antibiotikum, dessen Wirkspektrum u. a. ESBL-bildende und Fluorchinolone-resistente *E. coli* erfasst. Im Rahmen einer deutschlandweiten Studie (G-TEST) mit Isolaten von hospitalisierten Patienten aus dem Jahr 2005 wurden 300 *E.-coli*-Isolate gegen Tigecyclin und andere Antibiotika getestet. Alle Isolate erwiesen sich als Tigecyclin-sensibel. Davon zeigten mehr als 50 % verminderte Empfindlichkeit gegen Doxycyclin und 21,7 % waren resistent gegen Fluorchinolone. Der Anteil der ESBL-Bildner lag bei 5,3 %.

Bei Patienten mit unkomplizierter Zystitis ist der Anteil Antibiotika-resistenter Stämme z. T. deutlich geringer als im Hospitalbereich. Nach den Angaben der europäischen ARESC-Studie, die in dem Zeitraum September 2003 bis Juni 2006 durchgeführt wurde, waren jeweils mehr als 95 % der in Deutschland isolierten Stämme ( $n=243$ ) sensibel gegen Ciprofloxacin und Fosfomycin. Die Sensibilitätsraten für

Amoxicillin/Clavulansäure und Cefuroxim betragen 83 % bzw. 89 %. Dem gegenüber waren gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol nur 69 % der Stämme sensibel.

#### Fazit

Im Hospitalbereich ist in den letzten 10–15 Jahren eine z. T. deutliche Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegenüber Antibiotika festzustellen. Der Resistenzanstieg betrifft besonders die Fluorchinolone, Aminopenicilline und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Weiterhin ist ein z. T. starker Anstieg von ESBL-bildenden Stämmen zu beobachten. Dagegen liegt die Resistenzhäufigkeit bei den Carbapenemen und Tigecyclin unter 1 %. Aufgrund der starken Zunahme der Resistenz sollte der Stellenwert der Fluorchinolone zur kalkulierten Behandlung von Harnwegsinfektionen bei hospitalisierten Patienten neu diskutiert werden.

Für den ambulanten Bereich liegen nur wenige zuverlässige Resistenzdaten vor. Bei Patienten mit unkomplizierter Zystitis scheinen die Fluorchinolone nach wie vor gut wirksam zu sein.

▷ M. Kresken, E. Straube  
Reviewer: A. Barger

1. Kresken M, Leitner E, Seifert H, et al. Empfindlichkeit klinischer Isolate häufig vorkommender Bakterienspezies gegenüber Tigecyclin. *Chemother J.* 2008; 17:205–26.
2. Naber KG, Schito GC, Gualco L on behalf of the ARESC working Group. An International Survey on etiology and susceptibility of uropathogens isolated from women with uncomplicated UTI: the ARESC study. Poster presented at the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 17–20 September 2007. Abstract L-501.

### 4.1.5.2 Andere *Enterobacteriaceae*

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

#### Trends in der Resistenzentwicklung

##### PEG-Resistenzstudie

In den Abb. 4.1.5.2.1 bis 4.1.5.2.4 sind Daten zur zeitlichen Entwicklung der Resistenzraten bei den vier *Enterobacteria-*

*ceae*-Spezies für fünf exemplarisch ausgewählte Antibiotika (Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Ciprofloxacin und Gentamicin) sowie die Raten der ESBL-bildenden Isolate dargestellt.

In dem Zeitraum von 1995 bis 2004 erhöhte sich der Anteil von *E. cloacae*-Stämmen mit Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam von 8,1% auf 20,2%. Gleichzeitig nahm die Resistenz gegen Cefotaxim von 27,4% auf 33,7% zu. Häufigste Ursache der  $\beta$ -Lactamresistenz bei *E. cloacae* ist die konstitutive Expression von chromosomalkodierten AmpC- $\beta$ -Lactamasen. Die Resistenz gegen Ciprofloxacin stieg zunächst

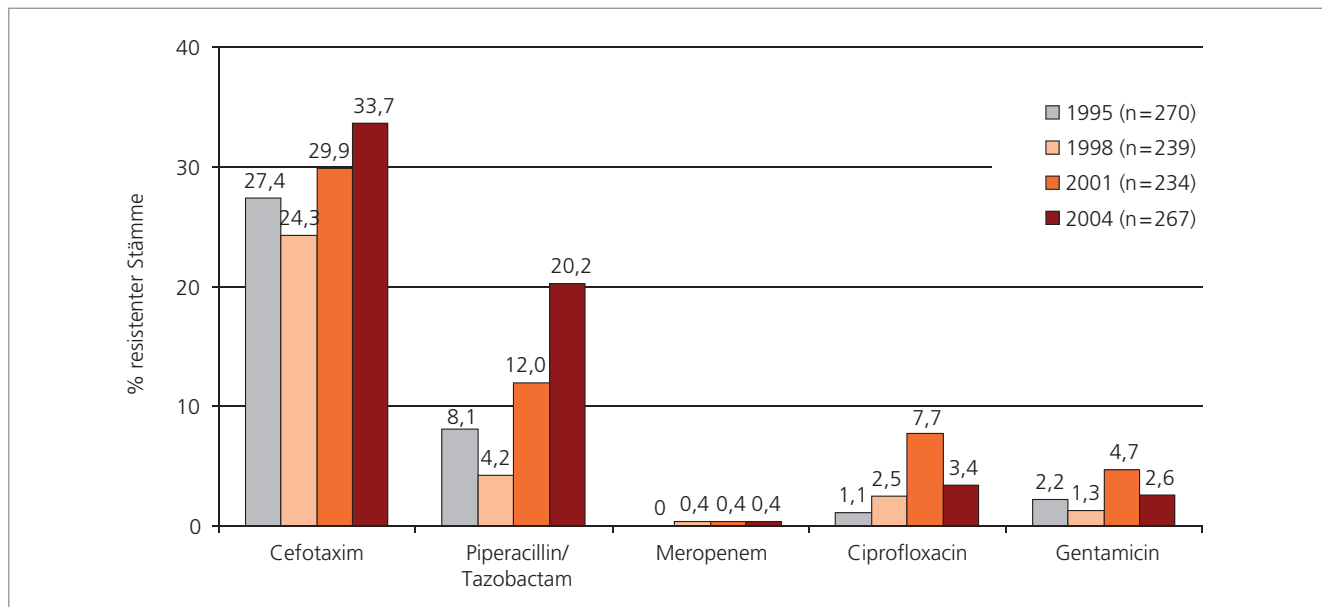


Abb. 4.1.5.2.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. cloacae*-Isolaten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

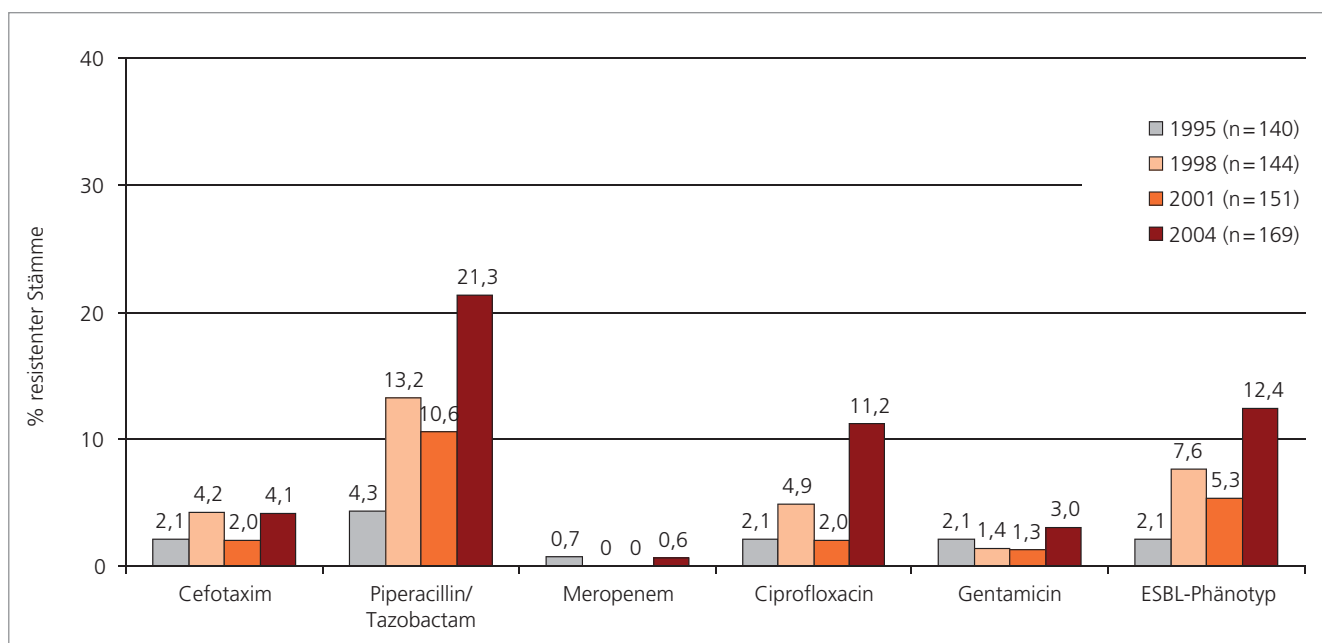


Abb. 4.1.5.2.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. oxytoca*-Isolaten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

von 1,1 % im Jahr 1995 auf 2,5 % im Jahr 1998 und dann weiter auf 7,7 % im Jahr 2001. Danach war ein Rückgang auf 3,4 % festzustellen. Die Empfindlichkeitsraten der Carbapeneme (Meropenem) lagen in jedem Jahr bei > 99 % (Abb. 4.1.5.2.1).

Was die Resistenzentwicklung von *K. oxytoca* gegen Piperacillin/Tazobactam betrifft, war zunächst ein Anstieg der Resistenzrate von 4,3 % im Jahr 1995 auf 13,2 % im Jahr 1998 und anschließend ein leichter Rückgang auf 10,6 % im Jahr 2001 zu beobachten. Im letzten Untersuchungsjahr erfolgte dann ein starker Anstieg auf 21,3 % (Abb. 4.1.5.2.2). Für Ciprofloxacin wurde im Jahr 2004 (11,2 %) ebenfalls eine

deutlich höhere Resistenzrate als in den Jahren zuvor ermittelt. Der Anteil Cefotaxim-resistenter Stämme änderte sich dagegen kaum und zeigte keine parallele Entwicklung mit dem Anteil ESBL-bildender Stämme.

Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* gegen Cefotaxim und Piperacillin/Tazobactam stieg im Beobachtungszeitraum von 1 % auf 5,6 % bzw. von 3,3 % auf 6,9 %, während die Zunahme der Resistenz gegen Ciprofloxacin und Gentamicin < 2 % betrug (Abb. 4.1.5.2.3). Dabei wurde jeweils das höchste Resistenzniveau (mit Ausnahme von Gentamicin) im Jahr 2001 erreicht. Der Anteil von ESBL-bildenden Stämmen erreichte mit 12,7 % sein Maximum ebenfalls im Jahr 2001.

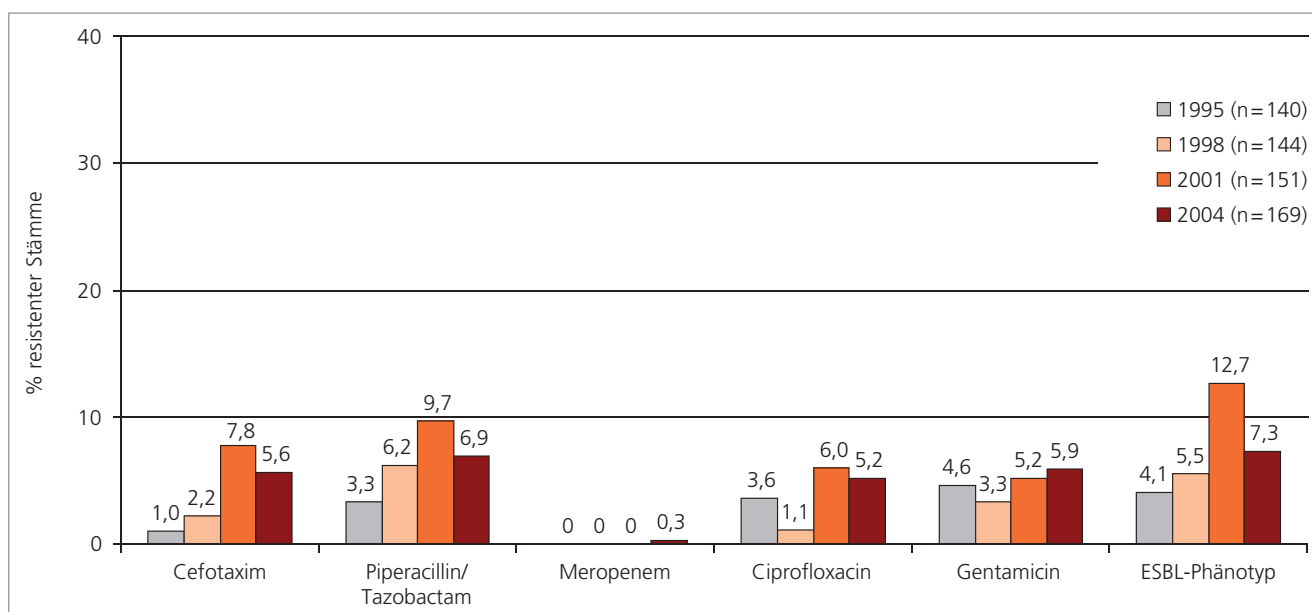


Abb. 4.1.5.2.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae*-Isolaten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

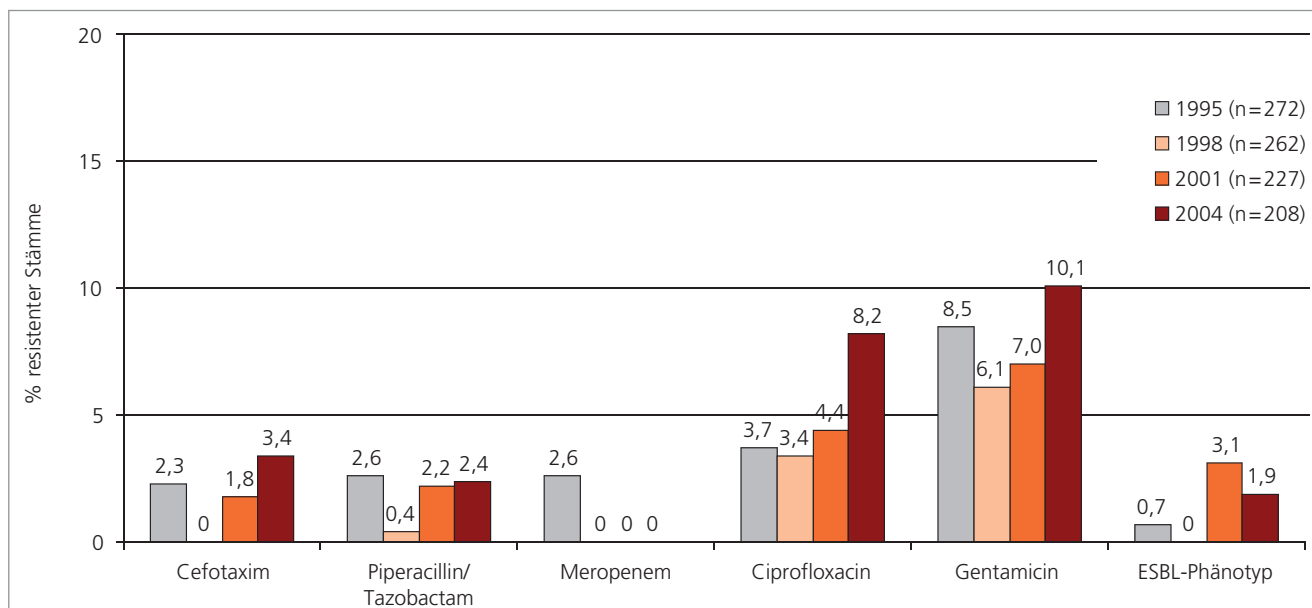


Abb. 4.1.5.2.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. mirabilis*-Isolaten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

Bei *P. mirabilis* zeigten sich kaum Änderungen der Resistenzlage (Abb. 4.1.5.2.4). Auffällig war jedoch die Zunahme der Ciprofloxacinresistenz von 3,7 % im Jahr 2001 auf 8,2 % im Jahr 2004. Der Anteil von ESBL-bildenden Isolaten streute zwischen 0 und 3,1 %.

### GENARS

Die Resistenzraten von *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (1.000–2.000 untersuchte Stämme pro Jahr) und *Proteus vulgaris* (260–400 untersuchte Isolate pro Jahr) sind in Abb. 4.1.5.2.5 für die Antibiotika Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz), Meropenem, Ciprofloxacin und Gentamicin dargestellt. Während bei *E. cloacae* nur bei Gentamicin eine Resistenzzunahme im Jahr 2006 auffällt, waren bei *K. pneumoniae* Resistenzzunahmen gegen vier der fünf dargestellten Antibiotika feststellbar. Bei den beiden *Proteus*-Spezies hingegen war ein Rückgang der Resistenz gegen Gentamicin zu verzeichnen. *P. vulgaris* wies zudem einen Resistenzrückgang gegen Cefotaxim auf. Im Gegensatz dazu zeigte *Morganella morganii* (300–500 getestete Isolate pro Jahr) im gleichen Zeitraum eine Zunahme der Resistenz gegen Ciprofloxacin von 2,1 % (2002) bis 8,6 % (2006) (Daten in Abb. 4.1.5.2.5 nicht dargestellt).

### SARI

Die Resistenzhäufigkeit bei *K. pneumoniae* (412–1.125 untersuchte Isolate pro Jahr von Intensivpflegepatienten) gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin) variierte in dem Zeitraum 2000–2007 zwischen 2 % und 8 % (C-Zentren) bzw. 1 % und 13 % (D-Zentren). Die Rate der Stämme mit Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 und Piperacillin/Tazo-

bactam streute in den C-Zentren von 0 % bis 11 % bzw. 0 % bis 17 % und in den D-Zentren von < 1 % bis 17 % bzw. 7 % bis 15 %. Dem gegenüber lag der Anteil Amikacin- bzw. Carbapenem-resistenter Stämme an allen *K.-pneumoniae*-Isolaten bei maximal 2 %.

Die Rate von *E.-cloacae*-Isolaten (342–1.010 Isolate pro Jahr) mit Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 lag in den C-Zentren bei 33–43 % und in den D-Zentren bei 22–36 %. Ciprofloxacin-resistente Isolate fanden sich in den C-Zentren zu 2–10 % und in den D-Zentren zu 3–11 %. Der Anteil von Isolaten mit Resistenz gegen Amikacin oder Carbapeneme war wiederum gering (Streubreite 0–2 %).

### EARSS

Im den Jahren 2005 und 2006 wurden in 12 bzw. 14 Laboren 105 bzw. 146 Blutkulturisolat von *K. pneumoniae* untersucht. Für die untersuchten Wirkstoffe wurden folgende Resistenzraten ermittelt: Aminoglykoside (Gentamicin/Tobramycin) 10 % und 12 %, Fluorchinolone (Ciprofloxacin/Levofloxacin) 6 % und 12 %, Cephalosporine der Gruppe 3 7 % und 14 %.

### Sonstige Daten

Im Rahmen von G-TEST wurden 4,3 % der Isolate von *K. pneumoniae* (n = 186) und 9 % der Isolate von *K. oxytoca* (n = 100) als ESBL-Bildner klassifiziert. Die getesteten *K.-oxytoca*-Isolate waren zu 97 % Tigecyclin-sensibel, während die Isolate von *K. pneumoniae* und *E. cloacae* zu 12,4 % bzw. 6,9 % als resistent gewertet wurden. *Proteus* spp. und *M. morganii* sind von Natur aus wenig sensibel gegen Tigecyclin.

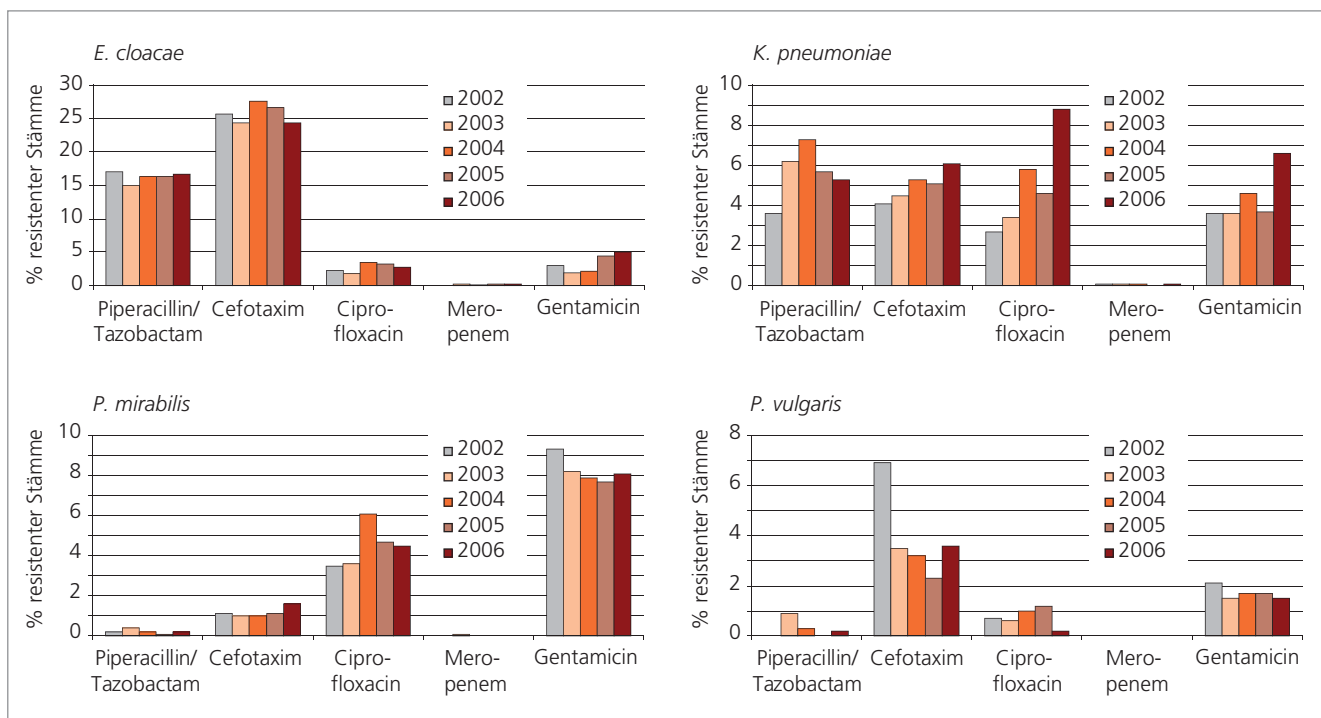


Abb. 4.1.5.2.5: Resistenzentwicklung von *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* und *P. vulgaris* (Quelle: GENARS)

## Fazit

Die Therapie von *Klebsiella*-Infektionen mit Cephalosporinen der Gruppen 3/4 wird durch das Auftreten ESBL-bildender Stämme eingeschränkt. Die Rate wird auf durchschnittlich 5–15 % geschätzt.

Bei *Enterobacter* spp. finden sich häufig Isolate mit konstitutiv gebildeten  $\beta$ -Lactamasen vom AmpC-Typ, die u. a. eine Resistenz gegen Cefotaxim und andere Cephalosporine der Gruppe 3 bewirken. Die Cephalosporine der Gruppe 3 sind auch bei schweren Infektionen durch Bakterien mit induzierbaren AmpC- $\beta$ -Lactamasen und In-vitro-Empfindlichkeit gegen Cefotaxim nicht indiziert, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver (dereprimierter) AmpC- $\beta$ -Lactamase-Bildung selektiert werden. Piperacillin in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor stellt bei *Enterobacter*-Infektionen keine therapeutische Alternative dar.

Die Carbapeneme zeigten eine unverändert sehr günstige Resistenzsituation und das Resistenzniveau bei den Fluorchinolonen war durchweg niedriger als bei *E. coli*.

▷ M. Kresken, E. Straube  
Reviewer: A. Barger

1. Kresken M, Leitner E, Seifert H, et al. Empfindlichkeit klinischer Isolate häufig vorkommender Bakterienspezies gegenüber Tigecyclin. *Chemother J.* 2008; 17:205–26.



## 4.1.6 *Pseudomonas aeruginosa* / *Acinetobacter* spp.

### 4.1.6.1 *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* zählt zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen. Die Infektionen treten meist bei Patienten mit Abwehrschwäche auf. *P. aeruginosa* wird daher besonders häufig bei Patienten auf Intensiv- und hämato-onkologischen Stationen isoliert. Häufigste Krankheitsbilder sind Pneumonien (vor allem bei beatmeten Patienten), zystische Fibrose, Infektionen bei Verbrennungswunden, Harnwegsinfektionen sowie postoperative Wundinfektionen. Die Sepsis ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. 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.

### Trends in der Resistenzentwicklung

#### PEG-Resistenzstudie

In der Studie von 2004 waren mehr als 90 % der Isolate sensibel gegen Meropenem und Tobramycin. Bei Amikacin, Cefepim, Ceftazidim, Ciprofloxacin sowie Piperacillin/Tazobactam variierte der Anteil sensibler Isolate zwischen 75 % und 80 %. Die niedrigsten Resistenzraten wurden für Meropenem (2,8 %), Amikacin (3,8 %) und Tobramycin (5,9 %) ermittelt. Der Anteil der Ciprofloxacin-resistenten Isolate lag bei 15,1 %. Isolate mit Resistenz gegen Meropenem, Ciprofloxacin oder

Piperacillin/Tazobactam wurden deutlich häufiger von Patienten im Intensivpflegebereich als solchen auf Normalstationen isoliert. Dem gegenüber fanden sich Amikacin-resistente Isolate am häufigsten im Untersuchungsgut von Patienten aus dem ambulanten Bereich (Abb. 4.1.6.1.1). In dem Zeitraum zwischen 1995 und 2004 war für einige Antibiotika eine Zunahme resistenter Isolate festzustellen. Dabei war der Resistenzanstieg bei Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich für Ceftazidim (von 4,6 % auf 11,8 %), Ciprofloxacin (von 11,4 % auf 22,7 %) und Piperacillin/Tazobactam (von 5,5 % auf 14,8 %) besonders deutlich (Abb. 4.1.6.1.2). Die Daten für Imipenem wurden aufgrund von Problemen bei der Testung nicht ausgewertet.

#### GENARS

Seit 2002 zeigte sich bei den jährlich zwischen 2.762 (2002) und 4.208 (2006) untersuchten Isolaten bei Meropenem eine Abnahme der Sensibilität von 89,2 % auf 83,5 %. Dabei unterschieden sich die Sensibilitätsraten in den beteiligten Kliniken (81,8–90,9 %). Im gleichen Zeitraum nahm die Sensibilität gegenüber Tobramycin von 80,7 % auf 83,2 % der Isolate zu. Auch hierbei unterschieden sich die Krankenhäuser und Abteilungen. Die Zunahme der Sensibilität gegen Tobramycin bezog sich auch auf Isolate aus der Intensivtherapie. Die Sensibilität gegen Cefepim sank von 2003 bis 2006 von 76,6 % auf 68,9 % und die von Ceftazidim von 85,5 % auf 79,0 %. Auch bei Ciprofloxacin kam es während des Beobachtungszeitraums zum Rückgang der Sensibilität von 82,4 % auf 75,9 %. Ein Rückgang der Sensibilität war ebenfalls gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 64,7 % auf 57,1 % zu beobachten. Auch für Piperacillin/Tazobactam unterschied

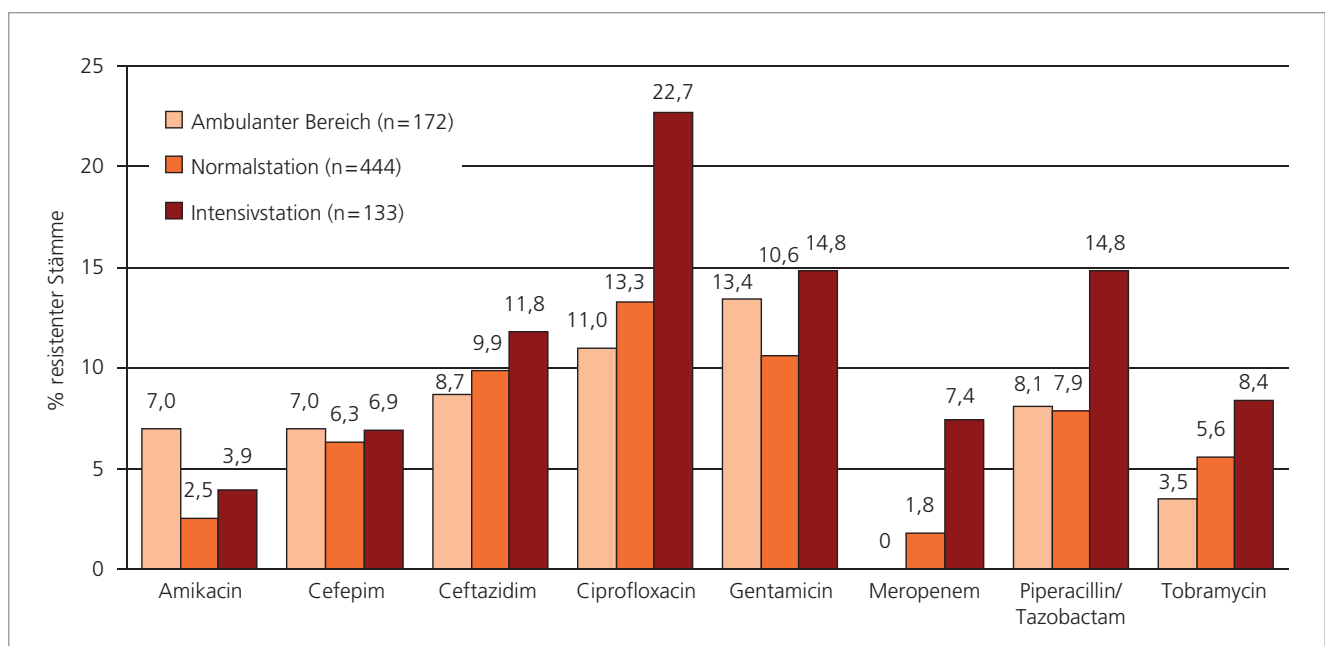


Abb. 4.1.6.1.1: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P. aeruginosa* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: PEG-Resistenzstudie, Daten von 2004)

sich die Sensibilität der Isolate aus den beteiligten Kliniken (52,5–63,6 %). Unterschiede in den Resistenzraten waren auch bei stationären und ambulanten Patienten sowie bei unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien zu beobachten. Besonders deutlich waren die Unterschiede bei Isolaten aus Urinen und Sputa (Abb. 4.1.6.1.3; Abb. 4.1.6.1.4).

**SARI**

In dem Zeitraum zwischen 2000 und 2006 (666 bis 2.027 untersuchte Isolate von Intensivpflegepatienten) war für alle getesteten Antibiotika eine unveränderte Resistenzlage oder ein zunehmender Resistenztrend zu beobachten. Allerdings waren die jährlichen Schwankungen der Resistenzraten z. T. erheblich. In den letzten Untersuchungsjahren lagen die Resistenzraten für die *Pseudomonas*-wirksamen  $\beta$ -Lactame sowie Ciprofloxacin meist in einem Bereich zwischen 15 % und 25 %, sowohl bei Isolaten aus den Zentren, die ihre Empfindlichkeitsprüfungen unter Verwendung der CLSI-Methodik durchführten (C-Zentren) als auch aus den Zentren, bei denen die DIN-Methode zur Anwendung kam (D-Zentren). Dem gegenüber lag die Rate der Isolate mit Amikacinresistenz fast immer bei < 10 %.

**EARSS**

In den Jahren 2005 und 2006 wurden in 12 Laboren 117 bzw. 162 Blutkulturisolate untersucht. Die Resistenzraten für die untersuchten Wirkstoffe waren wie folgt: Aminoglykoside (Gentamicin/Tobramycin) 12 % und 18 %, Ceftazidim 11 % und 12 %, Piperacillin  $\pm$  Tazobactam 18 % und 17 %, Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) 25 % und 17 % und Fluorchinolone (Ciprofloxacin/Levofloxacin) 23 % und 28 %.

**Fazit**

In den letzten 10–15 Jahren hat die Resistenzhäufigkeit gegen einige *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika zugenommen. Eine Ausnahme weisen die GENARS-Daten für Tobramycin aus. Diese Ausnahme bezieht sich in einigen Kliniken auch auf den Intensivpflegebereich. Auf Allgemeinstationen finden sich mit der Ausnahme für die Fluorchinolone aber oft noch Resistenzraten von < 10 %. Dagegen liegen die Resistenzraten bei Isolaten von Patienten aus dem Intensivpflegebereich z. T. deutlich über diesem Wert.

▷ M. Kresken, E. Straube  
 Reviewer: N. Kleinkauf

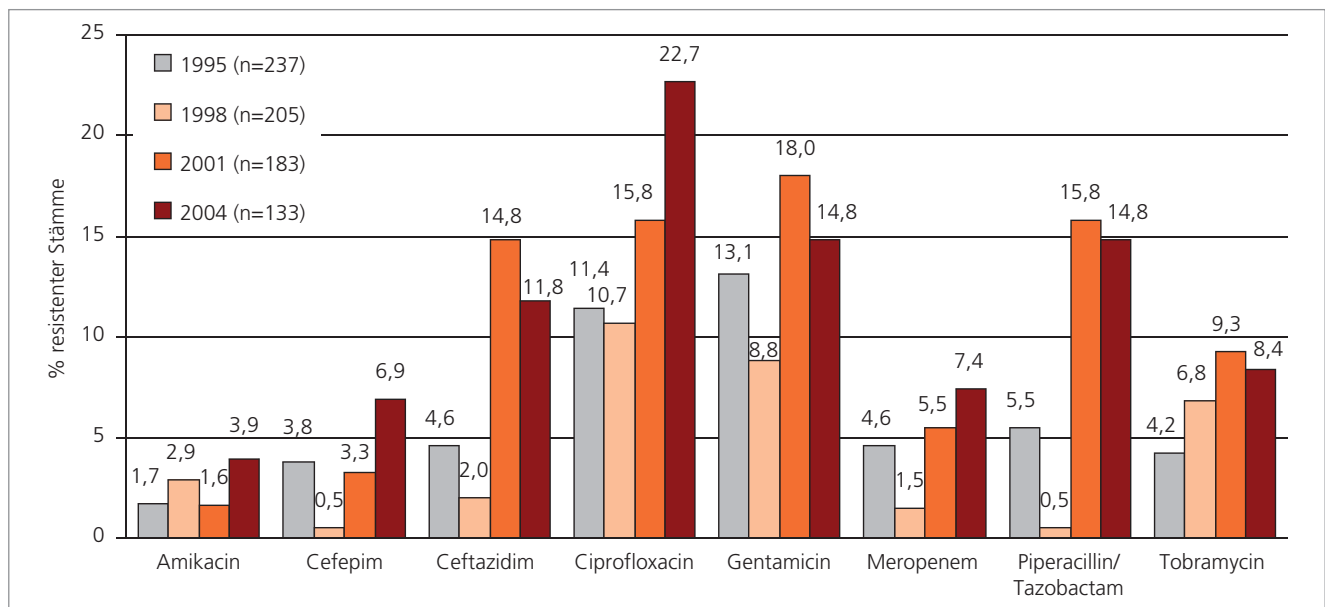


Abb. 4.1.6.1.2: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *P.-aeruginosa*-Isolaten aus dem Intensivpflegebereich (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

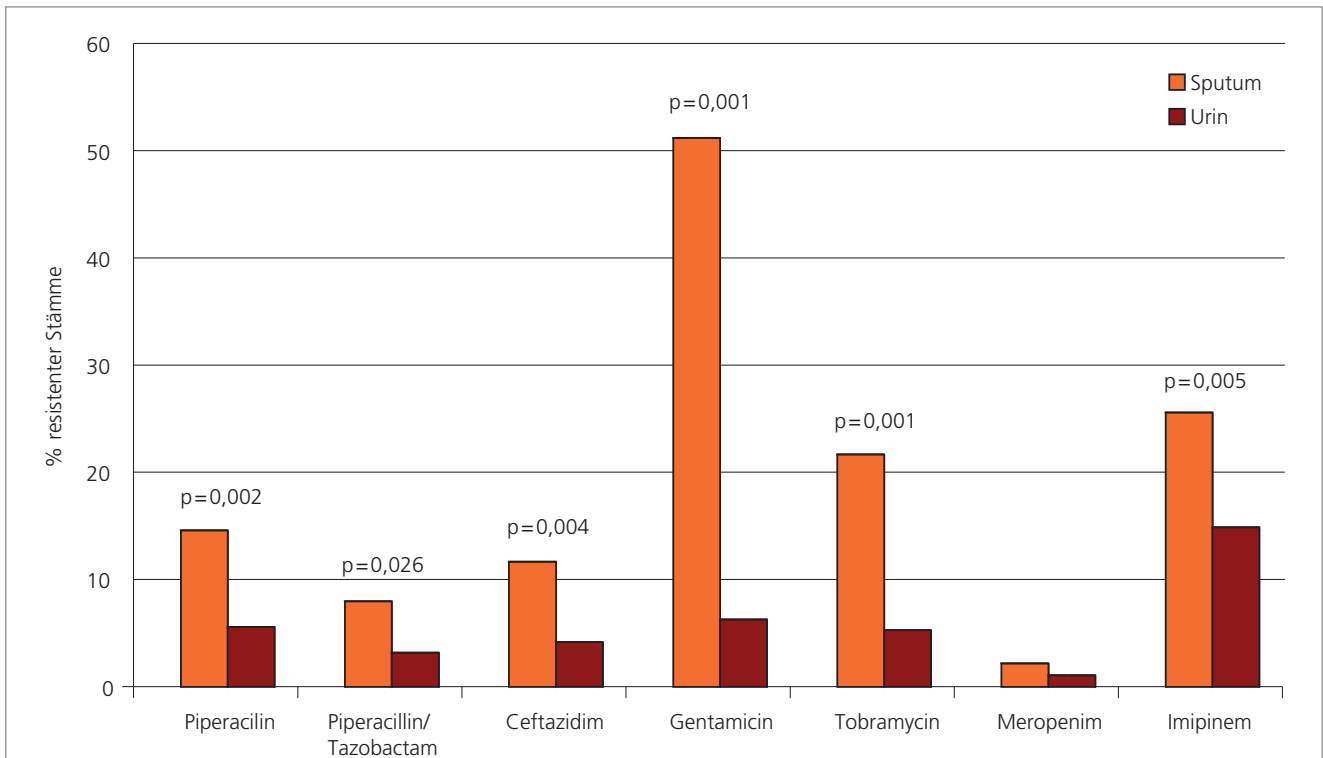


Abb. 4.1.6.1.3: *P.-aeruginosa*-Isolate aus Urinen und Sputa von ambulanten Patienten (GENARS, Daten bis 2005)

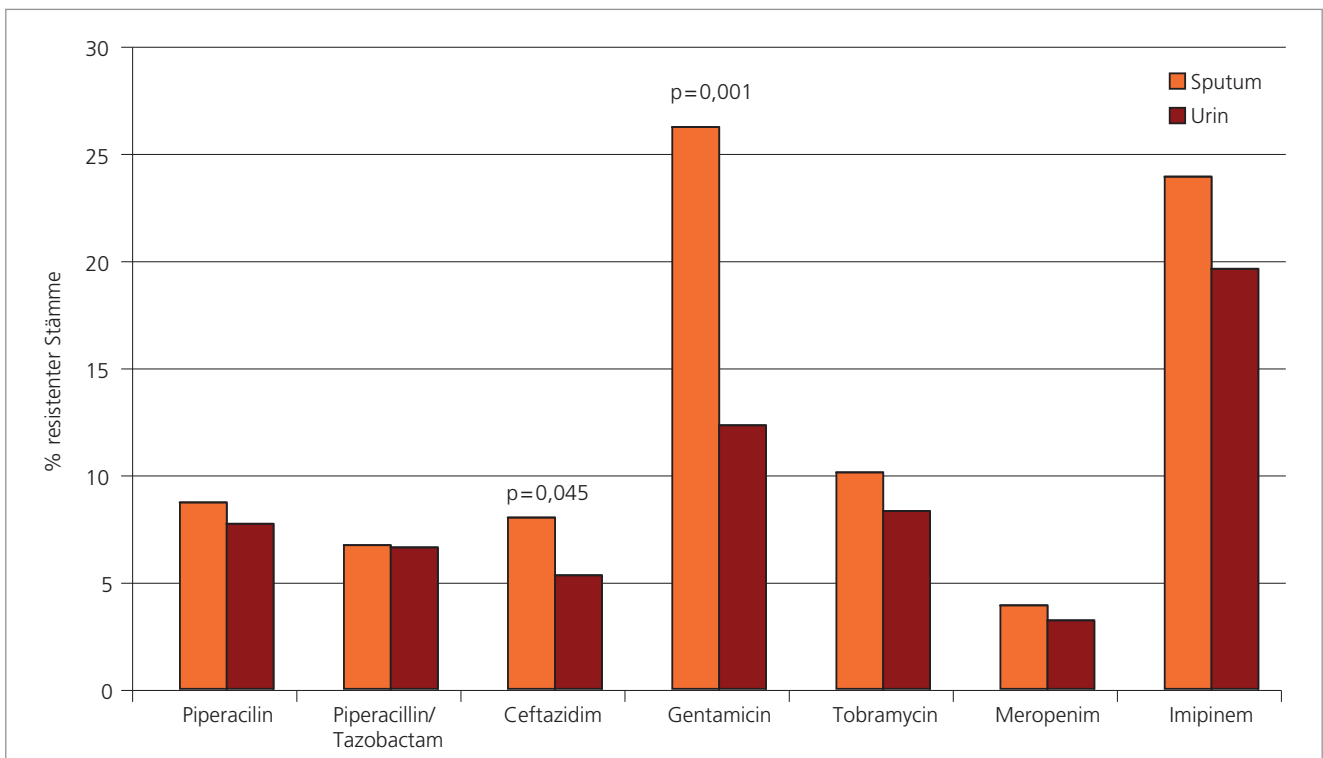


Abb. 4.1.6.1.4: *P.-aeruginosa*-Isolate aus Urinen und Sputa von stationären Patienten (GENARS, Daten bis 2005)

### 4.1.6.2 *Acinetobacter* spp.

Die beiden wichtigsten Erreger der Gattung *Acinetobacter* sind *Acinetobacter baumannii* und *Acinetobacter calcoaceticus*. Sie verursachen sowohl ambulante als auch nosokomiale Infektionen, hauptsächlich bei Patienten mit Abwehrschwäche. Krankheitsbilder sind u. a. Pneumonien, vor allem bei beatmeten Patienten, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Sepsis. Aufgrund zahlreicher von Natur aus vorhandener und erworbener Resistenzmechanismen sind die Klinikstämme beider Arten oft multiresistent.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

##### PEG-Resistenzstudie

Isolate von *A. baumannii* wurden in 2001 (n=158) und 2004 (n=176) in die Untersuchungen einbezogen. Für Amikacin, die  $\beta$ -Lactam/Sulbactam-Kombinationen, Meropenem, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Doxycyclin wurden jeweils Sensibilitätsraten von über 85 % ermittelt. Die Sensibilitätsraten für Gentamicin, Tobramycin, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Ciprofloxacin und Moxifloxacin variierte zwischen 75 % und 85 %.

##### GENARS

Im Jahr 2002 wurden etwa 300 und in 2006 etwa 600 *A.-baumannii*-Isolate untersucht. Für Amikacin, Meropenem, und die  $\beta$ -Lactam/Sulbactam-Kombinationen ergaben sich weitgehend unveränderte Sensibilitätsraten um 90 % oder darüber. Ein Rückgang der Sensibilität war gegenüber Ciprofloxacin (81,9 % auf 75,2 %) und Doxycyclin (91,6 % auf 88,2 %) zu beobachten. Die Sensibilitätsraten für Tobramycin und Gentamicin lagen weitgehend konstant bei etwa 80 %, die von Ceftazidim bei weniger als 70 %. Die Unterschiede der Sensibilitätsraten in den beteiligten Kliniken waren weniger deutlich als bei *Pseudomonas aeruginosa*.

##### Sonstige Daten

Im Rahmen von G-TEST (siehe Kapitel 4.1.5.1) wurde die Empfindlichkeit von 140 *A.-baumannii*-Isolaten gegenüber Tigecyclin und anderen Antibiotika getestet. Imipenem und Tigecyclin wiesen die höchste Aktivität auf, wobei jeweils mehr als 90 % der Isolate in Gegenwart einer Konzentration von 0,5 mg/L gehemmt wurden. Ein Stamm (0,7 %) wurde als Imipenem-resistent gewertet. Dem gegenüber waren 30 % der Isolate gegen Ciprofloxacin und 13,6 % gegen Genatmicin resistent.

#### Fazit

Im internationalen Vergleich stellt sich die Resistenzlage in Deutschland vergleichsweise günstig dar. Die gezielte Therapie von *Acinetobacter*-Infektionen erfolgt gemäß Antibiogramm. Zur Behandlung schwerer Infektionen bei Verdacht auf *Acinetobacter* wird ein geeignetes Carbapenem (z. B. Imipenem, Meropenem) empfohlen.

▷ M. Kresken, E. Straube  
Reviewer: N. Kleinkauf

1. Kresken M, Leitner E, Seifert H, et al. Empfindlichkeit klinischer Isolate häufig vorkommender Bakterienspezies gegenüber Tigecyclin. *Chemother J.* 2008; 17:205–26.

### 4.1.7 *Neisseria meningitidis*

Der Erreger *Neisseria meningitidis* verursacht Sepsis und Meningitis, vor allem bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Die meldepflichtige Meningokokkeninfektion ist aufgrund einer Sterblichkeit von ca. 10 % und einem ebenso hohen Risiko von dauerhaften Folgeschäden gefürchtet. Zudem werden bei der Meningokokkenerkrankung Sekundärfälle und Ausbrüche beobachtet.

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

Wichtigste präventive Maßnahme gegen Meningokokkeninfektionen der Serogruppen A, C, W135 und Y ist die Bereitstellung von Impfstoffen auf der Basis nativer oder konjugierter Kapselpolysaccharide. Feintyp-spezifische Impfstoffe gegen Serogruppe-B-Meningokokken stehen für Epidemien zur Verfügung. Universelle Serogruppe-B-Impfstoffe befinden sich in der klinischen Erprobung.

In industrialisierten Ländern stellen  $\beta$ -Lactame die wichtigste Säule der antibiotischen Therapie invasiver Meningokokkeninfektionen dar. Für die prophylaktische Behandlung von engen Kontaktpersonen (z. B. im häuslichen Umfeld des Erkrankten) werden die Antibiotika Rifampicin oder Ciprofloxacin, bei Schwangeren ggf. Ceftriaxon, herangezogen.

Im Gegensatz zur Situation bei der verwandten Art *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken, siehe Kapitel 4.1.8) ist die Resistenzsituation bei Meningokokken nicht beunruhigend. Ein Versagen der antibiotischen Therapie ist nur in wenigen Fällen für letale Infektionsverläufe verantwortlich. Zumeist kann bei Therapieversagen das Antibiotikum trotz effektiven Abtötens der Bakterien einen rasch progredienten toxischen Verlauf nicht aufhalten.

Die molekularen Mechanismen der Antibiotikaresistenz bei Meningokokken sind teilweise verstanden. Mutationen in der Transpeptidaseregion des Penicillinbindeprotein 2 (PBP2) sind für eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Penicillin verantwortlich. Die klinische Relevanz der Mutationen ist

allerdings noch unklar. Eine Vielzahl an allelen Varianten des *penA* Gens zirkulieren bei Meningokokken und wurden unter Beteiligung des Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken in einem europäischen Projekt mit dem Resistenzphänotyp assoziiert. Plasmidkodierte  $\beta$ -Lactamasen spielen bei Meningokokken – im Gegensatz zu Gonokokken – keine Rolle.

Die seltene Rifampicinresistenz wird durch Punktmutationen im *rpoB* Gen verursacht, das die  $\beta$ -Untereinheit der RNA-Polymerase kodiert. In der Literatur wurden Erkrankungen durch Rifampicin-resistente Stämme bei Rifampicin-behandelten Kontaktpersonen beschrieben.

Resistenzen gegenüber Gyrasehemmern werden Alterationen in den *gyrA* und *parC* Genen zugeschrieben. Solche Resistenzen sind in Deutschland überaus selten.

Das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken erfasst für alle eingesendeten Isolate die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin G, Rifampicin und Ciprofloxacin. Cefotaxim wird sporadisch getestet. Zur Anwendung kommen Agardiffusionstests unter Verwendung von Etest®-Streifen und Protokollen, die von der European Monitoring Group on Meningococci erarbeitet wurden und mit den CLSI-Richtlinien übereinstimmen. Da die Grenzwerte etwas variieren, wurden für diesen Bericht die CLSI-Grenzwerte verwendet.

Die Resistenzdaten wurden bis 2007 an das EU-IBIS Netzwerk (invasive bacterial infections surveillance; [www.euibis.org](http://www.euibis.org)) weitergeleitet. In 2007 wurde EU-IBIS an das ECDC transferiert.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken werden systematisch alle eingesendeten Stämme von Patienten mit invasiven Infektionen einer Empfindlichkeitsprüfung gegenüber Penicillin G, Ciprofloxacin und Rifampicin unterzogen. Daten vor 2002 sind aus methodischen Gründen nicht mit den aktuellen Daten vergleichbar und werden hier nicht berücksichtigt. In Deutschland waren in dem Zeitraum von 2002 bis zum 1. Halbjahr 2007 14,1 % der Isolate von verschiedenen Patienten mit invasiven Infektionen intermediär empfindlich oder resistent gegenüber Penicillin (Tab. 4.1.7.1). Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin oder Rifampicin fand sich nur bei ungefähr 1% der Patientenisolate (Tab. 4.1.7.1). Zeitliche Schwankungen des Anteils Penicillinsensibler Stämme sind zu beobachten (2002: 78,3 %; 2003, 89,9 %; 2004, 86,6 %; 2005, 89,7 %; 2006, 84,9 %). Von einer reduzierten Empfindlichkeit wird ab einer MHK von 0,094 mg/L gesprochen. Interessanterweise weisen die meis-

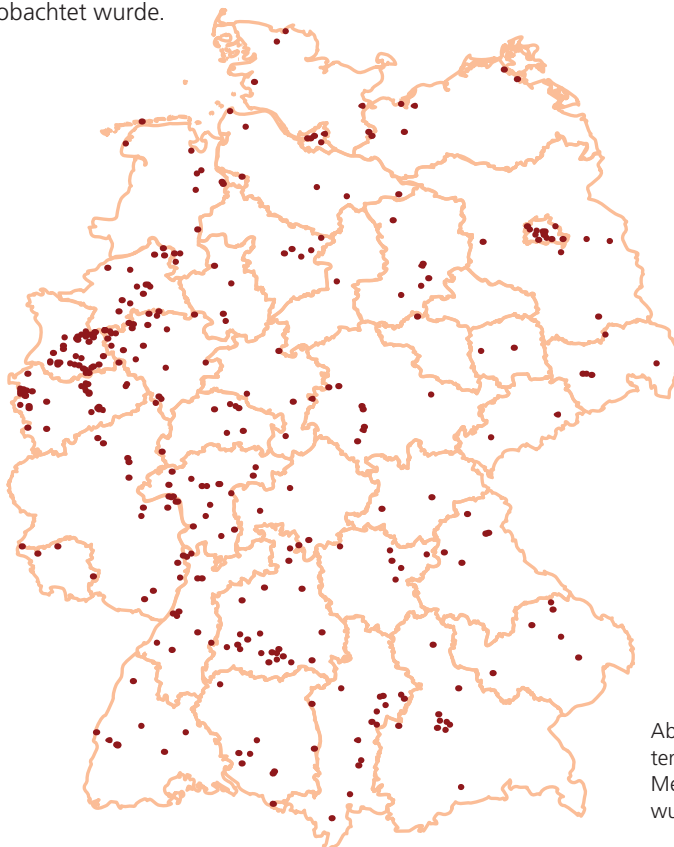
**Tab. 4.1.7.1: Ergebnisse der Antibiotikaresistenztestung invasiver Meningokokkenstämme von 2.277 Patienten (Quelle, Nationales Referenzzentrum für Meningokokken, Daten von 2002 bis 1. Halbjahr 2007)**

Antibiotikum	sensibel	intermediär	resistent
Penicillin G	1.955	320	2
Ciprofloxacin	2.274	1	2
Rifampicin	2.272	4	0

ten Stämme mit einer MHK bis 0,094 mg/L nur selten eine Alteration des *penA* Gens auf, während solche genetischen Veränderungen bei Stämmen mit höheren MHK-Werten regelmäßig gefunden werden. Resistenzen gegenüber Cefotaxim wurden bisher am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken nicht beobachtet (n=185 Patientenisolate; beobachtete MHK-Werte von 0,002 mg/L bis 0,012 mg/L).

Eine regionale Häufung von Stämmen mit reduzierter Penicillinempfindlichkeit ist anhand der Daten von 2002 bis 2007 (1. Halbjahr) nicht zu erkennen (Abb. 4.1.7.1).

Reduzierte Penicillinempfindlichkeit ist zumindest teilweise mit der Serogruppe und dem Feintyp assoziiert. Während im Beobachtungszeitraum nur 11 % der Serogruppe-B-Isolate verschiedener Patienten eine reduzierte Empfindlichkeit aufwiesen, war dieser Anteil bei Serogruppe-C-Stämmen mit 23 % und W135 Stämmen mit über 50 % signifikant höher. Der Stamm mit dem Feintyp C:P1.5,2:F5–8, der zumeist mit einer bestimmten Linie assoziiert ist (Sequenztyp-8-Komplex), fand sich in der sensiblen Kohorte nur einmal, während er 35 mal in der Kohorte der Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit beobachtet wurde.



## Fazit

Meningokokkeninfektionen können weiterhin mit  $\beta$ -Lactam-antibiotika behandelt werden. Cephalosporine der Gruppe 3 haben Vorrang, da mit diesen eine Eradikation der Keime auch aus dem Nasopharynx mit hoher Sicherheit erreicht wird. Die Resistenzlage kann sich durch Veränderungen der klonalen Struktur der Meningokokken auch in Deutschland verschieben. Langfristig ist trotz der guten Ausgangslage eine zentrale Surveillance der Resistenzsituation aufgrund der Erfahrungen bei Gonokokken und Pneumokokken weiter notwendig. Auch wenn Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin und Rifampicin bisher vernachlässigbar sind, was möglicherweise mit der insgesamt seltenen Verwendung dieser Antibiotika im Kindes- und Jugendalter zusammenhängt, sollte auch in Zukunft die Indikation für eine Postexpositionsprophylaxe gemäß den Empfehlungen von STIKO und RKI streng gestellt werden. International ist eine weitere Standardisierung und eine Korrelation von Geno- und Phänotypen in Arbeit und wird z. B. von der European Monitoring Group on Meningococci vorangetrieben.

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

Abb. 4.1.7.1: Geographische Darstellung von Wohnorten von Patienten, bei denen in dem Zeitraum von 2002 bis zum 1. Halbjahr 2007 Meningokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit isoliert wurden.

### 4.1.8 *Neisseria gonorrhoeae*

*Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken) ist der Erreger der Gonorrhoe, einer umgangssprachlich auch als Tripper bezeichneten, nur beim Menschen vorkommenden sexuell übertragbaren Infektionskrankheit. Nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen imponiert die Gonorrhoe insbesondere als Urethritis und/oder Zervizitis. Durch Oral- oder Analverkehr mit Infizierten kann es auch zur Ausbildung einer Pharyngitis bzw. Proktitis kommen. Als Komplikationen durch aufsteigende Infektion sind beim Mann die Prostatitis und Epididymitis sowie bei der Frau die Salpingitis und Peritonitis (PID, pelvic inflammatory disease) zu nennen. Eine durch hämatogene Streuung disseminierte Gonokokkeninfektion kann mit einer Arthritis und 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 entfallen war. Sentinel-Untersuchungen des RKI weisen jedoch auf eine weite Verbreitung der Gonorrhoe und allgemein auf die „stille Epidemie“ sexuell übertragbarer Erkrankungen in Deutschland hin.

### Trends in der Resistenzentwicklung

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

Gegenüber Penicillin, früher das Mittel der Wahl zur Behandlung der Gonorrhoe, zeigen sich deutliche Resistenzraten von über 20 % im Raum Frankfurt am Main und im Südwesten Deutschlands. Aber auch im Raum Berlin lassen sich – neben 3,5 % Penicillin-resistenten Isolaten – 22,3 % der Gonokokken als lediglich intermediär empfindlich beurteilen, so dass Penicillin nicht für die kalkulierte Therapie geeignet ist. Auch Tetracyclin mit Resistenzraten zwischen 29,2 % und 60,6 % und einem zusätzlich beträchtlichen Anteil intermediär empfindlicher Isolate ist kein Antibiotikum der Wahl. Bezüglich des Chinolons Ciprofloxacin deutet sich weniger räumlich als vielmehr im zeitlichen Verlauf beurteilt eine bedrohliche Zunahme der Resistenzsituation an (innerhalb von 10 Jahren ein Anstieg der Resistenz von 1,2 % auf 47,7 %). Azithromycin gilt als Reservesubstanz in der Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe. Aber auch gegenüber dem Azalid zeigten sich inzwischen Resistenzraten von über 5 %. Lediglich die Cephalosporine der Gruppe 3 (Ceftriaxon und Cefixim) sowie das Aminoglykosid Spectinomycin zeigen bisher 100 % Wirksamkeit in vitro.

**Tab. 4.1.8.1: Grenzwerte für die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* (Quelle: CLSI, 2008)**

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

\*vorläufiger Grenzwert nach CDC

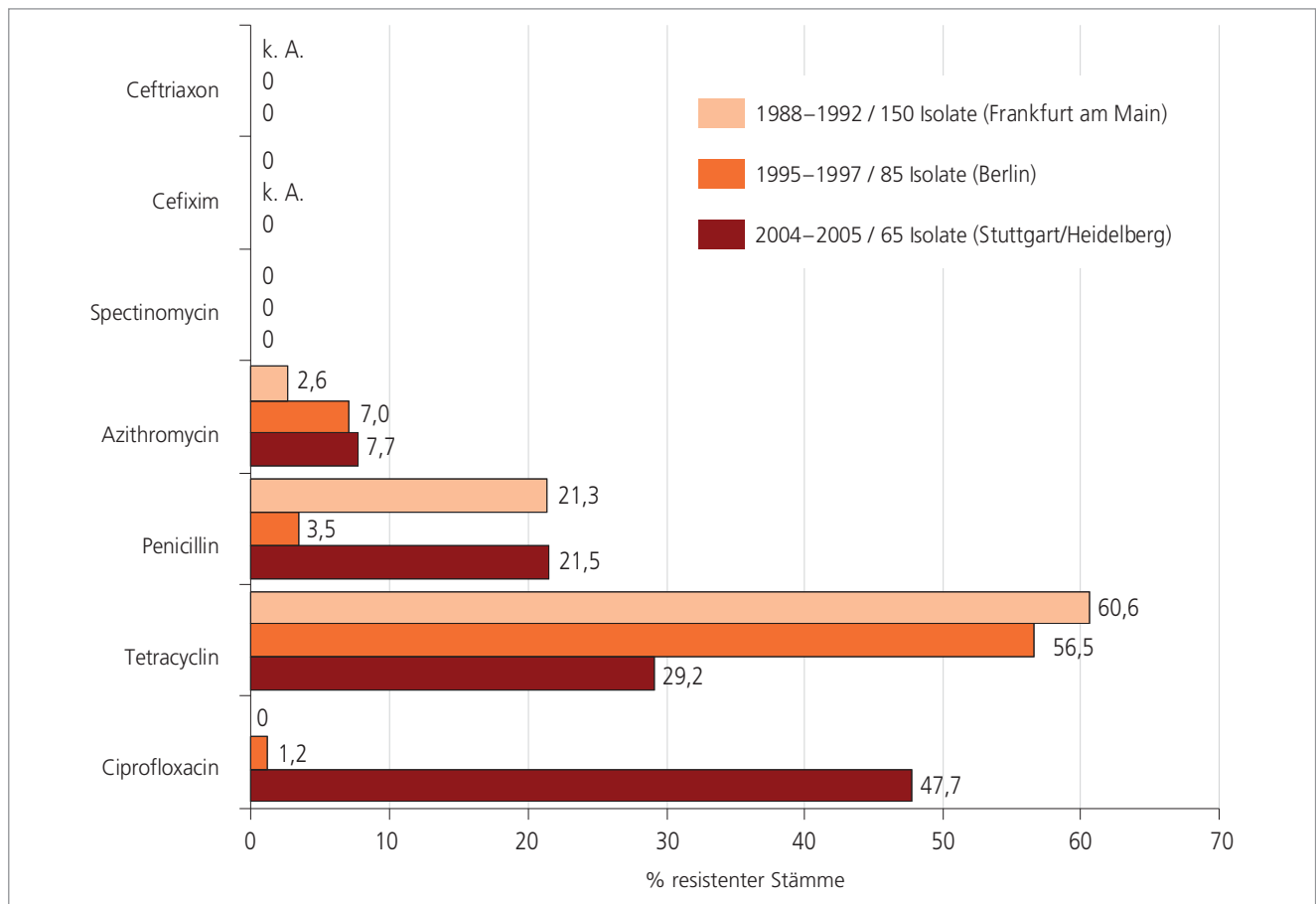


Abb. 4.1.8.1: Zeitliche und räumliche Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei *N. gonorrhoeae* (Quellen: Referenzen 1-3)  
k. A., keine Angaben

## Fazit

Die Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* ist in Deutschland nur lückenhaft erfasst. Zur Beurteilung der Resistenzsituation und Formulierung effektiver Therapieempfehlungen bedarf es daher der Etablierung eines Antibiotika-Resistenz-Surveillance Systems für Gonokokken in Deutschland. Darüber hinaus erscheint eine Einbindung in das europäische Netzwerke ESSTI (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections) sinnvoll. Die WHO fordert von einer kalkulierten suffizienten Therapie der Gonorrhoe einen Heilungserfolg von  $\geq 95\%$ . Angesichts der vorliegenden Resistenzdaten bei *N. gonorrhoeae* scheint dieses Ziel nur mit Cephalosporinen der Gruppe 3 und Spectinomycin erreichbar.

▷ T.A. Wichelhaus  
Reviewer: U. Marcus

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, U.S.A., 2008.
2. Schäfer V, Enzensberger R, Schneider C, et al. Epidemiology of Penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Frankfurt, Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14:914–8.
3. Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin. *Hautarzt* 2000; 51:666–9.
4. 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.



### 4.1.9 *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkulose ist weltweit eine der wichtigsten Ursachen von Krankheit und Tod. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Zahl der Menschen, bei denen 2006 erstmals eine Tuberkulose diagnostiziert wurde, auf 9,2 Mio. Die Zahl der Todesfälle im gleichen Jahr lag bei ca. 1,7 Mio. Das bedeutet, dass jede Minute etwa drei Menschen an Tuberkulose versterben. Die meisten Erkrankungen betreffen die Lunge und Atemwege und bei mehr als 1/3 aller Erkrankten (weltweit 2006: 44 %) kommt es zu der hoch ansteckenden Form der mikroskopisch-positiven Lungentuberkulose. Über eine hämatogene Streuung der Erreger von der pulmonalen Eintrittspforte aus können aber alle Organe betroffen sein.

Die Medikamente und Strategien zur Behandlung der Tuberkulose wurden in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entwickelt. Die fünf folgenden Medikamente sind auf Grund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit Mittel der ersten Wahl: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S). Die Standardtherapie (so genannte Kurzzeittherapie) beginnt mit einer Kombination von vier Medikamenten (HRZE) und wird nach 2–3 Monaten mit zwei Medikamenten (HR) über insgesamt sechs Monate fortgeführt. Bei Verdacht auf das Vorliegen von Resistenzen richtet sich die Therapie nach dem Ergebnis der Resistenztestung des kulturellen Isolates.

Die Hauptursachen für die Resistenzentstehung liegen in einer inadäquaten Therapie oder einem vorzeitigen Therapieabbruch. Bei der Monotherapie, d. h. nach Gabe nur eines wirksamen Medikaments, kommt es obligat zur Selektion von resistenten Erregern. Dies beruht darauf, dass ein kleiner Teil der Bakterienpopulation jeweils gegen das 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 Bakterien ungehemmt vermehren, so dass nach kurzer Zeit die sensiblen Erreger, die durch das Antituberkulotikum abgetötet wurden, durch resistente Bakterien ersetzt werden.

Wenn Resistenzen gegen die Medikamente der ersten Wahl vorliegen, müssen so genannte Zweitrangmedikamente eingesetzt werden, die durch mehr unerwünschte Wirkungen belastet sind. Da einige dieser Medikamente nur bakteriostatisch wirken, muss die Therapie deutlich länger, z. T. mehr als zwei Jahre, durchgeführt werden.

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 stehen erstmals für ganz Deutschland auch Daten zur Resistenz der gemeldeten Fälle zur Verfügung. Die bis zum

Stichtag am 1.8.2007 an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedaten stellen die Grundlage der in diesem Kapitel dargestellten Resistenzsituation dar.

### Tuberkulose und Resistenzsituation 2006 in Deutschland

Für das Jahr 2006 wurden in Deutschland – entsprechend der Referenzdefinition des RKI – insgesamt 5.402 neu diagnostizierte Erkrankungen an Tuberkulose registriert. Dies entspricht bezogen auf 100.000 Einwohner einer Inzidenz von 6,6. Damit setzte sich der rückläufige Trend der Erkrankungszahlen fort (Vorjahr: 6.022; Inzidenz 7,4 pro 100.000). Für 3.501 dieser 5.402 Erkrankungsfälle (64,8 %) lagen Informationen über das Ergebnis der Resistenztestung – zumindest für die beiden wichtigsten Erstrangmedikamente Isoniazid und Rifampicin – vor. Zur Bestimmung der Resistenzlage wurden diese Erkrankungsfälle gemäß der WHO-Definition jeweils als Nenner definiert. Eine jegliche Resistenz (d. h. eine Resistenz gegenüber mindestens einem der fünf Erstrangmedikamente (H, R, Z, E oder S) wurde in 447 (12,8 %) Fällen angegeben. Eine Multiresistenz (MDR-TB), definiert als Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin, lag in 78 (2,2 %) Fällen vor.

Multiresistente Erreger, die zusätzlich gegenüber einem Fluorchinolon und einem der drei parenteralen Medikamente der zweiten Wahl (Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin) resistent sind, werden als „ausgedehnt resistente Tuberkulose“ oder XDR-TB bezeichnet. Angaben zur Resistenz gegenüber Zweitrangmedikamenten werden im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht erst ab 2009 erfasst, so dass auf der Basis der Meldedaten noch keine Aussage zum Vorkommen der XDR-Tuberkulose in Deutschland gemacht werden kann. Nach Untersuchungen der WHO wird der Anteil auf etwa 2 % der MDR-TB geschätzt und auch in Deutschland werden seit einigen Jahren Patienten mit XDR-TB diagnostiziert.

### Risikofaktoren für eine Resistenzentwicklung

Ein Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung ist eine Vorerkrankung an Tuberkulose, da diese möglicherweise nicht adäquat oder unvollständig behandelt wurde. Für 4.759 (88,1 %) der insgesamt 5.402 übermittelten Erkrankungsfälle lagen Informationen zu einer Tuberkulosevorerkrankung vor. Bei etwa jedem 7. Erkrankten (706 von 4.759; 14,8 %) war zuvor schon einmal eine Tuberkulose diagnostiziert worden. In Tab. 4.1.9.1 werden die nachgewiesenen Resistenzen für Erkrankungsfälle mit einer behandelten Vorerkrankung den Fällen ohne Vorerkrankung gegenübergestellt.

**Tab. 4.1.9.1: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Status der Vorerkrankung und Vorbehandlung (Quelle: Robert Koch-Institut, Daten von 2006)**

Resistenzphänotyp	Vorerkrankung (mit Vorbehandlung) (n=242)		keine Vorerkrankung (n=2.749)		Faktor Vorerkrankung/ keine Vorerkrankung
	n	%	n	%	
Isoniazid (H)**	36	14,9	206	7,5	2,0
Rifampicin (R)**	14	5,8	55	2,0	2,9
Pyrazinamid (Z)	12	5,0	88	3,2	1,5
Ethambutol (E)**	13	5,4	48	1,7	3,1
Streptomycin (S)*	29	12,0	196	7,1	1,7
Multiresistenz**	13	5,4	53	1,9	2,8
Jegliche Resistenz (HRES)**	46	19,0	292	10,6	1,8
Jegliche Resistenz (HRESZ)*	47	19,4	343	12,5	1,6
Polyresistenz (HRES)	11	4,5	73	2,7	1,7

\*signifikant höherer Anteil resistenter Erreger bei Erkrankten mit Vorerkrankung und Vorbehandlung (p <0,01)

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

**Tab. 4.1.9.2: Anzahl und prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland (Deutschland vs. Ausland, Quelle: Robert Koch-Institut, Daten von 2006)**

Resistenzphänotyp	Deutschland (n=1.876)		Ausland (n=1.507)		unbekannt (n=118)		gesamt (n=3.501)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Isoniazid (H)*	89	4,7	186	12,3	4	3,4	279	8,0
Rifampicin (R)*	12	0,6	67	4,4	3	2,5	82	2,3
Pyrazinamid (Z)	53	2,8	60	4,0	3	2,5	116	3,3
Ethambutol (E)*	20	1,1	54	3,6	2	1,7	76	2,2
Streptomycin (S)	77	4,1	172	11,4	8	6,8	257	7,3
Multiresistenz*	12	0,6	64	4,2	2	1,7	78	2,2
Jegliche Resistenz (HRES)*	134	7,1	243	16,1	11	9,3	388	11,1
Jegliche Resistenz (HRESZ)*	169	9,0	266	17,7	12	10,2	447	12,8
Polyresistenz (HRES)*	28	1,5	65	4,3	1	0,8	94	2,7

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

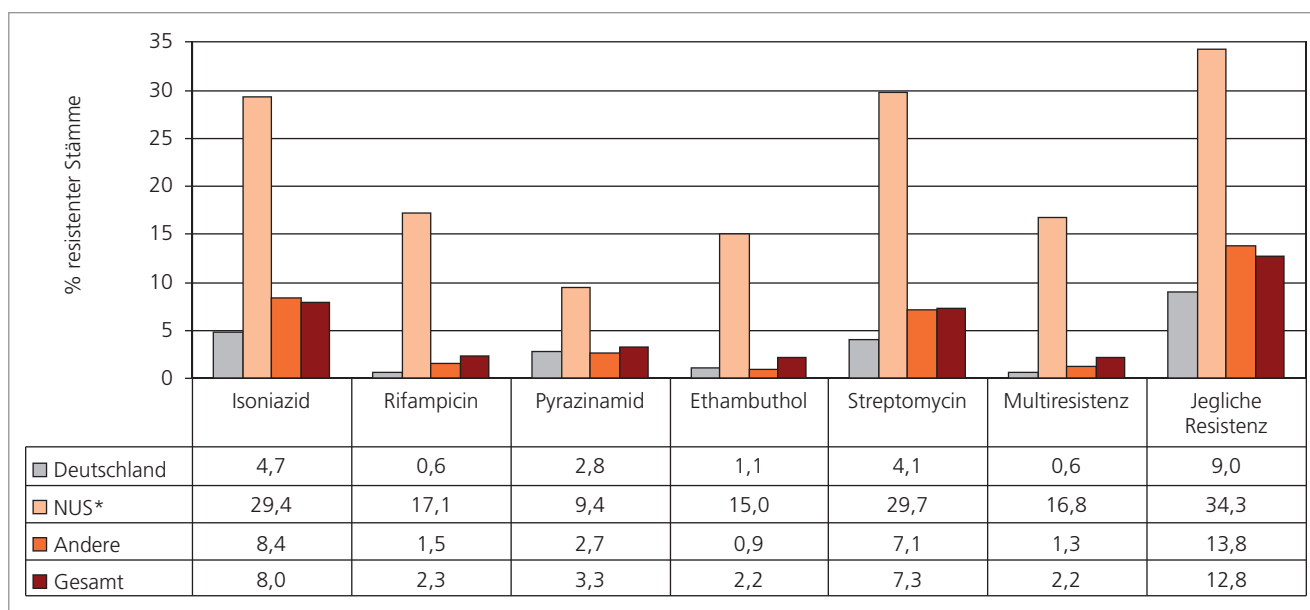


Abb. 4.1.9.1: Prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose für Geburtsland Deutschland (n=1.876), NUS (n=286), andere Länder (n=1.221) und für alle Fälle mit Information zur Resistenz (n=3.501) (Quelle: Robert Koch-Institut, Daten von 2006)

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

Eine latente Infektion mit Tuberkulose kann auch nach vielen Jahren noch zu einer Erkrankung führen, weshalb bei Menschen mit Migrationshintergrund das Erkrankungsrisiko und die Resistenzeigenschaften des Erregers die epidemiologische Situation im Herkunftsland widerspiegeln. Dies wird durch die Auswertung der übermittelten Daten für 2006 bestätigt. Die Analyse der Resistenzsituation nach dem Geburtsland zeigt einen signifikant höheren Anteil von Erkrankungsfällen durch resistente Erreger bei im Ausland geborenen Patienten (Tab. 4.1.9.2).

Eine besondere Rolle spielen hierbei Erkrankte, die in einem der Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (NUS, Neue Unabhängige Staaten) geboren sind. Bei Erkrankten, die aus diesen Ländern stammen, ist ca. ein Drittel der Erreger (34,3 %, 98 Fälle) gegen mindestens eines der fünf Erstrangmedikamente (jegliche Resistenz) resistent. Im Vergleich zu Deutschland (9,0 %, 169 Fälle) war der Anteil resistenter Erreger hier fast viermal so hoch und im Vergleich zu anderen Ländern (13,8 %, 168 Fälle) 2,5 mal so hoch. Noch deutlicher ist der Unterschied bei der multiresistenten Tuberkulose. Hier war der Anteil bei Erkrankten aus den NUS-Ländern mit 16,8 % (48 Fälle) etwa 28 mal so hoch wie bei Patienten aus Deutschland (0,6 %, 12 Fälle) und war auch als bei Erkrankten aus anderen Ländern (1,3 %, 16 Fälle) deutlich höher (Abb. 4.1.9.1).

Weitere Faktoren wie z. B. Obdachlosigkeit, ein Gefängnisaufenthalt oder eine Suchterkrankung (Alkoholabusus, Drogenabhängigkeit) können sowohl das Risiko einer klini-

schen Erkrankung nach einer Tuberkuloseinfektion als auch die Entstehung von Resistenzen erhöhen. Ein Risikofaktor der Resistenzentstehung ist hierbei die unsichere Therapieadhärenz. Aus den Meldedaten liegen hierzu jedoch keine Informationen vor.

### Trends in der Resistenzentwicklung 2002 bis 2006

Die bundesweite Erfassung der Resistenzen im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht der Tuberkulose seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 erlaubt es, die Resistenzentwicklung über mehrere Jahre zu analysieren. Die Auswertung für die letzten fünf Jahre zeigt hierbei einen ansteigenden Trend bis zum Jahr 2005 (Ausnahme: Isoniazid bis 2004). Besonders deutlich wird dies für die multiresistenten Fälle und die Fälle mit jeglicher Resistenz (Abb. 4.1.9.2). In 2006 ist der Anteil resistenter Tuberkulose nur für Streptomycin rückläufig. Alle anderen Resistenzen liegen bei dem Wert von 2002 bzw. leicht darüber (0,1–1,1 %). Da die Zahl der Tuberkulosefälle in 2006 um 2.267 Fälle niedriger lag als in 2002, ist die absolute Anzahl der Erkrankungsfälle durch resistente Tuberkulose jedoch rückläufig.

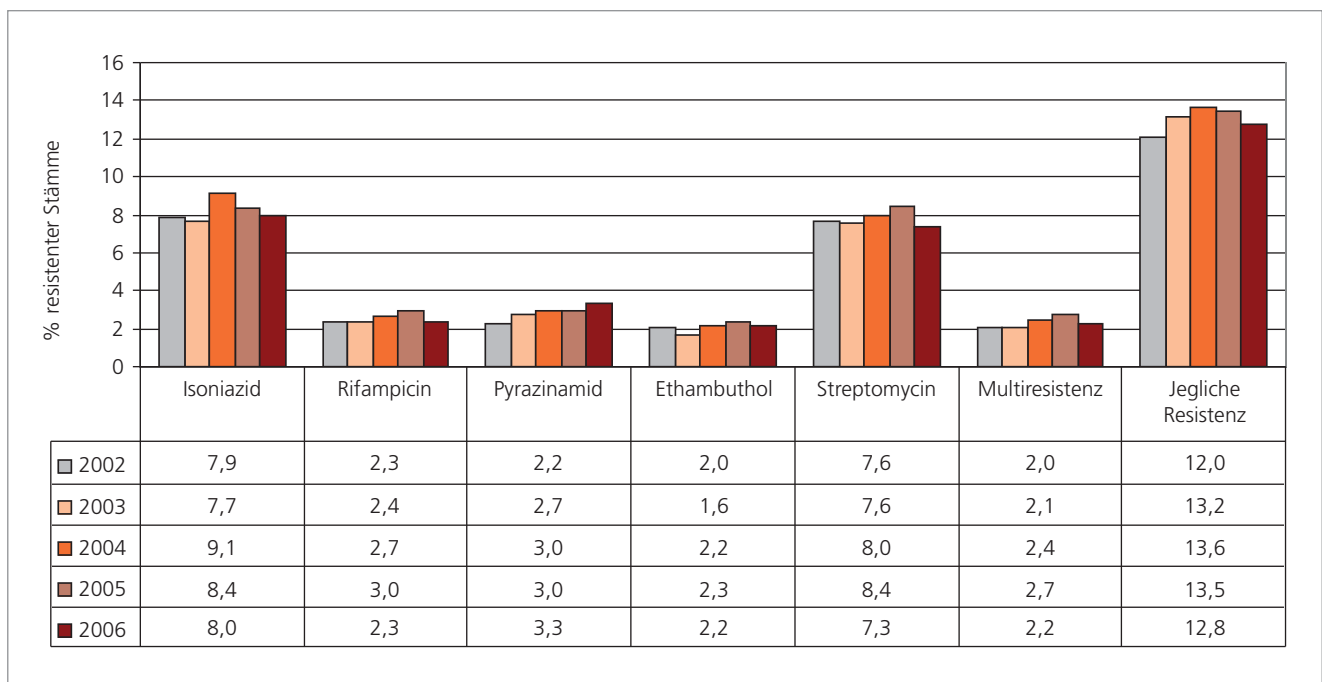


Abb. 4.1.9.2: Prozentuale Anteile resistenter Tuberkulose in Deutschland, 2002–2006 (Quelle: Robert Koch-Institut)

## Fazit

Auch in Deutschland gehört die Tuberkulose durch ihre lange Erkrankungs- und Behandlungsdauer sowie fast 5.500 neu diagnostizierten Erkrankungen im Jahr 2006 weiterhin zu den bedeutenden Infektionskrankheiten. Der in den letzten fünf Jahren beobachtete relative Anstieg resistenter Erreger und die deutlich erhöhten Resistenzquoten bei Erkrankten, die nicht in Deutschland geboren sind, sprechen für ein zunehmendes Potenzial für die Übertragung resistenter Erreger bei Neuinfektionen innerhalb von Risikogruppen auch in Deutschland. Besonders bedeutsam ist hierbei der im internationalen Vergleich hohe Anteil multiresistenter Erreger. Die frühe Erkennung von Resistenzen und die Einleitung einer adäquaten Therapie, insbesondere bei den bekannten Risikogruppen, ist eine wesentliche Voraussetzung für die Kontrolle der Erkrankung.

▷ W. Haas, D. Altmann, B. Brodhun  
Reviewer: T. Ulrichs

### 4.1.10 *Candida* spp.

*Candida* spp. können in kleinen Mengen regelhaft im Respirations- und Verdauungstrakt gesunder Menschen nachgewiesen werden. Wenn auch die humanpathogenen *Candida*-Arten den opportunistischen Infektionserregern zuzuordnen sind, so können unter bestimmten Risikobedingungen (z. B. bei bestehender antibakterieller Therapie oder bei Immunsuppression) sowohl oberflächliche Haut- und Schleimhautinfektionen als auch tiefe Organmykosen verursacht werden. Im Rahmen systemischer Infektionen sind häufig Leber und Milz beteiligt, aber auch andere Organsysteme (z. B. Haut, Auge, Zentrales Nervensystem) können betroffen sein. Die Art und Schwere einer systemischen Infektion wird dabei wesentlich vom Immunstatus des Patienten mitbestimmt.

Hohe klinische Relevanz haben zudem Harnwegsinfektionen und Katheter-assoziierte *Candida*-Biofilme. Aus respiratorischen Sekreten werden *Candida*-Hefen zwar häufig isoliert, diese stellen aber recht selten die Ursache einer Pneumonie dar.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Zur Therapie invasiver *Candida*-Infektionen wurde bis in die 80er Jahre vor allem das Polyen Amphotericin B (oft in Kombination mit Flucytosin), eingesetzt. Das wesentlich nebenwirkungsärmere Triazol Fluconazol fand – nach Markteinführung – ab Ende der 80er Jahre eine breite Anwendung. Insbesondere bei HIV Patienten unter der Langzeittherapie des oropharyngealen Soors wurde das Auftreten von Fluconazol-resistenten *Candida*-Isolaten beobachtet. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Azol-Resistenzen bei *Candida albicans* und resistente Non-*Albicans-Candida*-Arten international zunehmen.

In den letzten Jahren stehen auch Breitspektrum-Triazole mit verbesserter Wirksamkeit (z. B. Voriconazol, Posaconazol) sowie zellwandwirksame Echinocandine (z. B. Caspofungin, Anidulafungin) zur Verfügung.

In Deutschland fehlten bis vor kurzem zuverlässige epidemiologische Studien und Resistenzdaten zu *Candida*-Infektionen. Erst seitdem 1997 vom CLSI (vormals NCCLS) eine standardisierte Methode zur Resistenztestung vorgeschlagen wurde, kann die Empfindlichkeit von Hefen zuverlässig erfasst und verglichen werden. Mittlerweile wurden auch entsprechende DIN- und EUCAST-Teststandards erarbeitet. Allerdings wurden noch nicht für alle Antimykotika die entsprechenden „Breakpoints“ festgelegt.

### MykoLabNet-D

Im Rahmen der MykoLabNet-D-Studie des Nationalen Referenzzentrums für Systemische Mykosen wurden erstmals deutschlandweit epidemiologische Daten sowie Resistenzdaten zu systemischen Hefepilzinfektionen erhoben.

Im Zeitraum von Juli 2004 bis August 2005 wurden 561 *Candida*-Isolate, die aus primär sterilen Materialien (vor allem Blutkulturen) erhalten wurden, bis auf Speziesebene charakterisiert und die minimalen Hemmkonzentrationen u. a. gegenüber Amphotericin B, Flucytosin, Fluconazol, Voriconazol und Caspofungin entsprechend der Richtlinie M27-A2 des CLSI bestimmt.

*C. albicans* war die am häufigsten isolierte *Candida*-Spezies (58,8%), gefolgt von *C. glabrata* (19,1%), *C. parapsilosis* (8,0%), *C. tropicalis* (7,5%), *C. kefyr* (2,0%) und *C. krusei* (1,4%). Es ist jedoch zu beachten, dass abhängig vom Zentrum das Spektrum der isolierten Erreger deutlich variieren kann.

Unter allen getesteten Hefen waren 3,7% der Isolate gegenüber Fluconazol, 0,4% gegenüber Voriconazol und 0,5% gegenüber Amphotericin B resistent (Tab. 4.1.10.1).

#### Fazit

Die MykoLabNet-D-Studie weist in ihrer Gesamtheit auf eine bislang günstige Resistenzlage bei *Candida*-Hefen gegenüber den verfügbaren Antimykotika hin.

▷ M. Weig, M. Borg-von Zepelin, U. Groß  
Reviewer: C. Lass-Flörl

**Tab. 4.1.10.1: Resistenz gegenüber Antimykotika bei von systemischen Mykosen isolierten *Candida*-Hefen (Quelle: MykoLab-Net D des Nationalen Referenzzentrums für Systemische Mykosen, Daten von Juli 2004 bis August 2005)**

Antimykotikum	Zahl (%) der Isolate	
	resistent	intermediär*
Amphotericin B	3 (0,5)	-
Flucytosin	25 (4,5)	10 (1,8)
Fluconazol	21 (3,7)	33 (5,9)
Voriconazol	2 (0,4)	-
Caspofungin	Zum Zeitpunkt der Studie war kein Breakpoint festgelegt	

\*bzw. dosisabhängig empfindlich

## 4.2 Gastrointestinale Infektionen

### 4.2.1 *Helicobacter pylori*

Infektionen mit *Helicobacter pylori* werden in der Regel in der frühen Kindheit erworben, persistieren lebenslang und gehen mit einer chronischen Magenschleimhautentzündung einher. In Deutschland liegt die Prävalenz der *H.-pylori*-Infektion bei Erwachsenen zwischen 25 und 45 Jahren bei 25 %. Ca. 17 % der mit *H.-pylori*-Infizierten entwickeln eine gastroduodenale Ulkuskrankheit. 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 MALT-Lymphom (MALT = mucosa-associated lymphatic tissue). Da sowohl *H.-pylori*-assoziierte peptische Ulzera als auch low grade MALT-Lymphome bei einem Großteil der Patienten durch die Eradikation des Bakteriums geheilt werden können, empfiehlt der Maastricht III Konsensus Report u. a. für diese Erkrankungen eine Eradikationstherapie. Diese oral durchführbare Therapie besteht aus einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) in Kombination mit Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol und wird in der Regel über 7 Tage eingenommen. Mit diesen Therapieschemata wird in 79 % bis 96 % der Fälle eine Eradikation erreicht. Einer der wichtigsten Gründe für den Misserfolg einer Eradikationstherapie ist neben der Compliance des Patienten eine bestehende Resistenz gegen die verwendeten Antibiotika. Grundlage der Resistenz bei *H. pylori* ist die Entwicklung von Punktmutationen.

Seit 2001 führt das Nationale Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* eine deutschlandweite Multicenterstudie zur Überwachung der Resistenzentwicklung bei *H. pylori* durch. Neben der Identifikation von Risikofaktoren für eine Resistenzentwicklung sollen die gewonnenen Daten die Grundlage für resistenzorientierte Therapieempfehlungen zur Eradikation bilden.

#### Resinet-Studie

Zurzeit arbeiten 14 mikrobiologische Zentren aktiv an der ResiNet-Studie mit. Diesen Zentren sind jeweils 3 bis 7 Gastroenterologen angeschlossen. Bis einschließlich August 2007 konnten von 912 endoskopierte Patienten vollständige klinisch-epidemiologische Befunde, Informationen über vorausgegangene Behandlungen sowie die Resistenzdaten der jeweiligen *H.-pylori*-Isolate ermittelt und ausgewertet werden. 65,2 % der Patienten (n=595) waren nicht vorbehandelt. 12,1 % der Patienten (n=110) gaben an, bereits einmal vorbehandelt zu sein. 11,7 % (n=107) waren wiederholt vorbehandelt und 10,6 % (n=97) machten keine Angabe zur Vorbehandlung. Bei den nicht vorbehandelten Patienten lag in 28 % der Fälle eine Primärresistenz gegenüber Metronidazol (MZ), in 6 % gegenüber Clarithromycin (CLA) und in 3 % der Fälle eine Doppelresistenz gegenüber Metronidazol und Clarithromycin vor (Abb. 4.2.1.1). Bereits nach der ersten erfolglosen Eradikationstherapie steigen die Resistenzraten auf

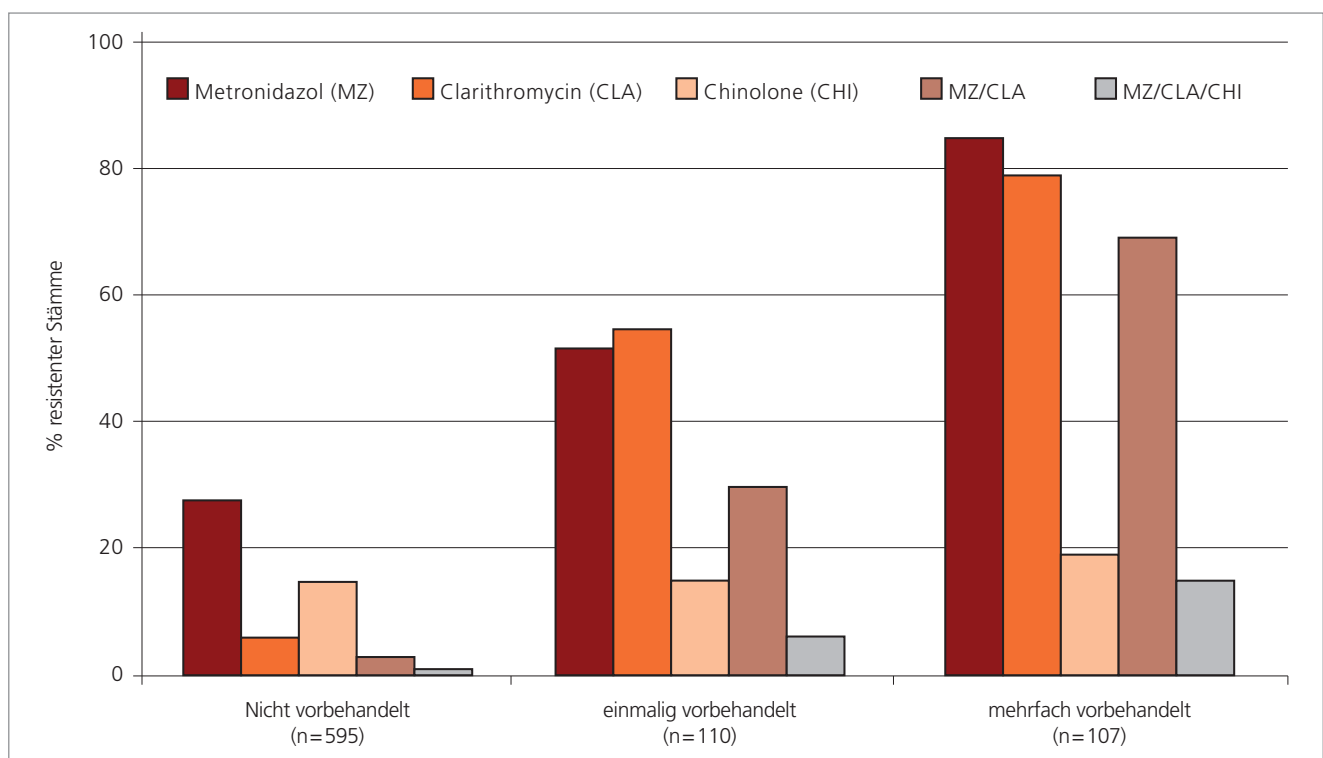


Abb. 4.2.1.1: Resistenzentwicklung bei *H. pylori* in Abhängigkeit von der Vorbehandlung

52 % für Metronidazol, 55 % für Clarithromycin und 30 % für Metronidazol und Clarithromycin an. Nach mehr als einer erfolglosen Eradikationstherapie liegen die Resistenzquoten zwischen 69 % (MZ & CLA) und 85 % (MZ) (Abb. 4.2.1.1). Eine vorangegangene Eradikationstherapie besonders mit Metronidazol ist der Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung bei *H. pylori* (Tab. 4.2.1.1). Ein weiterer Risikofaktor ist das Geschlecht des Patienten. So sind Frauen signifikant häufiger mit resistenten *H. pylori* besiedelt als Männer (Tab. 4.2.1.1; Tab. 4.2.1.2). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Anzahl an Vorbehandlungen sein, die bei Frauen höher ist als bei Männern. Die weiteren untersuchten Risikofaktoren wie die Herkunft des Patienten, der Zahnstatus und der Endoskopiebefund haben keinen signifikanten Einfluss auf die Resistenzentwicklung. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Resistenzentwicklung für die Jahre 2001 bis 2006, so kann bei den nicht vorbehandelten Patienten keine signifikante Zunahme der Resistenzquoten beobachtet werden. Bei der Gesamtstudienpopulation macht sich aber in den

letzten Jahren eine zunehmende Resistenzquote, besonders bezüglich der Clarithromycin- und Metronidazolresistenz bemerkbar. Dies lässt sich wahrscheinlich durch eine quantitative Zunahme des Anteils an vorbehandelten Patienten in der Studie erklären.

Neben Metronidazol, Clarithromycin und Chinolonen werden auch Amoxicillin, Tetracyclin und Rifabutin zur Eradikationstherapie eingesetzt. Keines der im Rahmen von ResiNet untersuchten Isolate zeigte eine Resistenz gegenüber Amoxicillin oder Tetracyclin. Die Resistenzrate für Rifabutin (zur Empfindlichkeitstestung steht zurzeit nur Rifampicin zur Verfügung) liegt bei den nicht vorbehandelten Patienten bei 3 % und bei den vorbehandelten Patienten bei 2,5 % (Daten in Abb. 4.2.1.1 nicht dargestellt). Die fehlende Resistenzzunahme bei vorbehandelten Patienten resultiert wahrscheinlich aus der Tatsache, dass Rifabutin in der Regel zur Erstlinientherapie nicht eingesetzt wird.

**Tab. 4.2.1.1: Risikofaktoren der Resistenzentwicklung bei *H. pylori* (multivariate Analyse\*)**

Resistenz gegen	Variable	OR	KI (95 %)
Clarithromycin (CLA)	männliches Geschlecht	0,51	0,27–0,96
Clarithromycin	einmalig vorbehandelt	22,40	10,74–46,72
Clarithromycin	mehrfach vorbehandelt	90,48	28,58–286,43
Metronidazol (MZ)	männliches Geschlecht	0,45	0,30–0,67
Metronidazol	mehrfach vorbehandelt	6,49	2,26–18,65
Metronidazol	MZ Vorbehandlung	4,36	1,57–12,13
MZ / CLA	einmalig vorbehandelt	7,18	2,78–18,51
MZ / CLA	mehrfach vorbehandelt	38,49	13,05–113,50
MZ / CLA	MZ Vorbehandlung	4,80	1,91–12,07
MZ / CLA / CHI	einmalig vorbehandelt	14,54	1,23–172,43
MZ / CLA / CHI	mehrfach vorbehandelt	21,68	1,68–279,53
MZ / CLA / CHI	MZ Vorbehandlung	7,37	1,45–37,44
Chinolone (CHI)	männliches Geschlecht	0,57	0,35–0,92
Chinolone	MZ Vorbehandlung	3,41	1,13–10,33

\*Geprüfte Variablen: Geschlecht, Alter, Grundkrankheit, Vorbehandlungen, MZ-Vorbehandlung, Herkunft, Zahnstatus, Jahr der Diagnostik  
OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

**Tab. 4.2.1.2: Verteilung der Resistenzen bei *H. pylori* in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten (in %)**

Geschlecht	MZ*	CLA*	MZ & CLA*	MZ & CLA & CHI	CHI*
Weiblich	47	28	19	5	18
Männlich	31	16	11	2	13

\*Signifikanter Unterschied in der Resistenz zwischen den Geschlechtern ( $p < 0,05$ )  
MZ, Metronidazol; CLA, Clarithromycin; CHI, Chinolone

## Fazit

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

- Nicht vorbehandelte Patienten können nach den Vorgaben des Maastricht III Konsensus Reports ohne vorhergehende Empfindlichkeitstestung des Erregers therapiert werden.
- Ein kultureller Nachweis mit Empfindlichkeitstestung zur Durchführung einer resistenzorientierten Therapie ist bereits nach einmaligem Therapieversagen, insbesondere aber bei mehrfach vorbehandelten Patienten, indiziert.
- Vorangegangene Eradikationstherapien sind der wichtigste Risikofaktor für eine Resistenzentwicklung bei *H. pylori*.
- Frauen haben ein höheres Risiko, resistente Erreger zu beherbergen, als Männer.
- Zur Überwachung der Resistenzsituation in Deutschland sind Surveillance-Studien erforderlich.

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

1. Breuer T., Sudhop T, Hoch J, et al. Prevalence of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in the western part of Germany. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 8:47–52.
2. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. *Helicobacter* 2005; 10(Suppl 1):34–9.
3. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, 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.
4. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007; 21:205–14.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772–81.
6. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20:280–322.



## 4.2.2 *Shigella* spp.

Die Häufigkeit von Shigellosen in Deutschland ist rückläufig. Die Zahl der an das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger – am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode – eingesandten *Shigella*-Isolate ging von 258 in 1998 auf 71 in 2006 kontinuierlich zurück. Mindestens die Hälfte dieser Isolate aus humanen Durchfallerkrankungen stammte gesichert von reiseassoziierten Infektionen im Ausland. Bei 72 % der untersuchten *Shigella*-Stämme handelte es sich um *Shigella sonnei*, 23 % waren *Shigella flexneri* und 5 % *Shigella dysenteriae* bzw. *Shigella boydii*. Von 1998 bis 2006 wurde für insgesamt 1.496 *Shigella*-Stämme die Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika ermittelt.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Der Anteil sensibler (gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistenter) *Shigella*-Isolate ging kontinuierlich von 20 % in 1998 auf 6 % in 2006 zurück, während der Anteil der mehrfachresistenten (gegen mindestens drei der getesteten Antibiotika) Stämme von 70 % auf 80 % anstieg. Für einige Antibiotika fanden sich bei allen *Shigella* spp. sehr hohe Resistenzraten, für Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit weiter steigender Tendenz (Tab. 4.2.2.1). Die Resistenzraten für Ampicillin (nicht aber

für Mezlocillin) und Chloramphenicol waren bei *S. flexneri* deutlich höher als bei *S. sonnei*. Bei einigen Stämmen aller *Shigella* spp. (überwiegend von Infektionen im Ausland) waren seit 2001 auch Resistenzen gegen Cephalosporine festzustellen. Neben der verbreiteten Resistenz gegenüber Streptomycin traten bei allen *Shigella* spp. sehr selten auch Resistenzen gegen andere Aminoglykoside auf. In 2003 und 2004 wurden erstmals zwei *S.-flexneri*-Stämme und in 2005 ein *S.-dysenteriae*-Stamm mit Resistenz gegen Ciprofloxacin isoliert. Alle drei Stämme stammten von Patienten mit im Ausland erworbener Infektion und waren multiresistent (gegen 8 bzw. 12 Antibiotika). Der *S.-dysenteriae*-Stamm war zudem unempfindlich gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3.

Während die Resistenz gegenüber Ampicillin und Mezlocillin seit mehreren Jahren auf relativ hohem Niveau stagnierte, zeigte sich eine deutliche Zunahme der Resistenz gegen die Kombination Mezlocillin/Sulbactam (Abb. 4.2.2.1). Vor 2000 waren noch etwa 90 % der Mezlocillin-resistenten Shigellen empfindlich gegenüber der Kombination mit dem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor. Dieser Anteil reduzierte sich zwischen 2004 und 2006 auf nur noch etwa 30 %, was durch eine zunehmende Verbreitung von Inhibitor-resistenten  $\beta$ -Lactamasen verursacht worden sein könnte. Seit 2001 ist auf niedrigem Niveau eine kontinuierliche Zunahme der Resistenz gegenüber Cephalosporinen zu beobachten, was auf die Bildung

**Tab. 4.2.2.1: Resistenzraten von *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)**

Antibiotikum	% resistenter Stämme				
	1998–2006 (n = 1.496)	1998–2000 (n = 691)	2001–2003 (n = 380)	2004–2006 (n = 354)	2006 (n = 71)
Streptomycin	79	76	82	83	83
Cotrimoxazol*	77	69	81	87	80
Tetracyclin	63	52	65	83	83
Ampicillin	37 <i>sonnei</i> 26 <i>flexneri</i> 66	41	33	33	30
Mezlocillin	25	25	27	23	13
Mezlocillin/Sulbactam	6	2	7	16	3
Chloramphenicol	18 <i>sonnei</i> 5 <i>flexneri</i> 54	18	17	20	21
Nalidixinsäure	7	1	7	10	8
Ciprofloxacin	0,2	<0,1	0,3	0,6	<0,1
Gentamicin	0,7	0,6	0,8	0,9	2,8
Kanamycin	0,3	<0,1	1,0	<0,1	0
Amikacin	0,1	<0,1	0,5	<0,1	<0,1
Cefotiam	1,0	0,1	1,3	3,4	3,0
Cefoxitin	0,4	<0,1	<0,1	1,7	2,8
Cefotaxim	0,6	0	1,1	1,6	2,8
Ceftazidim	0,4	0	0,5	1,1	1,4

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

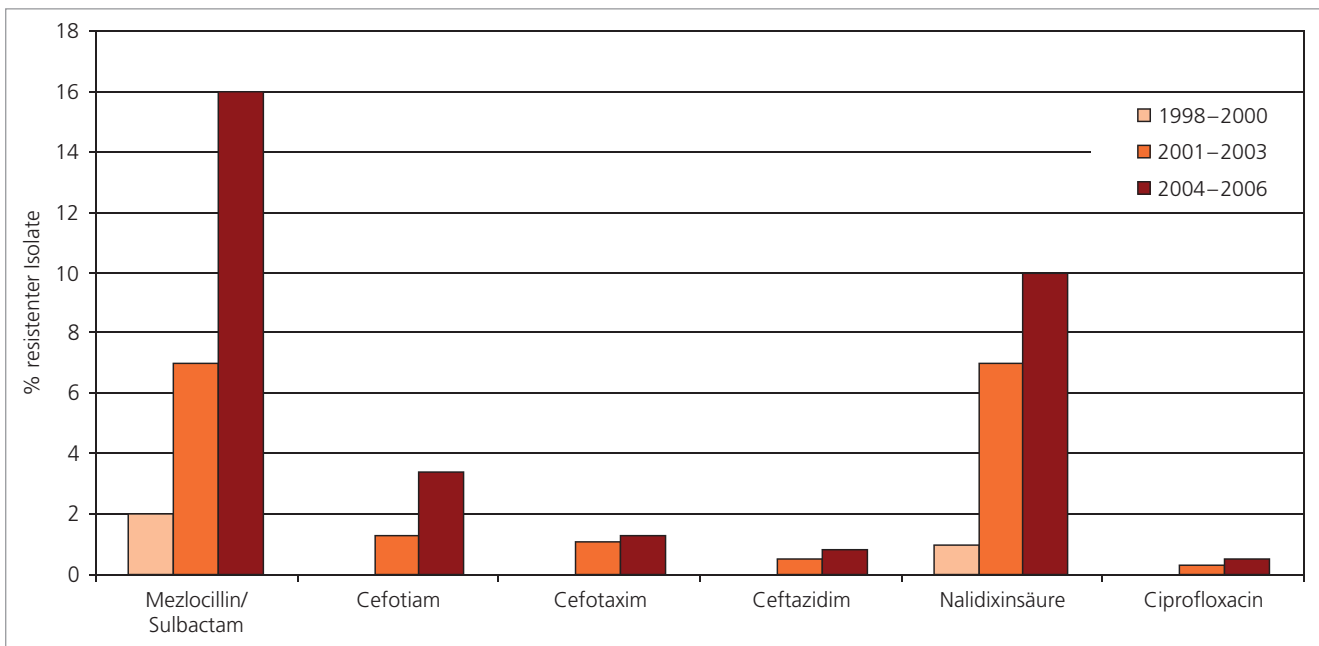


Abb. 4.2.2.1: Zeitliche Entwicklung der Resistenz gegenüber einigen Antibiotika bei *Shigella* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)

von ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamase) zurückzuführen sein könnte. Allerdings ist auch die Resistenzhäufigkeit bei Cefoxitin angestiegen, das von ESBL nicht hydrolysiert wird. Eine deutliche Resistenzzunahme von etwa 10 % (0,6 % in 1998 über den Spitzenwert von 14 % in 2004 auf 8 % in 2006) ist gegenüber Nalidixinsäure festzustellen.

## 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 Shigellose-

zahlen in Deutschland zugrunde legt. Demnach ist bei in Deutschland isolierten Shigellen in der Regel mit Mehrfachresistenz zu rechnen. Besonders hervorzuheben ist, dass ca. 80 % der Stämme gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und etwa 30 % gegenüber Aminopenicillinen, davon etwa ein Drittel auch gegen deren Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor, resistent sind. Ob dem deutlichen Anstieg der Nalidixinsäureresistenz auch eine Zunahme der Resistenz gegenüber Fluorchinolonen folgen wird, ist noch nicht absehbar. Jedoch muss insbesondere bei im Ausland erworbenen *Shigella*-Infektionen auch mit einer Ciprofloxacinresistenz gerechnet werden.

▷ E. Tietze  
Reviewer: M. Kist

### 4.2.3 *Salmonella enterica* subspezies *enterica*

Mit jährlich über 50.000 gemeldeten Erkrankungen gehören Salmonellose zu den häufigsten bakteriellen Gastroenteritiden in Deutschland. Neben Einzelerkrankungen werden jedes Jahr zahlreiche lebensmittelassoziierte Ausbrüche durch *Salmonella enterica* subspezies *enterica* verursacht, wobei die Serovare Enteritidis (etwa 70 % in 2006) und Typhimurium (etwa 20 % in 2006) dominieren. Von 1997 bis 2006 wurden im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger – am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode – 53.671 *Salmonella*-Isolate aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Etwa gleichbleibend über die Jahre machten die beiden häufigsten Serovare Enteritidis (40–50 %) und Typhimurium (30–40 %) zusammen 70–80 % der untersuchten Isolate aus.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Seit 1997 waren kontinuierlich etwa 95 % der Serovar-Enteritidis-Isolate gegenüber allen getesteten Antibiotika sensibel (d. h. gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistent). Hingegen war nur etwa ein Viertel der Serovar-Typhimurium-Isolate sensibel, mit stetig abnehmender Tendenz (von 33 % in 1997 auf 16 % in 2006), während der Anteil sensibler Stämme bei den übrigen Serovaren mit 60–70 % annähernd

gleich geblieben ist. Die Resistenzsituation bei Salmonellen wird somit wesentlich durch die Resistenzentwicklung bei Serovar Typhimurium bestimmt (Tab. 4.2.3.1). Seit 1997 waren hohe und seitdem weiter ansteigende Resistenzraten für Streptomycin, Tetracyclin und den Amino- bzw. Ureidopenicilline zu beobachten. Während bei Serovar Typhimurium zwischen 80 % und 90 % der Mezlocillin-resistenten Isolate noch empfindlich gegen die Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor waren, lag der entsprechende Anteil bei den anderen Serovaren nur bei 40–50 %. Das könnte durch eine ungleiche Verbreitung unterschiedlicher  $\beta$ -Lactam-Resistenzdeterminanten bei Serovar Typhimurium und den anderen Serovaren verursacht sein. Resistenz gegenüber Chloramphenicol war auf gleichbleibend hohem Niveau bei etwa einem Drittel der Serovar-Typhimurium-Isolate, jedoch nur bei knapp einem Zehntel der Isolate anderer Serovare vorhanden. Die Resistenz gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Nalidixinsäure nahm auf relativ niedrigerem Niveau zu. Resistenz gegenüber Fluorchinolonen war nicht bei den Serovaren Typhimurium und Enteritidis, wohl aber sehr selten bei anderen Serovaren nachzuweisen. Neben der verbreiteten Streptomycinresistenz trat nur selten Resistenz gegenüber Aminoglykosiden auf (Kanamycin, Gentamicin, bei bis zu 0,4 % der Serovar-Typhimurium-Isolate auch Amikacin). Resistenz gegenüber Cephalosporinen kam bei Salmonellen sehr selten vor. In 2006 zeigten 0,3 % der untersuchten *Salmonella*-Isolate (7 multiresistente Serovar-Typhimurium-Isolate, 1 Enteritidis, 1 Agona, 1 Virchow) auch Resistenz gegenüber Cefotaxim und Ceftazidim.

**Tab. 4.2.3.1: Resistenzraten von *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)**

Serovar	1997–1999 (n = 19.244)			2000–2002 (n = 20.207)			2003–2005 (n = 11.005)			2006 (n = 3.215)		
	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere
Anteil im Zeitraum (%)	38	46	16	35	52	13	33	43	24	28	44	28
Antibiotikum	% resistenter Stämme der jeweiligen Serovare											
Streptomycin	50	1	18	69	1	26	67	1	19	73	2	23
Tetracyclin	60	2	19	65	1	15	66	2	12	73	2	10
Ampicillin	44	2	8	59	1	9	63	2	8	69	3	10
Mezlocillin	43	1	8	59	1	8	62	1	7	69	2	10
Mezlocillin/Sulbactam	5	0,4	4	14	0,4	5	12	0,3	3	10	0,4	5
Chloramphenicol	34	1	7	43	1	8	33	1	11	33	1	6
Cotrimoxazol*	6	1	0,1	8	1	6	14	1	5	20	1	7
Nalidixinsäure	1	1	4	5	3	10	4	5	10	5	4	8
Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0,2	0	0	0,4	0	0	0,5
Kanamycin	2	0,4	3	3	0,3	3	5	0,2	3	7	0,2	2
Gentamicin	1	0,1	2	2	0,7	1	1	0,2	2	1	0,1	1

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

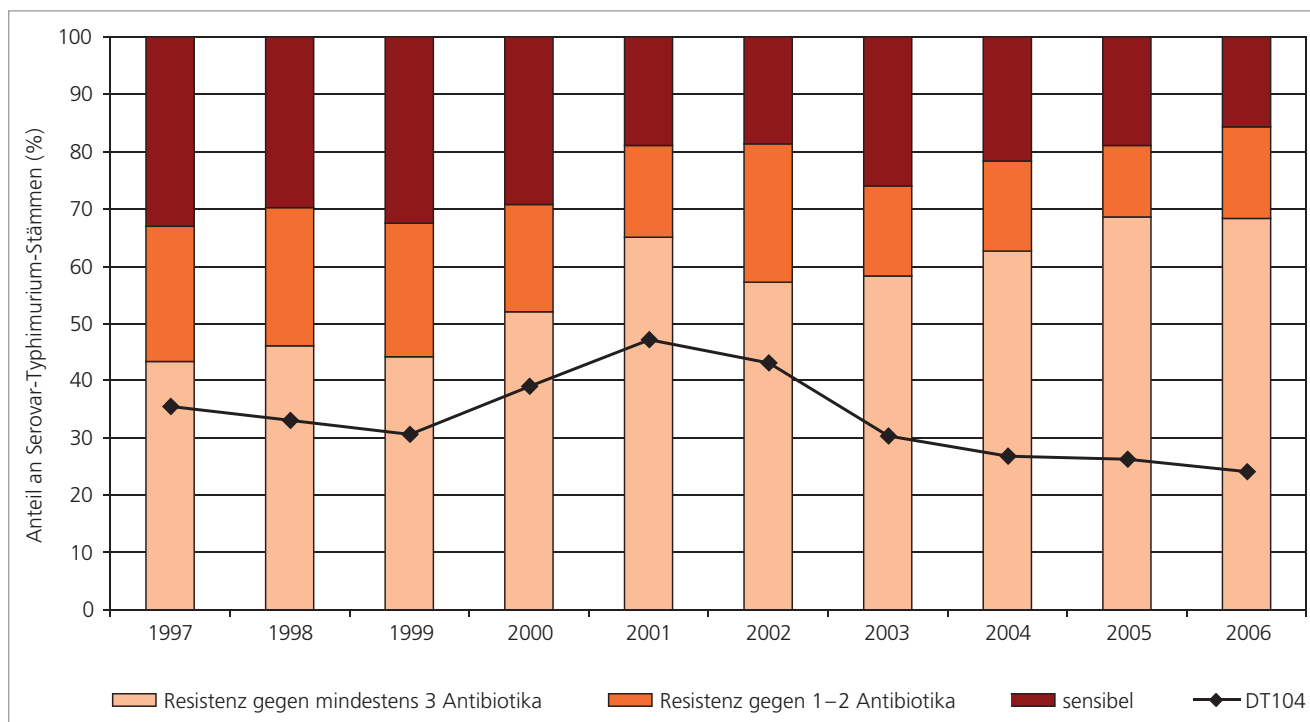


Abb. 4.2.3.1: Entwicklung der Mehrfachresistenz bei *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritisserreger)

Die Mehrfachresistenz (Resistenz gegenüber mindestens drei Antibiotika) bei Stämmen des Serovars Typhimurium nahm von 43 % in 1997 auf 69 % in 2006 zu (Abb. 4.2.3.1). Bis etwa 2001 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 geht die Verbreitung von DT104 zurück, der Anteil von mehrfachresistenten Stämmen unter den Serovar-Typhimurium-Isolaten nimmt aber weiter zu. Die Zunahme der Mehrfachresistenz ist somit nicht mehr durch die Prävalenz eines einzelnen Stammes zu erklären, sondern zeigt sich als ein polyklonales Geschehen innerhalb des Serovars Typhimurium. Mehrfachresistente Stämme bei anderen Serovaren sind dagegen über die Jahre 1997–2006 relativ selten geblieben (bei Serovar Enteritidis 3–4 %, bei den anderen Serovaren je nach epidemischer Situation 10–20 %). Besonders eindrucksvoll sind die deutlich steigenden Resistenzraten (Tab. 4.2.3.1) für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) von 6 % in 1997 auf 20 % in 2006 bei Serovar Typhimurium und von unter 1 % in 1997 auf 7 % in 2006 für die anderen Serovare (nicht jedoch bei Enteritidis). Dagegen ist bei allen Serovaren seit 1997 eine kontinuierlich steigende Tendenz der Resistenzentwicklung gegenüber Nalidixinsäure festzustellen. Das sehr seltene aber seit 2001 regelmäßig wiederholte Auftreten von Ciprofloxacin-resistenten *Salmonella*-Isolaten zeigt eine beginnende Resistenzentwicklung auch gegenüber Fluorchinolonen an.

## Fazit

Die Einschätzung der Resistenzsituation bei Salmonellen, basierend auf den im Nationalen Referenzzentrum untersuchten Erregerisolaten, erfasst gleichbleibend etwa 10 % der jährlich auftretenden *Salmonella*-Infektionen, wenn man die seit 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz gemeldeten Salmonellosezahlen in Deutschland zugrunde legt. Die Lage bei den beiden häufigsten *Salmonella*-Serovaren in Deutschland stellt sich dabei sehr unterschiedlich dar. Serovar-Enteritis-Isolate sind zu etwa 95 % sensibel. Dagegen sind die meisten Serovar-Typhimurium-Stämme heute gegen drei und mehr Antibiotika resistent. Die Resistenzrate für Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) hat sich in den vergangenen zehn Jahren mehr als verdreifacht. Sehr selten treten auch multiresistente Stämme mit Resistenz gegen Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 (z. B. Cefotaxim, Ceftazidim) auf.

▷ E. Tietze  
Reviewer: M. Kist

## 4.2.4 *Yersinia enterocolitica*

Nach den Meldezahlen sind Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* in Deutschland etwa so häufig wie Infektionen mit darmpathogenen *Escherichia coli*. Von 2005 bis Ende Juni 2007 wurden im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger – am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode – 474 *Y.-enterocolitica*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Etwa drei Viertel der Stämme wurden in einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 1 Mio. Einwohnern aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial von Patienten mit Gastroenteritiden isoliert. Die restlichen Isolate stammten von Untersuchungsämtern verschiedener Bundesländer.

### Resistenzsituation

Entsprechend der bekannten Resistenz von *Y. enterocolitica* gegenüber Aminopenicillinen waren nahezu alle Isolate Ampicillin-resistent (Tab. 4.2.4.1). Ohne Beachtung dieser als natürlich anzusehenden Resistenz waren 60 % der untersuchten Stämme gegenüber allen getesteten Antibiotika sensibel (d. h. gegenüber keinem anderen getesteten Antibiotikum resistent). Bei 15 % der Stämme war eine Resistenz gegen Mezlocillin vorhanden. Gegen die Kombination von Mezlocillin mit dem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor Sulbactam waren aber alle Stämme sensibel. 17 % der Isolate zeigten Resistenz gegenüber Chloramphenicol. Gegen Streptomycin waren 16 % der *Y.-enterocolitica*-Stämme resistent, während die Resistenzraten für andere Aminoglykoside unter 2 % (Kanamycin) bzw. unter 1 % (Amikacin, Gentamicin) lagen. Ebenfalls niedrig waren die Resistenzraten für Tetracyclin (4 %) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (3 %). Eine Resistenz

gegenüber Cefotiam, einem Cephalosporin der Gruppe 2, oder Cefoxitin trat bei 14 % bzw. 10 % der Isolate auf, während eine Resistenz gegen Ceftazidim, einem Cephalosporin der Gruppe 3, nur bei zwei mehrfachresistenten Stämmen zu beobachten war. Beide Stämme waren nicht nur gegenüber Ceftazidim, sondern auch gegenüber Mezlocillin, Tetracyclin, Kanamycin und Amikacin resistent, jedoch sensibel gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Gentamicin. Seit 2005 traten selten aber regelmäßig Nalidixinsäure-resistente Isolate auf, die aber alle gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin sensibel waren.

Aussagen über Trends in der Resistenzentwicklung bei *Y. enterocolitica* können wegen des kurzen Überwachungszeitraumes und angesichts der relativ geringen Anzahl von untersuchten Stämmen nur sehr zurückhaltend sein. Auffallend sind aber die Verdreifachung der Resistenzrate für Chloramphenicol und die Verdopplung des Anteils Streptomycin-resistenter Isolate innerhalb von zwei Jahren. Inwieweit sich die hier beschriebene Resistenzlage bei *Yersinia*-Isolaten, die überwiegend aus einer einzigen Großregion stammten, auf die Situation in Deutschland übertragen lässt, bleibt offen.

### Fazit

Auf der Basis der verfügbaren Daten liegt der Anteil von *Y.-enterocolitica*-Isolaten mit einer Resistenz gegen die klinisch relevanten Substanzen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Tetracyclin sowie einigen Aminoglykoside bei jeweils weniger als 5 %. Gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 sowie Ciprofloxacin ist *Y. enterocolitica* praktisch ausnahmslos sensibel.

▷ E. Tietze

Reviewer: M. Kist

**Tab. 4.2.4.1: Resistenzraten von *Y. enterocolitica*. (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)**

Antibiotikum	% resistenter Stämme			
	2005–Juni 2007 (n=474)	2005 (n=184)	2006 (n=181)	Januar–Juni 2007 (n=109)
Ampicillin	99	97	100	99
Mezlocillin	15	13	16	16
Mezlocillin/Sulbactam	0	0	0	0
Chloramphenicol	17	9	19	27
Streptomycin	16	12	16	25
Kanamycin	1,5	1,6	0,6	1,8
Amikacin	0,6	0,5	0,6	0,9
Gentamicin	0,6	0,5	0,6	0,9
Tetracyclin	4	4	3	6
Cotrimoxazol*	3	2	2	4
Cefotiam	14	12	13	18
Cefoxitin	10	8	13	7
Cefotaxim	0	0	0	0
Ceftazidim	0,4	0,5	0	0,9
Nalidixinsäure	2	2	1	4
Ciprofloxacin	0	0	0	0

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol

## 4.2.5 *Campylobacter jejuni* / *Campylobacter coli*

Die Zahl der gemeldeten *Campylobacter*-Enteritiden in Deutschland nimmt zu und hat in 2006 etwa den Stand der Salmonellosen erreicht. Von 2005 bis Ende Juni 2007 wurden im Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger – am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode – 425 *Campylobacter*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 11 Antibiotika untersucht. Die Stämme (59 % *Campylobacter jejuni* und 41 % *Campylobacter coli*) wurden in einer deutschen Laborpraxis mit einem überregionalen Einzugsbereich von etwa 1 Mio. Einwohnern aus Stuhlproben von Durchfallerkrankten isoliert.

### Resistenzsituation

Der Anteil sensibler (d. h. gegenüber keinem der getesteten Antibiotika resistenter) Stämme an allen *Campylobacter*-Isolaten lag unter 20 %, wobei etwa ein Viertel der *C.-jejuni*-Isolate aber nur 5 % der *C.-coli*-Isolate sensibel waren (Abb. 4.2.5.1). Bei beiden Spezies waren sehr hohe Resistenzraten für Ampicillin (> 50 %), Nalidixinsäure (> 40 %), Ciprofloxacin und Tetracyclin (> 30 %) auffällig. Deutlich niedriger lagen die Resistenzraten für Erythromycin (13 %), Clindamycin (7 %), Chloramphenicol (6 %) und die Aminoglykoside Kanamycin, Gentamicin und Amikacin (7–10 %). Der Anteil Streptomycin-resistenter Stämme lag insgesamt bei 28 %, jedoch zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Resistenzraten zwischen beiden Spezies. 54 % aller *C. coli*, jedoch nur 9 % der *C.-jejuni*-Stämme waren Streptomycin-resistent

(Tabelle 4.2.5.1). Etwa zweifach höhere Resistenzraten bei *C. coli* verglichen mit *C. jejuni* waren für Tetracyclin, Erythromycin und Clindamycin zu beobachten. Die Resistenzraten für Ampicillin, Ciprofloxacin und Chloramphenicol lagen in einer ähnlichen Größenordnung. Nahezu die Hälfte der untersuchten *Campylobacter*-Stämme (37 % der *C.-jejuni*- und 57 % der *C.-coli*-Isolate) war mehrfachresistent (Resistenz gegenüber mindestens drei Antibiotika). Die Kombination von Ciprofloxacin- und Erythromycinresistenz kam bei 6 % der *Campylobacter*-Stämme vor. Alle diese Stämme waren multi-resistent (Resistenz gegenüber mindestens sechs Antibiotika). Ein *C.-coli*-Isolat aus 2005 war resistent gegen alle getesteten Antibiotika. Zehnfachresistenz trat bei zwei *C.-coli*-Stämmen (sensibel nur gegenüber Chloramphenicol bzw. Erythromycin) und bei einem *C.-jejuni*-Stamm (sensibel nur gegenüber Ampicillin) auf.

Aussagen über Trends in der Resistenzentwicklung bei *Campylobacter* spp. können wegen des kurzen Überwachungszeitraumes und angesichts der relativ geringen Anzahl von untersuchten Stämmen nur sehr zurückhaltend sein. Auffallend sind aber die Verdopplung des Anteils sowohl der Erythromycin-resistenten als auch der Ciprofloxacin-resistenten Isolate innerhalb von zwei Jahren sowie die Zunahme von multiresistenten Stämmen. Inwieweit sich die hier beschriebene Resistenzlage bei *Campylobacter*-Isolaten, die nahezu ausschließlich aus einer einzigen Großregion stammten, auf die Situation in Deutschland übertragen lässt, bleibt offen. Regionale Unterschiede, zum Beispiel zwischen ländlichen Regionen mit Massentierhaltung und Großstädten, sind nicht auszuschließen.

**Tab. 4.2.5.1: Resistenzraten von *Campylobacter* spp. (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)**

Spezies	2005–Juni 2007 (n=425)		2005 (n=114)		2006 (n=150)		Januar–Juni 2007 (n=161)	
	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>	<i>jejuni</i>	<i>coli</i>
Anteil im Zeitraum (%)	59	41	41	59	68	32	62	38
Antibiotikum	% resistenter Stämme der jeweiligen Spezies							
Ampicillin	57	49	23	31	44	52	86	67
Nalidixinsäure	42	51	32	57	40	54	49	42
Ciprofloxacin	34	30	26	15	31	42	41	38
Tetracyclin	21	55	15	43	18	60	27	62
Erythromycin	9	18	4	12	9	19	11	25
Clindamycin	5	9	4	15	8	6	3	5
Streptomycin	9	54	9	48	11	69	8	49
Kanamycin	8	13	6	16	9	13	8	12
Gentamicin	5	8	6	13	8	4	2	7
Amikacin	7	10	6	15	10	8	3	5
Chloramphenicol	6	6	2	10	8	8	6	0

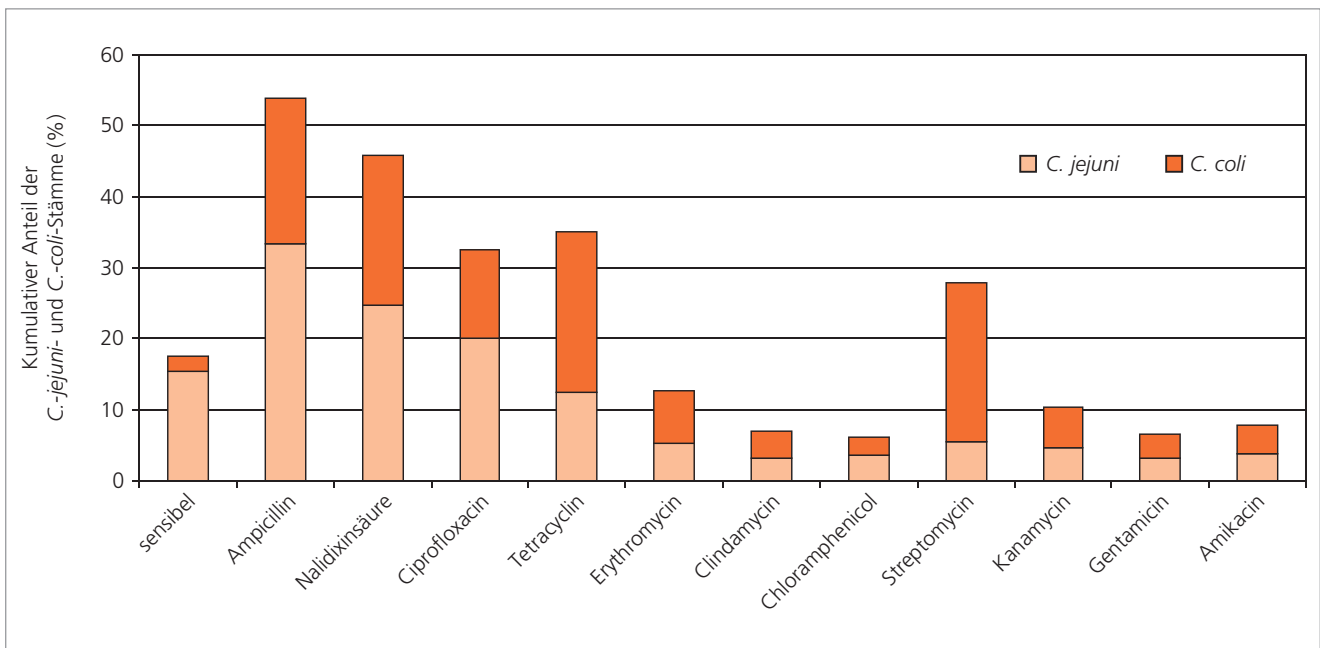


Abb. 4.2.5.1: Resistenzraten von *C. jejuni* und *C. coli* und Häufigkeit sensibler Stämme  
(Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger, Daten von 2005 bis Juni 2007)

## Fazit

Die verfügbaren Daten weisen aus, dass jeweils 30 % der *C. jejuni*- und *C. coli*-Isolate Ciprofloxacin-resistent sind. Die Resistenzraten für Erythromycin, Tetracyclin und Clindamycin bei *C. coli* sind etwa doppelt so hoch (18 %, 55 % bzw. 9 %) wie bei *C. jejuni*. Unabhängig von der Spezieszugehörigkeit ist bei 6 % aller *Campylobacter*-Stämme mit einer Resistenz sowohl gegenüber Fluorchinolonen als auch gegenüber Makroliden zu rechnen. Bei beiden Spezies ist zunehmend Mehrfachresistenz zu beobachten. Einzelne Isolate waren bereits gegen alle getesteten Antibiotika resistent.

▷ E. Tietze  
Reviewer: M. Kist

## 4.2.6 *Escherichia coli*

Die Spezies *Escherichia coli* ist ein normaler Bestandteil der physiologischen Darmflora. Neben kommensalen *E. coli* gibt es auch pathogene Varianten, die sich hinsichtlich ihrer pathogenetischen Ausstattung mit spezifischen Virulenzdeterminanten von einander unterscheiden. 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 1997 bis 2006 wurden im Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger – am Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode – insgesamt 7.367 pathogene *E.-coli*-Isolate aus Durchfallerkrankungen in Deutschland auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 16 Antibiotika untersucht. Dabei handelte es sich über die Jahre gleichbleibend zu etwa 90 % um EHEC, die mehr als 20 verschiedenen Serovaren zuzuordnen waren.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Seit 1997 sind kontinuierlich etwa 70 % der *E.-coli*-Isolate gegenüber allen getesteten Antibiotika sensibel und etwa 10% mehrfachresistent (d. h. gegenüber mindestens drei

Antibiotika). Die häufigsten Resistenzen (Tab. 4.2.6.1) betrafen Streptomycin (20 %) und Tetracyclin (16 %), gefolgt von den Amino- bzw. Ureidopenicillinen (10–12 %). Etwa 75 % der Mezlocillin-resistenten Stämme waren noch empfindlich gegen die Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor. Auf etwa gleichhohem Niveau bewegten sich über die Jahre auch die Resistenzraten für Chloramphenicol (ca. 10 %) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (ca. 8 %). Seltener trat Resistenz gegenüber den Aminoglykosiden Kanamycin (ca. 4 %), Gentamicin (ca. 1 %) und Amikacin (<0,5 %) auf. Die Resistenzraten für die Chinolone und Cephalosporine lagen bis einschließlich 2006 ebenfalls auf einem sehr niedrigen Niveau.

Für Nalidixinsäure und auf sehr niedrigem Niveau auch für Fluorchinolone und Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftazidim) lassen sich leichte Trends zu höheren Resistenzraten beobachten. (Abb. 4.2.6.1). Dieser Anstieg ist polyklonal bedingt, da er auf (überwiegend nicht-EHEC) Stämme aus 13 verschiedenen Serovaren zurückzuführen ist. Seit 2003 traten wiederholt einzelne Isolate mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Ciprofloxacin auf.

**Tab. 4.2.6.1: Resistenzraten von darmpathogenen *E. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)**

Antibiotikum	% resistenter Stämme				
	1997–2006 (n=7.367)	1997–1999 (n=992)	2000–2002 (n=2.789)	2003–2005 (n=3.765)	2006 (n=821)
Streptomycin	20	21	21	20	18
Tetracyclin	16	20	16	16	10
Ampicillin	12	12	11	12	15
Mezlocillin	10	10	8	10	12
Mezlocillin/Sulbactam	2	3	2	2	2
Chloramphenicol	10	6	13	10	6
Cotrimoxazol*	8	7	8	8	12
Kanamycin	4	5	4	4	3
Gentamicin	1,2	1,2	1,5	1,0	0,7
Amikacin	0,3	0,1	0,4	0,2	<0,1
Nalidixinsäure	2	0,4	2	3	3
Ciprofloxacin	0,4	0,1	0,2	0,7	0,5
Cefotiam	0,6	0,1	0,7	0,8	0,6
Cefoxitin	0,5	0,4	0,6	0,4	0,7
Cefotaxim	0,4	<0,1	0,4	0,7	0,5
Ceftazidim	0,4	<0,1	0,5	0,7	0,3

\*Trimethoprim/Sulfamethoxazol



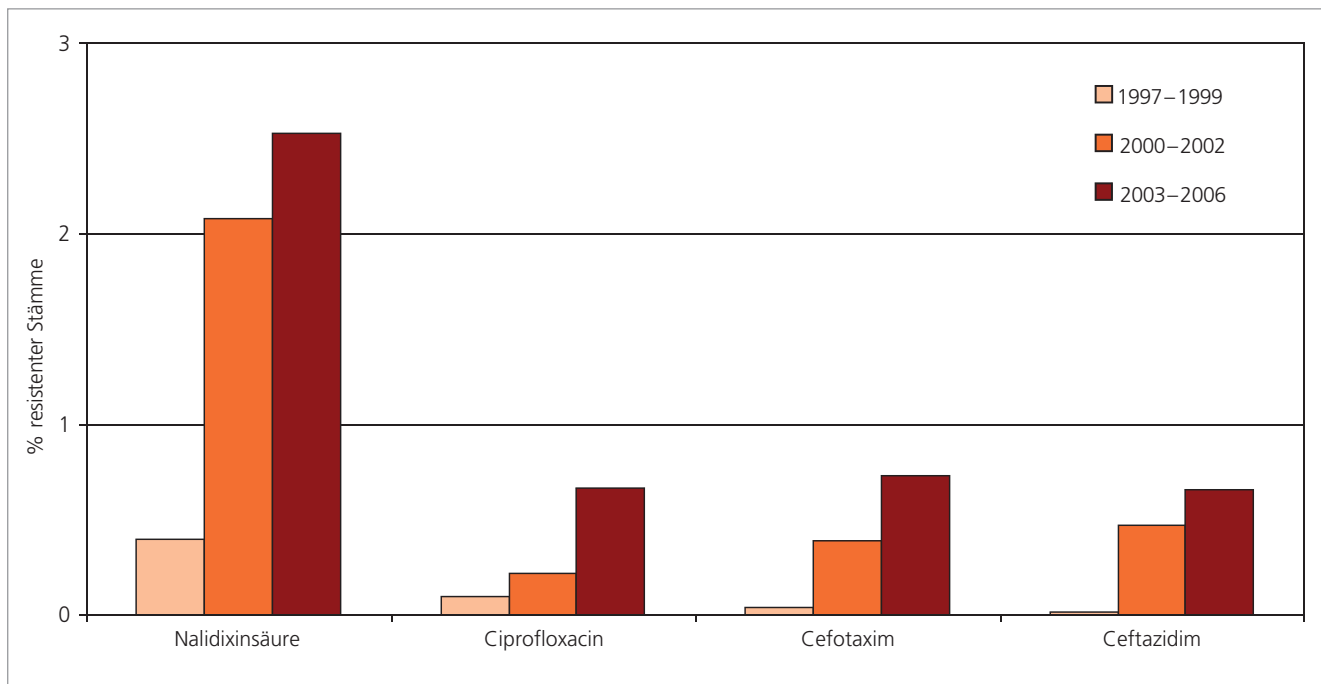


Abb. 4.2.6.1: Entwicklung der Resistenz gegenüber Chinolonen und Cephalosporinen bei darmpathogenen *E. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger)

## Fazit

Die vergleichsweise moderate Resistenzsituation bei pathogenen *E. coli* aus Durchfallerkrankungen hat sich seit 1997 in unserem Untersuchungsmaterial nicht wesentlich verändert. Insbesondere gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen ist Resistenz äußerst selten, kann jedoch kombiniert bei demselben Stamm vorkommen. Eine antibiotische Behandlung von Toxin-vermittelten Gastroenteritiden ist problematisch und wird in der Regel, zumindest während der akuten Krankheitsphase einer EHEC-Infektion, nicht empfohlen. Jedoch zeigt die Resistenzsituation, dass auch diese Erreger in ihrem Reservoir dem ökologischen Prozess der Selektion antibiotikaresistenter Stämme ausgesetzt sind.

▷ E. Tietze  
Reviewer: M. Kist

# 5 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – Lebensmittel liefernde Tiere

## 5.1 Rind (Kalb / Jungrind / Milchrind)

Bei der Tierart Rind wurde die Empfindlichkeit der Infektionserreger entsprechend der jeweiligen Produktionsstufe – Kalb, Jungrind (bzw. Mastrind) und Milchrind – bewertet. Dargestellt wurden die Produktionsstufen, für die eine therapeutische Relevanz besteht.

### 5.1.1 Infektionen des Respirationstraktes

Die beiden eng verwandten Spezies *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* besiedeln natürlicherweise die Schleimhäute der oberen Atemwege von gesunden Rindern. Gleichzeitig werden sie sowohl bei Kälbern als auch bei adulten Rindern als die häufigsten bakteriellen Infektionserreger bei Erkrankungen des Respirationstraktes diagnostiziert. Beide Erreger spielen, gemeinsam mit vielfältigen anderen Faktoren belebter und unbelebter Natur, eine wichtige Rolle im komplexen Infektionsgeschehen der Enzootischen Bronchopneumonie des Rindes sowie in vielen anderen, ökonomisch verlustreichen, respiratorischen Infektionsgeschehen.

#### 5.1.1.1 *Pasteurella multocida*

##### Trends in der Resistenzentwicklung

Insgesamt wurden 428 *P.-multocida*-Isolate in die GERM-Vet Studie 2004/2005 einbezogen, hiervon stammten 214 Isolate vom Rind, 125 vom Jung- bzw. Mastrind und 89 vom Kalb.

Die Auswertung der ermittelten MHK-Werte erfolgte getrennt nach den unterschiedlichen Produktionsstufen. Lediglich bei 14 antimikrobiellen Wirkstoffen konnte eine Einteilung gemäß CLSI in die Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erfolgen.

##### Kalb

Das Resistenzniveau lag bei fast allen untersuchten antimikrobiellen Wirkstoffen unter 5 %. Ausnahmen waren zum einen Spectinomycin (16 %) und zum anderen Tetracyclin (11 %)

(Abb. 5.1.1.1.1). Dagegen fanden sich keine resistenten Isolate gegenüber den Wirkstoffen Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin, Ceftiofur, Cephalothin, Chloramphenicol, Doxycyclin, Enrofloxacin, Florfenicol, Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol).

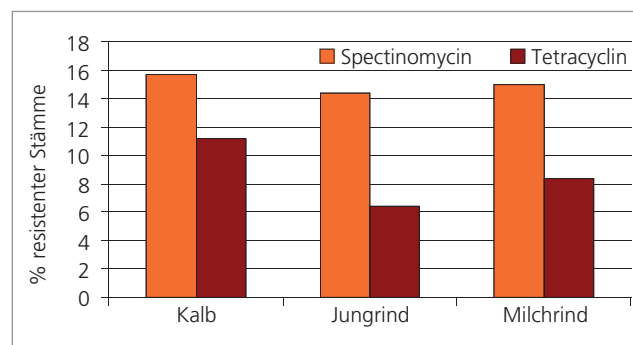


Abb. 5.1.1.1.1: Resistenzraten von *P. multocida* beim Rind, Deutschland 2004/2005

Die übrigen Wirkstoffe, für die keine Einteilung mit Hilfe der CLSI-Grenzwerte erfolgen konnte, sind in Tab. 5.1.1.1.1 aufgeführt. Die Mehrzahl der für die relevanten Wirkstoffe ermittelten MHK<sub>90</sub>-Werte lag in den unteren Testbereichen.

**Tab. 5.1.1.1.1: Kalb – MHK<sub>90</sub>-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	0,25
Apramycin	32
Cefoperazon	0,06
Cefquinom	0,06
Colistin	4
Neomycin	8
Penicillin G	0,25
Spiramycin	64
Tiamulin	16
Tulathromycin	2

##### Jungrind

In dieser Produktionsstufe zeigten sich die ermittelten Resistenzraten deutlich unter 5 % (Cefazolin, Cephalothin, Chloramphenicol jeweils 0,8 %; Enrofloxacin 1,6 %; Gentamicin 3,2 %; keine Resistenzen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Doxycyclin, Florfenicol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol), hiervon ausgenommen waren Spectinomycin und Tetracyclin (Abb. 5.1.1.1.1).

In Tab. 5.1.1.1.2 finden sich die Wirkstoffe, die nicht in Empfindlichkeitskategorien eingeteilt werden konnten, wobei die Werte ähnlich niedrig wie in der Produktionsstufe Kalb lagen.

**Tab. 5.1.1.1.2: Jungrind – MHK<sub>90</sub>-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI- anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	0,25
Apramycin	32
Cefoperazon	0,06
Cefquinom	0,06
Colistin	4
Neomycin	8
Penicillin G	0,25
Spiramycin	64
Tiamulin	16
Tulathromycin	2

### Milchrind

Die Resistenzraten für die untersuchten Antibiotika in der Produktionsstufe Milchrind lagen in der Regel auch unter 5 % (Cefazolin, Cephalothin, Chloramphenicol jeweils 0,5 %; Enrofloxacin 1 %; Gentamicin 3,3 %). Ausnahmen waren auch

hier wie in den übrigen Produktionsstufen Spectinomycin und Tetracyclin (Abb. 5.1.1.1.1). Keine resistenten Stämme zeigten sich bei Amoxicillin/Clavulansäure, Ceftiofur, Doxycyclin, Florfenicol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Die Verteilung der MHK<sub>90</sub>-Werte entspricht derjenigen beim Kalb (siehe Tab. 5.1.1.1.1).

Im Vergleich zur Studie des Jahres 2002/2003 lagen die Resistenzraten in dieser Studie niedriger für Trimethoprim/Sulfamethoxazol, wohingegen die übrigen Resistenzraten in vergleichbarer Höhe lagen. Spectinomycin wurde in der vorherigen Studie nicht untersucht.

### Fazit

Alle Isolate aus den unterschiedlichen Produktionsstufen zeigten insgesamt ein niedriges Resistenzniveau, lediglich für Spectinomycin sind Resistenzraten von über 10 % zu erwarten.

▷ H. Kaspar

Reviewer: S. Schwarz

## 5.1.1.2 *Mannheimia haemolytica*

### Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden 131 Isolate der Spezies *Mannheimia haemolytica* in der GERM-Vet Studie 2004/2005 untersucht. Alle Isolate stammten von Tieren aus der Produktionsstufe Milchrind.

### Milchrind

Ähnlich wie bei *Pasteurella multocida* lagen die ermittelten Resistenzraten für die Wirkstoffe, für die ein CLSI-Grenzwert vorhanden ist, unter 5 % (Spectinomycin 0,8 %, Chloramphenicol 2,3 %; Enrofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol] jeweils 3,1 %). Eine Ausnahme war Tetracyclin (Abb. 5.1.1.2.1). Die übrigen, nicht nach den CLSI-Kriterien zu bewertenden Wirkstoffe sind in Tab. 5.1.1.2.1 aufgeführt.

Im Vergleich zur vorhergehenden Studie 2002/2003 lagen sowohl die Resistenzraten als auch die MHK<sub>90</sub>-Werte in

ungefähr vergleichbarer Höhe. Bei den Wirkstoffen, bei denen resistente Isolate ermittelt wurden, waren die Raten 2004/2005 etwas niedriger als 2002/2003.

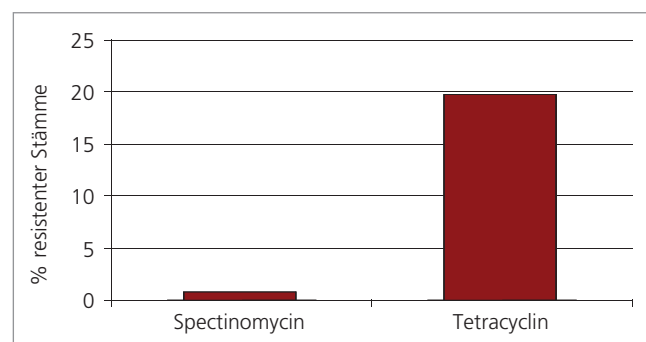


Abb. 5.1.1.2.1: Resistenzraten von *M. haemolytica* für Spectinomycin und Tetracyclin in der Produktionsstufe Milchrind, Deutschland 2004/2005

**Tab. 5.1.1.2.1: Milchind – MHK<sub>90</sub>-Werte von *M. haemolytica* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	64
Apramycin	16
Cefoperazon	0,25
Cefquinom	0,03
Colistin	0,25
Neomycin	4
Penicillin G	64
Spiramycin	64
Tiamulin	32
Tulathromycin	2

## Fazit

Die Resistenzraten für *M. haemolytica* lagen im Vergleich zu *P. multocida* in etwa gleicher Höhe. Ausnahmen hiervon waren Spectinomycin und Tetracyclin. Insgesamt gesehen ist bei *M. haemolytica* nicht mit hohen Resistenzraten zu rechnen, Ausnahme hiervon ist Tetracyclin mit ca. 20 % resistenter Erreger.

▷ H. Kaspar  
Reviewer: S. Schwarz

## 5.1.2 Mastitis

Die Mastitis des Milchrindes gehört wirtschaftlich gesehen zu den verlustreichsten Erkrankungen im Bereich der Rinderhaltung. Die am häufigsten isolierten Erreger sind *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. und *Escherichia coli*. Seit dem Jahr 2001 untersucht das BVL in Monitoringstudien das Resistenzverhalten dieser Mastitiserreger.

### 5.1.2.1 *Staphylococcus aureus*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

*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.

#### Milchrind

In der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden die MHK-Werte von 411 *S. aureus*-Isolaten von Milchrindern mit einer akuten Mastitis bestimmt. Es konnte ein sehr geringes Resistenzniveau festgestellt werden. Lediglich gegenüber Ampicillin und Penicillin G wurden nennenswerte Resistenzraten von ca. 19 % ermittelt. Für alle anderen getesteten Wirkstoffe wurden Resistenzraten von 0–4 % bzw. niedrige MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte detektiert. Oxacillin-resistente Stämme wurden nicht identifiziert. Im Vergleich zur BVL GERM-Vet Studie 2002/2003 zeigten sich keine Unterschiede im Empfindlichkeitsverhalten der Erreger.

#### Fazit

*S. aureus* aus klinischen Mastitisfällen zeigten sich hochempfindlich gegenüber der Mehrzahl der getesteten Wirkstoffe, insbesondere auch gegenüber allen geprüften Cephalosporinen.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar

### 5.1.2.2 Andere *Staphylococcus* spp.

Koagulasenegative Staphylokokken (KNS) sind beim Milchrind sowohl an akuten Mastitiden als auch an subklinischen Formen dieser Erkrankung beteiligt. Das Krankheitsbild der akuten Mastitis, hervorgerufen durch KNS, entspricht im Wesentlichen dem der akuten Mastitis, hervorgerufen durch *Staphylococcus aureus*, und ist gekennzeichnet durch die klassischen Symptome einer Entzündung des Euters. Die Milchproduktion ist bei diesem Krankheitsbild reduziert und der Milchcharakter offenkundig verändert. Bei der subklinischen Mastitis sind weder das Euter noch die Milch sichtbar verändert. Allerdings sind in diesem Fall ebenfalls eine verringerte Milchleistung, eine Erhöhung des somatischen Zellgehalts in der Milch sowie qualitätsmindernde Veränderungen der Milchezusammensetzung feststellbar. Subklinische Mastitiden können in akute klinische Formen übergehen. Kühe, die an subklinischen Mastitiden leiden, fungieren häufig längere Zeit als Träger und Ausscheider entsprechender Mastitiserreger.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Für KNS aus akuten klinischen Krankheitsfällen liegen derzeit nur Daten aus dem nationalen Monitoringprogramm GERM-Vet vor, während für KNS aus subklinischen Mastitiden Daten aus einer deutschlandweit durchgeführten Surveillancestudie vorliegen.

#### Milchrind

##### KNS aus akuten klinischen Mastitisfällen

In der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden 143 KNS-Stämme gegenüber 21 antimikrobiellen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Insgesamt 19 verschiedene KNS-Spezies wurden identifiziert, wobei *Staphylococcus chromogenes* (17 %), gefolgt von *Staphylococcus simulans* (16 %), *Staphylococcus xylosus* (15 %) sowie *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* (je 8 %) am häufigsten nachweisbar waren. Resistenzen gegenüber Oxacillin (30 %) und dadurch auch gegenüber anderen  $\beta$ -Lactamantibiotika wurden am häufigsten beobachtet. Resistenzen gegenüber Erythromycin und Tetracyclin waren bei 15 % bzw. 10 % der Stämme nachweisbar, gefolgt von Resistenzen gegenüber Chloramphenicol (5 %). Resistenzen gegenüber anderen Wirkstoffen, für die Grenzwerte verfügbar sind, z. B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Gentamicin waren bei 1–2 % der Stämme nachweisbar (Abb. 5.1.2.2.1).

##### KNS aus subklinischen Mastitisfällen

In einer Studie zur Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen, die zur Mastitistherapie verwendet werden, wurden 298 KNS-Stämme aus den Jahren 2003–2005 gegenüber sieben antimikrobiellen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombina-

tionen untersucht. Insgesamt 15 verschiedene KNS-Spezies wurden identifiziert, wobei die gleichen fünf Spezies wie bei den Fällen der akuten klinischen Mastitis am häufigsten vorkamen: *S. chromogenes* (33 %), gefolgt von *S. simulans* (23 %), *S. epidermidis* (12 %) sowie *S. xylosus* und *S. haemolyticus* (je 9 %). Resistenz gegenüber Ampicillin trat bei 18 % der Stämme auf, gefolgt von Resistenzen gegenüber Erythromycin (7 %) und Pirlimycin (6 %). Resistenz gegenüber Ceftiofur und Oxacillin wurde bei zwei Stämmen nachgewiesen (Abb. 5.1.2.2.2).

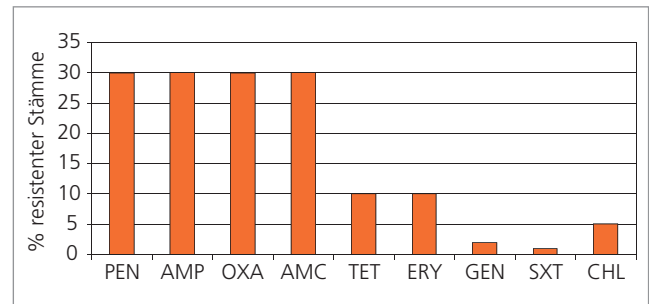


Abb. 5.1.2.2.1: Resistenzverhalten koagulasenegativer Staphylokokken aus Fällen klinischer Mastitis des Milchrindes gegenüber ausgewählten Antibiotika

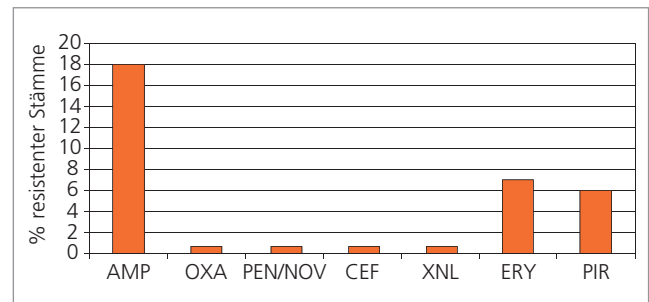


Abb. 5.1.2.2.2: Resistenzverhalten koagulasenegativer Staphylokokken aus Fällen subklinischer Mastitis des Milchrindes gegenüber ausgewählten Antibiotika

### Fazit

KNS aus klinischen und subklinischen Mastitisfällen zeigten ähnliche Resistenzraten gegenüber Erythromycin und erwiesen sich als teilweise empfindlich gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure und Cephalosporinen. Es zeigten sich Resistenzunterschiede gegenüber Ampicillin (18 % bei akuten Mastitiden, 30 % bei subklinischen Mastitiden), sowie deutliche Unterschiede in den Anteilen Oxacillin-resistenter Stämme (30 % bei Isolaten mit akuter Mastitis versus 1 % bei Isolaten mit subklinischer Mastitis).

▷ S. Schwarz, P. Lühje, J. Wallmann  
Reviewer: U. Steinacker

1. Lühje P, Schwarz S. Antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci from bovine subclinical mastitis with particular reference to macrolide-lincosamide resistance phenotypes and genotypes. J Antimicrob Chemother. 2006; 57:966–9.

### 5.1.2.3 Streptococcus spp.

*Streptococcus* spp. sind häufige Infektionserreger im Rahmen der bovinen Mastitis, wobei den Spezies *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* und *Streptococcus uberis* die größte Bedeutung zukommt. *S. agalactiae* ist streng an das Euter gebunden, leicht übertragbar und verursacht in der Regel akute klinische bis subklinisch chronische Mastitiden. Die beiden anderen Spezies, *S. dysgalactiae* und die äskulinpositiven *S. uberis*, kommen hauptsächlich in der Umgebung der Tiere vor, vermehren sich dort und können unter ungünstigen Bedingungen ins Euter eindringen und dort akute, subklinische und chronische Mastitiden hervorrufen. Diese Spezies wurden in den Studien getrennt betrachtet. CLSI-Grenzwerte konnten nur für 11 der getesteten Wirkstoffe angewendet werden. Für die übrigen Antibiotika wurden die  $MHK_{90}$ -Werte berechnet.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

##### Milchrind

##### *S. agalactiae*

In der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden 154 Isolate untersucht, in der Mehrzahl lagen die Resistenzraten unter 10 % (Ampicillin, Cefazolin jeweils 0,6 %; Chloramphenicol 1,3 %, Penicillin G 3,2 %), für Erythromycin und Pirlimycin lagen sie knapp darüber, nur für Gentamicin und für Tetracyclin wurden deutlich höhere Resistenzraten ermittelt (Abb. 5.1.2.3.1). Keine resistenten Isolate wurden bei Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Cephalothin gefunden. Die  $MHK_{90}$ -Werte der übrigen getesteten  $\beta$ -Lactamantibiotika lagen im sensiblen Bereich.

##### *S. dysgalactiae*

Von der Spezies *S. dysgalactiae* wurden 259 Isolate untersucht. Die Resistenzraten lagen meist unter 10 %, und entsprachen weitestgehend denen von *S. agalactiae*. Lediglich

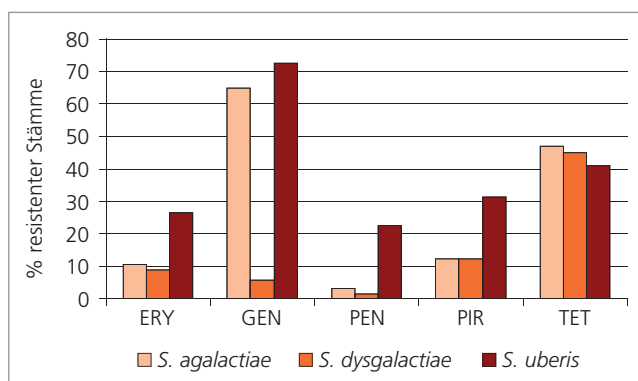


Abb. 5.1.2.3.1: Resistenzraten von *Streptococcus* spp. beim Milchrind, Deutschland 2004/2005

Resistenzen gegenüber Pirlimycin und Tetracyclin überschritten die 10 %-Marke (Abb. 5.1.2.3.1). Stämme mit einer Resistenz gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cephalothin und Cefazolin wurden nicht gefunden. Auch die Werte für die übrigen  $\beta$ -Lactamantibiotika lagen im unteren  $MHK$ -Bereich.

##### *S. uberis*

Es wurden 349 *S. uberis*-Isolate untersucht. Auch hier lagen in den meisten Fällen die Resistenzraten unter 10 %, jedoch waren die Resistenzraten bei dieser Spezies, die über 10 % lagen, mindestens doppelt so hoch wie bei den beiden anderen untersuchten Spezies (Abb. 5.1.2.3.1). Ausnahme hierbei war die Tetracyclinresistenz, die sich etwa in der gleichen Größenordnung bewegte.

Im Vergleich zur Studie 2002/2003 konnte in beiden Studien bis auf wenige Ausnahmen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber zahlreichen Antibiotika gezeigt werden. Die Resistenz gegenüber Tetracyclin stieg von 18 % bei *S. dysgalactiae* bzw. 23 % bei *S. uberis* auf etwa 40%, lediglich für *S. agalactiae* konnte mit ca. 45 % der gleiche prozentuale Anteil resistenter Stämme bestimmt werden. Bei Erythromycin lagen die Raten nur unwesentlich höher als in der vorhergehenden Studie. Im Zeitraum 2002/2003 konnten nur 10 % Gentamicin-resistente Stämme bei *S. uberis* detektiert werden, 2004/2005 war auch *S. agalactiae* betroffen, wobei die Resistenzraten wesentlich höher lagen (ca. 70 %).

Tab. 5.1.2.3.1: Milchrind –  $MHK_{90}$ -Werte von *Streptococcus* spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.

Antibiotikum	$MHK_{90}$ (mg/L)		
	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. uberis</i>
Cefoperazon	0,25	0,25	2
Cefquinom	0,06	0,015	0,25
Ceftiofur	0,5	0,12	2
Clindamycin	16	4	128
Enrofloxacin	1	1	1
Neomycin	64	32	64
Oxacillin	0,5	0,06	2
Spiramycin	2	0,5	256
Tilmicosin	4	2	128
Tulathromycin	1	4	128
Tylosin	0,5	0,5	128

## Fazit

Die Resistenzraten von *S. uberis* lagen deutlich höher als die bei *S. dysgalactiae* und *S. agalactiae*. Bei *S. agalactiae* und *S. dysgalactiae* kann, mit Ausnahme von Gentamicin und Tetracyclin bei *S. agalactiae*, sowie Tetracyclin bei *S. dysgalactiae* mit niedrigen Resistenzraten gegenüber den gängigen antimikrobiellen Wirkstoffen, wie z. B. den  $\beta$ -Lactamantibiotika,

gerechnet werden. *S. uberis* zeigte mit Abstand die höchsten Resistenzraten von ca. 20–70 % gegenüber Erythromycin, Gentamicin, Penicillin G und Pirlimycin.

▷ H. Kaspar  
Reviewer: S. Schwarz

### 5.1.2.4 Enterococcus spp.

*Enterococcus* spp. gelangen in der Regel aus der Umwelt in das Euter und führen dort zu klinischen oder subklinischen Mastitiden. Sie werden als Mastitiserreger im Vergleich zu *Streptococcus* spp. weniger häufig diagnostiziert, weisen aber ein wesentlich höheres Potential auf, Antibiotikaresistenzen zu übertragen.

## Trends in der Resistenzentwicklung

### Milchrind

Insgesamt wurden in der GERM-Vet Studie 2004/2005 36 Isolate getestet. Gegenüber mehreren Wirkstoffen wurden Resistenzraten von über 10 % festgestellt (Abb. 5.1.2.4.1) und auch die MHK<sub>90</sub>-Werte lagen häufig in oberen Bereichen (Tab. 5.1.2.4.1). Dieses galt für die Cephalosporine der neueren Generation, Clindamycin, Pirlimycin und Neomycin. Im erhöhten Bereich lag ebenfalls der MHK<sub>90</sub>-Wert von Enrofloxacin mit 4 mg/L. Bei den Gentamicin-resistenten Stämmen (11 %) handelte es sich ausschließlich um Stämme mit Low-level-Resistenz. Kein Isolat war gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Penicillin G oder Vancomycin resistent. Resistenzraten unter 10 % wurden für Chloramphenicol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit jeweils 8,3 % ermittelt.

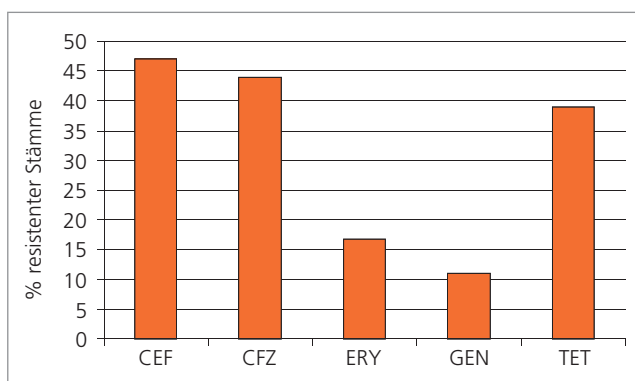


Abb. 5.1.2.4.1: Resistenzraten von *Enterococcus* spp. beim Milchrind, Deutschland 2004/2005

Tab. 5.1.2.4.1: Milchrind – MHK<sub>90</sub>-Werte von *Enterococcus* spp. für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Cefoperazon	32
Cefquinom	4
Ceftiofur	64
Clindamycin	128
Enrofloxacin	4
Neomycin	128
Oxacillin	32
Pirlimycin	≥ 128
Spiramycin	≥ 256
Tilmicosin	≥ 128
Tulathromycin	≥ 128
Tylosin	≥ 128

## Fazit

Bei *Enterococcus* spp. kann ein insgesamt höheres Resistenzniveau als bei *Streptococcus* spp. aus Mastitisfällen erwartet werden.

▷ H. Kaspar  
Reviewer: S. Schwarz

### 5.1.2.5 *Escherichia coli*

Neben *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. gehört *Escherichia coli* zu den wichtigen Mastitiserregern beim Rind. Sie gelangen in der Regel aus der Umwelt oder aus anderen Infektionsherden des Rindes in das Euter und verursachen dort eine hochgradige akute Mastitis. Das Allgemeinbefinden der Tiere ist ausgeprägt gestört und es kann zu Todesfällen durch Toxinschock kommen.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Seit dem Jahr 2001 werden für diese Indikation *E. coli* vom BVL untersucht, in der GERM-Vet Monitoringstudie 2004/2005 waren es 353 Isolate. Für *E. coli* mit der Indikation Mastitis konnte für 11 Wirkstoffe eine Klassifizierung gemäß CLSI vorgenommen werden.

#### Milchrind

Resistenzraten über 10 % fanden sich für Ampicillin, Cephalothin, Doxycyclin, Tetracyclin und Trimethoprim (Abb. 5.1.2.5.1). Die MHK<sub>90</sub>-Werte für die neueren Cephalosporine sowie Colistin und Enrofloxacin lagen in den unteren Berei-

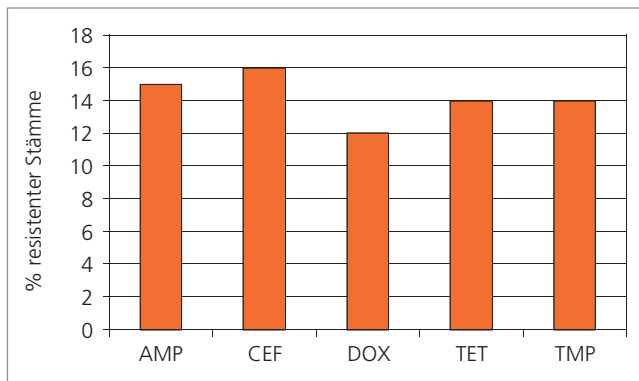


Abb. 5.1.2.5.1: Resistenzraten von *E. coli* beim Milchrind, Indikation: Mastitis, Deutschland 2004/2005

chen, so dass die Wahrscheinlichkeit resistenter Isolate als gering einzuschätzen ist (Tab. 5.1.2.5.1). Ebenfalls im niedrigen Bereich (< 10 %) lagen die Resistenzraten für Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin, Chloramphenicol, Gentamicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol).

Im Vergleich zur vorherigen Studie lagen die Resistenzraten auf gleichem Niveau, Ausnahme war hier Trimethoprim/Sulfamethoxazol, das in der GERM-Vet Studie 2002/2003 eine Resistenzrate von 12 % zeigte, in der aktuellen Studie sank die Rate auf 7,4 %.

#### Fazit

Beim Vergleich der Resistenzraten der Mastitiserreger lagen die Raten bei *E. coli* etwas höher als die bei *Streptococcus* spp. Es ist jedoch zur Zeit kein weiterer Anstieg festzustellen, so dass aktuell mit einer günstigen Resistenzlage für *E. coli* aus Mastitisfällen zu rechnen ist.

▷ H. Kaspar, U. Steinacker  
Reviewer: M. Grobbel

**Tab. 5.1.2.5.1: Milchrind – MHK<sub>90</sub>-Werte von *E. coli* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Apramycin	4
Cefoperazon	2
Cefotaxim	1
Cefquinom	0,12
Ceftiofur	0,5
Colistin	0,25
Enrofloxacin	0,06
Florfenicol	8
Neomycin	2
Penicillin G	64
Spectinomycin	64
Spiramycin	128
Streptomycin	64
Tiamulin	128
Tilmicosin	≥ 64
Tulathromycin	≥ 128
Tylosin	16



## 5.1.3 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* und *Salmonella enterica* subsp. *enterica* spielen in der Rinderaufzucht eine große Rolle. Die Infektionen ziehen häufig erhebliche wirtschaftliche Verluste nach sich, einerseits durch infektionsbedingte Todesfälle, andererseits durch das Kümmern der Tiere im Anschluss an die Erkrankung. Bei den klinisch durch Diarrhoe gekennzeichneten Erkrankungen wird oft keine ätiologische Diagnose gestellt, der Einsatz von Antibiotika ist dennoch häufige Praxis.

## Fazit

Sowohl im Vergleich zu den *E.-coli*-Isolaten von Kälbern als auch zu den *E.-coli*- und *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolaten von Schweinen zeigten sich deutlich weniger Resistenzen bzw. ein wesentlich niedrigeres Resistenzniveau für die *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Rindern.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar

### 5.1.3.1 *Salmonella enterica* subspezies *enterica*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

##### Rind

In der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden die MHK-Werte für 117 *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolate von Rindern mit „Enteritis“ bestimmt. Die meisten Resistenzen wurden gegenüber Tetracyclin (37,6 %) und Ampicillin (35,9 %) ermittelt (Abb. 5.1.3.1.1).

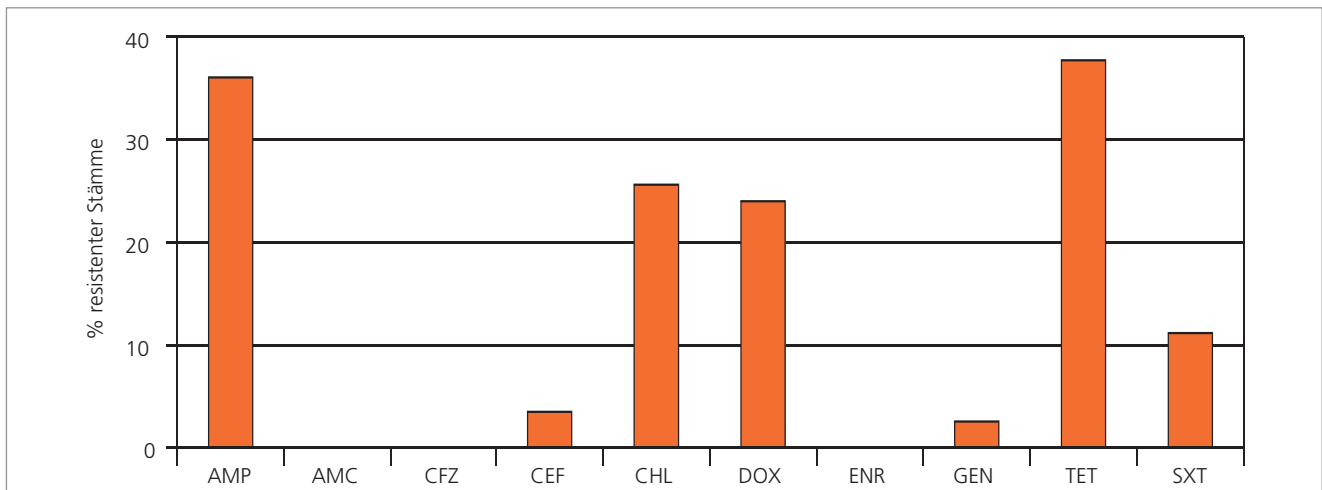


Abb. 5.1.3.1.1: Resistenzraten bei *Salmonella enterica* subsp. *enterica* von Rindern, Deutschland 2004/2005

### 5.1.3.2 *Escherichia coli*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Insgesamt wurden in der GERM-Vet Studie 2004/2005 258 *E.-coli*-Stämme von Kälbern auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 24 antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht.

#### Kalb

Die höchsten Resistenzraten wurden für Ampicillin (72,1 %) und Tetracyclin (67,1 %) ermittelt. Im Vergleich zu anderen tierpathogenen Erregern ist der Anteil Enrofloxacin-resistenter Stämme mit 27,5 % sehr hoch. Regional zeigte sich allerdings eine unterschiedliche Verteilung. Im Vergleich der Bundesländer wurde für die Stämme aus Schleswig-Holstein eine Resistenzrate von 6,7 % ermittelt. Auch für die anderen ge-

testeten Wirkstoffe wurden hohe Resistenzraten (28–53 %) festgestellt. Lediglich für Amoxicillin/Clavulansäure lag die Resistenzrate unter 10 % (Abb. 5.1.3.2.1).

Für zahlreiche der getesteten Wirkstoffe waren keine Grenzwerte für die Auswertung der Isolate vom Kalb bei der Indikation „Enteritis“ verfügbar. Auf der Basis des  $MHK_{90}$ -Wertes kann für Colistin (0,5 mg/L) eine therapeutische Wirksamkeit angenommen werden. Dem gegenüber deuten die  $MHK_{90}$ -Werte der getesteten Aminoglykoside (Apramycin, Neomycin, Spectinomycin und Streptomycin, 8–512 mg/L) eine reduzierte Wirksamkeit an.

Von den getesteten Cephalosporinen zeigten Cefazolin und Cefoperazon vergleichsweise hohe  $MHK$ -Werte (Tab. 5.1.3.2.1).

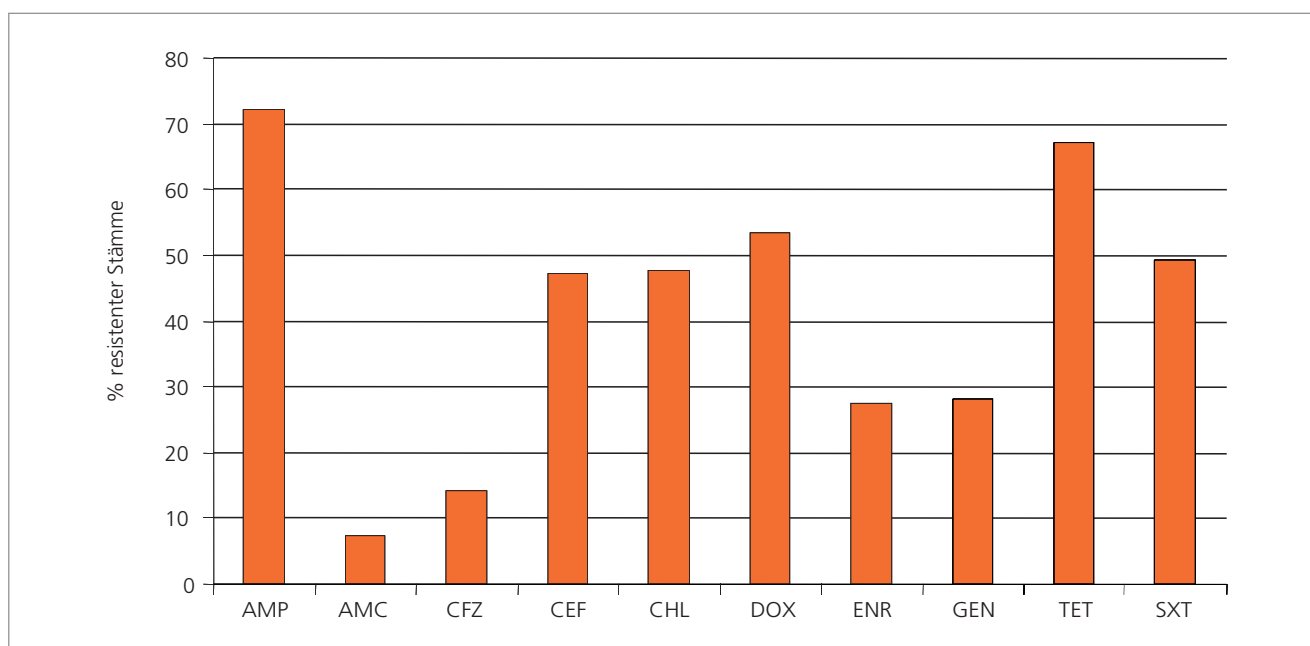


Abb. 5.1.3.2.1: Resistenzraten bei *E. coli* von Kälbern, Deutschland 2004/2005

**Tab. 5.1.3.2.1:  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte von *E. coli* für Cephalosporine, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	$MHK_{50}$ (mg/L)	$MHK_{90}$ (mg/L)
Cefazolin	4	32
Cefoperazon	4	16
Cefotaxim	0,06	0,5
Cefquinom	0,06	2
Ceftiofur	0,5	2

#### Fazit

Insgesamt konnte für die *E.-coli*-Isolate von Kälbern mit Enteritis ein höheres Resistenzniveau festgestellt werden als für andere tierpathogene Erreger. Im Vergleich zu den *E.-coli*-Stämmen aus enteritischen Erkrankungen beim Schwein zeigte sich für Enrofloxacin eine deutlich höhere Resistenzrate. Für das in der Therapie bedeutsame Colistin ist nach wie vor mit einer guten Wirksamkeit zu rechnen.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar

## 5.1.4 Infektionen des Urogenitaltraktes, Sepsis und Nabelinfektionen

### 5.1.4.1 *Arcanobacterium pyogenes*

*Arcanobacterium pyogenes* ist ein Bewohner der Schleimhäute des Respirations- und Urogenitaltraktes. Bevorzugte Wirtsspezies sind Rinder und Schweine, bei denen zusätzlich eine Besiedelung des Magen-Darmtraktes vorkommt. Bei anderen Tierarten und dem Menschen wird die Spezies nur gelegentlich nachgewiesen. Von klinischer Bedeutung ist *A. pyogenes* bei Rindern als häufiger Erreger eitriger-abszedierender bis nekrotisierender Entzündungen. Eine Manifestation der Infektion erfolgt außerdem als Endometritis, Mastitis und Erkrankung der Klauen sowie beim Jungtier als Arthritis und im Zusammenhang mit Bronchopneumonien und Leberabszessen. Regelmäßig treten Mischinfektionen mit anaeroben Gramnegativen Spezies auf. *A. pyogenes* kann aufgrund seiner Ansprüche bezüglich Nährmedium und Inkubationsatmosphäre nicht ohne Adaptationen mit den Standardmethoden der Empfindlichkeitsbestimmung für aerobe schnellwachsende Bakterien untersucht werden.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für *A. pyogenes*-Isolate vom Rind wurden bisher kaum Daten zur Empfindlichkeit erhoben. Ältere Studien aus Deutschland sind aufgrund der abweichenden Methodik nur schlecht vergleichbar. Die einzigen repräsentativen Daten liegen aus der BfT-GermVet-Studie vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) wurden insgesamt 78 bovine Isolate aus ganz Deutschland untersucht, von denen 40 Isolate aus Erkrankungen des Genitaltraktes und drei Isolate aus Harnwegsinfektionen gemeinsam beurteilt wurden (UGT) sowie 34 Isolate aus Fällen einer Sepsis, mit einem Isolat aus einer Nabelinfektion (Sepsis/Nabel). Da nicht ausreichend Isolate aus bekanntermaßen vier Wochen nicht vorbehandelten Tieren zur Verfügung standen, wurden auch Isolate mit unbekannter (20 Isolate) bzw. dokumentierter Vorbehandlung (ein Isolat) einbezogen. Es wurden Empfindlichkeiten gegenüber insgesamt 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen bestimmt. Zur qualitativen Beurteilung der erhobenen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) Werte konnten keine für *A. pyogenes* evaluierten Grenzwerte herangezogen werden. Es wurden jedoch aus dem CLSI-Dokument M31-S1 Werte verwendet, die als gültig für verschiedene, nicht näher beschriebene Bakterienarten angegeben werden. Resistenzraten wurden entsprechend erhoben für Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin,

Sulfamethoxazol, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Tetracyclin, Gentamicin und Chloramphenicol. Für alle anderen untersuchten Wirkstoffe konnten nur MHK<sub>50</sub>- bzw. MHK<sub>90</sub>-Werte bestimmt werden.

Es wurden keine Resistenzen beobachtet gegenüber den untersuchten  $\beta$ -Lactamantibiotika (MHK<sub>90</sub>-Werte 0,015–0,25 mg/L für Penicilline und 0,12–0,5 mg/L für Cephalosporine), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (MHK<sub>90</sub> 0,12/2,38 mg/L) und Chloramphenicol (MHK<sub>90</sub> 2 mg/L). Am häufigsten kamen resistente Isolate bei der Empfindlichkeitsbestimmung gegenüber Tetracyclin vor (UGT 56 %, Sepsis/Nabel 43 %), gefolgt von Sulfamethoxazol (UGT 40 %, Sepsis/Nabel 26 %) und Gentamicin (UGT 2 %) (Abb. 5.1.4.1.1). Für Makrolide und Lincosamide wurden insgesamt sechs Isolate (7,7 %) mit sehr hohen MHK-Werten (meist  $\geq 32$  mg/L) beobachtet, die entsprechenden MHK<sub>90</sub>-Werte lagen bei 0,03–0,5 mg/L. Für das Fluorchinolon Enrofloxacin wurden MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte von je 1 mg/L ermittelt.

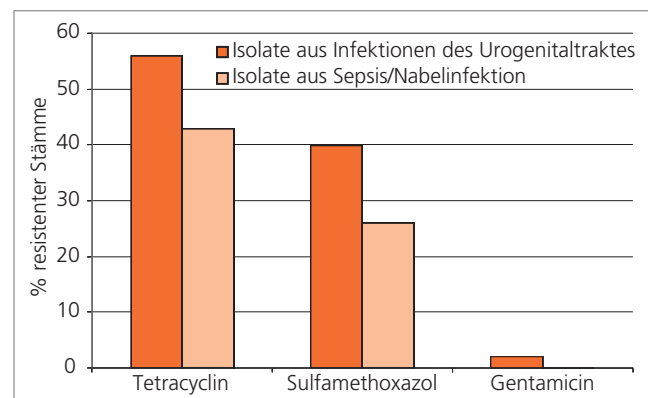


Abb. 5.1.4.1.1: Resistenzverhalten von bovinen *A. pyogenes*-Isolaten aus dem Urogenitaltrakt bzw. aus Fällen von Sepsis/Nabelinfektion

#### Fazit

Bovine *A. pyogenes*-Isolate zeigten eine sehr gute Empfindlichkeit gegenüber  $\beta$ -Lactamantibiotika und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Resistente Isolate wurden vor allem gegenüber Tetracyclinen und Sulfonamiden sowie in geringem Umfang gegenüber Aminoglykosiden, Makroliden und Lincosamiden beobachtet.

▷ C. Werckenthin, E. Alešik  
Reviewer: A. Lübke-Becker

1. Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Arcanobacterium pyogenes* from cattle and swine as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:412–22.

## 5.2 Schwein (Ferkel / Läufer / Mastschwein / Zuchtschwein)

### 5.2.1 Infektionen des Respirationstraktes

Erkrankungen des Respirationstraktes haben mit der Intensivierung der Schweinehaltung an Bedeutung zugenommen. Dabei ist sowohl die Beeinträchtigung des aktuellen Gesundheitszustandes als auch die negative Beeinflussung der Entwicklung von Bedeutung. Klinisch zeigen sich die Infektionen durch Husten, Niesen, vermehrte Sekretbildung und veränderte Atemfrequenz sowie Atemgeräusche. Bei therapeutischer Relevanz wurden die Daten nach Produktionsstufen getrennt ausgewertet.

#### 5.2.1.1 *Pasteurella multocida*

##### Ferkel / Läufer / Mastschwein

*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 atrophicus beteiligt. Dem entsprechend ist *P. multocida* einer der am häufigsten diagnostizierte bakterielle Erreger bei Schweinen mit respiratorischer Krankheitssymptomatik.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Es wurden insgesamt 428 Isolate in der GERM-Vet Studie 2004/2005 untersucht, die entsprechend den einzelnen Produktionsstufen (Ferkel, Läufer, Mastschwein) ausgewertet wurden.

Insgesamt war das Resistenzniveau in allen drei Produktionsstufen niedrig. In keiner Stufe konnten resistente Isolate gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Florfenicol und Ceftiofur detektiert werden und bei Ferkel und Mastschwein wurden gegen die Wirkstoffe Cefazolin und Enrofloxacin ebenfalls

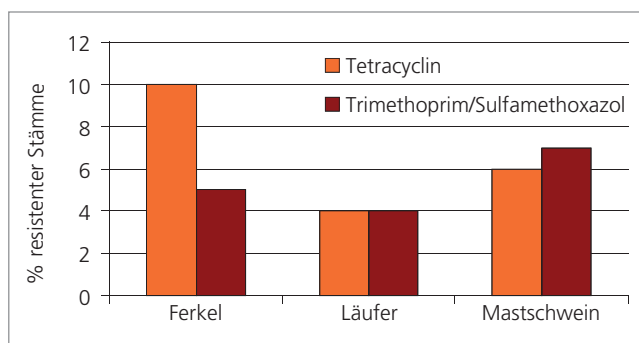


Abb. 5.2.1.1.1: Resistenzraten von *P. multocida* beim Schwein, Deutschland 2004/2005

keine resistenten Keime ermittelt. Für die meisten der übrigen getesteten Wirkstoffe (Cephalothin, Doxycyclin, Gentamicin bei den Läufern auch Cefazolin, Chloramphenicol, Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [Cotrimoxazol]) wurden Resistenzraten von unter 5 % in allen Produktionsstufen festgestellt. Resistenzraten über 5 % fanden sich nur für Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Abb. 5.2.1.1.1).

Die  $MHK_{90}$ -Werte der getesteten Antibiotika waren mit einer Ausnahme (Spectinomycin) in den Produktionsstufen gleich (Tab. 5.2.1.1.1). Bei den  $\beta$ -Lactamantibiotika ist nicht mit resistenten Isolaten zu rechnen, auch die  $MHK$ -Werte für Tulathromycin und Colistin lagen im unteren Bereich.

Auch in der GERM-Vet Studie 2002/2003 lagen die Resistenzraten ähnlich niedrig. Hohe Werte zeigten sich hier ebenfalls für Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Die Resistenzrate für Tetracyclin bewegte sich in gleicher Höhe. Lediglich für Trimethoprim/Sulfamethoxazol erreichte sie über 25 %, wobei die Rate mit steigendem Lebensalter zunahm. Diese Beobachtung konnte in der GERM-Vet Studie 2004/2005 nicht gemacht werden, auch lagen die Resistenzraten in dieser Studie deutlich niedriger.

#### Fazit

*P. multocida* ist gegen die meisten der getesteten antimikrobiellen Wirkstoffe hochempfindlich. In der Studie 2004/2005 waren in keiner Produktionsstufe Resistenzraten von über 10 % zu finden. Um auch zukünftig Resistenzentwicklungen innerhalb der Produktionsstufen frühzeitig aufzeigen zu können, ist auch weiterhin eine Auswertung in dieser Unterteilung empfehlenswert.

▷ H. Kaspar

Reviewer: S. Schwarz

**Tab. 5.2.1.1.1: Schwein –  $MHK_{90}$ -Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI-erkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	$MHK_{90}$ (mg/L)		
	Ferkel	Läufer	Mastschwein
Ampicillin	0,25	0,25	0,25
Apramycin	32	32	32
Cefoperazon	0,06	0,06	0,06
Cefquinom	0,06	0,06	0,06
Colistin	4	4	4
Neomycin	8	8	8
Penicillin G	0,25	0,25	0,12
Spectinomycin	64	32	32
Spiramycin	64	64	64
Tiamulin	32	32	32
Tulathromycin	2	2	2

### 5.2.1.2 *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Die durch *Actinobacillus pleuropneumoniae* hervorgerufene Pleuropneumonie kann perakut, akut, chronisch oder subklinisch verlaufen, abhängig davon, ob im Bestand zusätzlicher Infektionsdruck durch andere bakterielle oder virale Erreger herrscht.

Vor dem Hintergrund der  $MHK_{90}$ -Werte von Spectinomycin sowie von Neomycin und Apramycin ( $MHK_{90}$  64 mg/L) ist mit dem Auftreten resistenter Stämme zu rechnen. Dem gegenüber zeigte das in der Therapie bedeutsame Penicillin eine gute In-vitro-Aktivität ( $MHK_{90}$  1 mg/L).

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Die  $MHK$ -Werte für 124 *A.-pleuropneumoniae*-Isolate von Schweinen mit „akuter respiratorischer Erkrankung“ aus der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden ermittelt.

Für Tiamulin wurde eine Resistenzrate von 10,5 % festgestellt. Die Resistenzraten der übrigen getesteten Wirkstoffe lagen jeweils unter 10 % (Abb. 5.2.1.2.1).

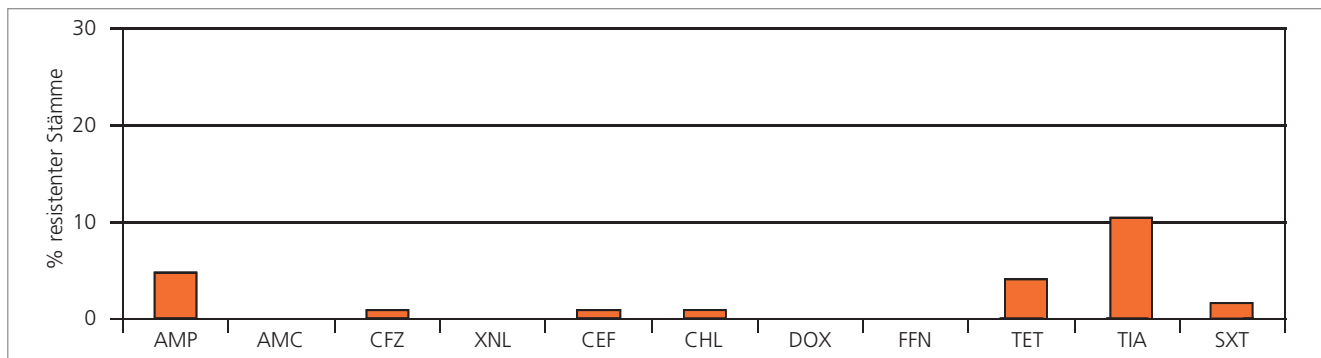


Abb. 5.2.1.2.1: Resistenzraten von *A. pleuropneumoniae* beim Schwein, Deutschland 2004/2005

#### Fazit

Insgesamt ist das Resistenzniveau bei *A.-pleuropneumoniae*-Isolaten von Schweinen mit respiratorischer Erkrankung als günstig zu beurteilen.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar, J. Wallmann

### 5.2.1.3 *Streptococcus suis*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden  $MHK$ -Werte für 312 *Streptococcus-suis*-Isolate von Schweinen mit „respiratorischer Erkrankung“ ermittelt.

#### Ferkel / Läufer / Mastschwein

Lediglich für Erythromycin wurde eine hohe Resistenzrate (41,7 %) festgestellt. Die Resistenzraten der übrigen getesteten Wirkstoffe lagen jeweils unter 10 % (Abb. 5.2.1.3.1).

Wo keine Grenzwerte für Wirkstoffe verfügbar waren, wurde eine Bewertung der Empfindlichkeit auf der Basis der  $MHK_{90}$ -Werte vorgenommen. Hohe  $MHK_{90}$ -Werte (32–64 mg/L) ergaben sich für Tetracyclin, Tilmicosin, Tulathromycin und Neomycin (Tab. 5.2.1.3.1). Dem gegenüber zeigten die Cephalosporine, Enrofloxacin, Oxacillin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) eine gute Wirksamkeit ( $MHK_{90} < 1$  mg/L).

#### Fazit

Insgesamt stellt sich die Resistenzlage bei *S.-suis*-Isolaten von Schweinen günstig dar. Dies gilt insbesondere für die therapeutisch bedeutenden Wirkstoffe.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar, J. Wallmann

**Tab. 5.2.1.3.1: Schwein –  $MHK_{90}$ -Werte von *S. suis* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	$MHK_{90}$ (mg/L)
Cefquinom	0,06
Cefoperazon	0,5
Enrofloxacin	0,5
Neomycin	32
Oxacillin	0,5
Tetracyclin	64
Tilmicosin	64
Tulathromycin	64

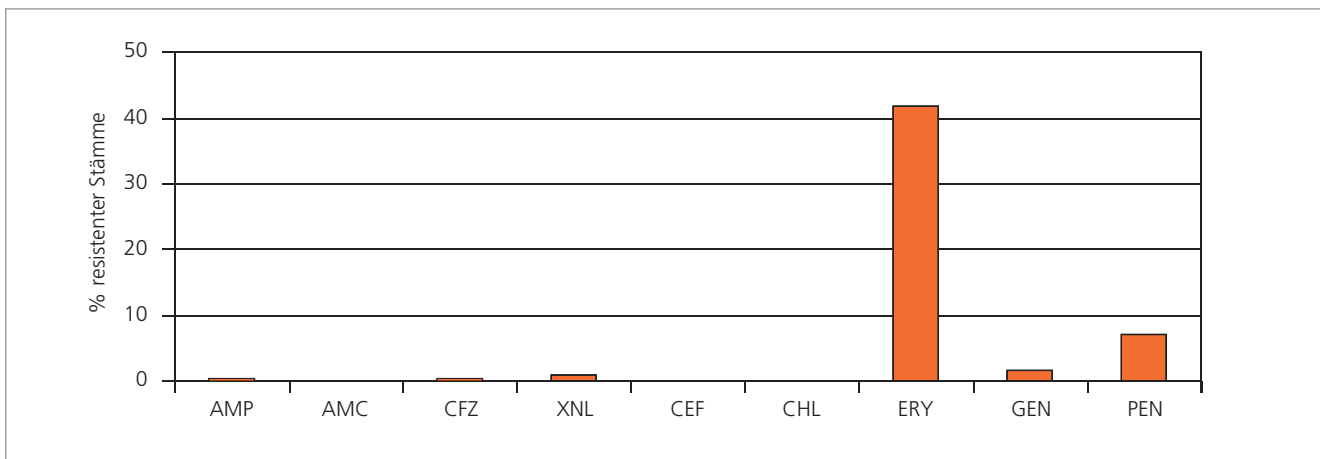


Abb. 5.2.1.3.1: Resistenzraten von *S. suis* beim Schwein, Deutschland 2004/2005

### 5.2.1.4 *Bordetella bronchiseptica*

*Bordetella bronchiseptica* verursacht Erkrankungen des Respirationstraktes bei fast allen Säugetieren, selten auch bei Vögeln. Auch beim Menschen sind Erkrankungen durch *B. bronchiseptica* beschrieben. Allerdings sind Infektionen beim Menschen, im Gegensatz zu Säugetieren wie Schweinen, Hunden und Meerschweinchen, sehr selten. Die Übertragung des Erregers erfolgt primär als Tröpfcheninfektion durch direkten Kontakt. Beim Schwein reichen die Krankheitsbilder von milder Rhinitis bis zu einer schweren Pneumonie. *B. bronchiseptica* ist ein Wegbereiter für Infektionen mit anderen bakteriellen Erregern, z. B. toxinogenen *Pasteurella multocida*-Stämmen. Bei Schlachttieren mit einer Pneumonie wird *B. bronchiseptica* als einer der drei häufigsten Erreger nachgewiesen.

kombinationen mittels Bouillon-Mikrodilution nach CLSI-Vorgaben getestet. Insgesamt wurden niedrige MHK-Werte für Amoxicillin/Clavulansäure, Chloramphenicol, Florfenicol, Tetracyclin, Gentamicin, Neomycin und Enrofloxacin ermittelt. Höhere MHK-Werte zeigten die *B. bronchiseptica*-Stämme gegenüber Ampicillin, Cephalothin, Ceftiofur, Nalidixinsäure und Tilmicosin. Dem gegenüber zeigten nahezu alle Stämme hohe MHK-Werte für Streptomycin ( $\geq 64$  mg/L). Bei Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) waren die MHK-Werte über 12 Dilutionsstufen verteilt, wobei 207 Stämme MHK-Werte von  $\leq 0,06/1,19$  mg/L und 100 Stämme Werte von  $1/19-4/76$  mg/L zeigten.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Über das Resistenzverhalten von *B. bronchiseptica* ist bisher wenig bekannt. Publierte Daten zur Empfindlichkeit von *B. bronchiseptica*-Stämmen sind wegen der Verwendung unterschiedlicher Methoden der Empfindlichkeitsprüfung und unterschiedlicher Grenzwerte kaum vergleichbar. Vom CLSI wurden bisher nur für Florfenicol *B. bronchiseptica*-spezifische Grenzwerte festgelegt. Daher wurden zur Bewertung zusätzlich DANMAP- und MARAN-Grenzwerte herangezogen.

#### Studie zur Empfindlichkeit porciner Stämme aus Deutschland 2000–2003

In dieser Studie wurden 349 *B. bronchiseptica*-Stämme von Schweinen gegenüber 13 Wirkstoffen und zwei Wirkstoff-

**Tab. 5.2.1.4.1: Schwein – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *B. bronchiseptica* für Antibiotika, für die keine CLSI- anerkannten Grenzwerte vorliegen. (Ergebnisse aus drei Studien)**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	8	16
Amoxicillin/Clavulansäure	2/1 – 4/2	4/2
Cephalothin	8 – 16	$\geq 32$
Ceftiofur	$\geq 16$	$\geq 16$
Chloramphenicol	2 – 4	8
Florfenicol	2 – 4	4
Tetracyclin	0,25	0,5
Gentamicin	2 – 4	2 – 4
Neomycin	2 – 8	4 – 8
Streptomycin	64	256
Nalidixinsäure	8	8 – 16
Enrofloxacin	0,25 – 0,5	0,5
Tilmicosin	16	32
Trimethoprim	$\leq 2 – 8$	16 – 32

### Nationales BVL Resistenzmonitoring 2002–2005

Im nationalen Resistenzmonitoring GERM-Vet wurden 138 *B.-bronchiseptica*-Stämme aus der Studie von 2002/2003 und 240 aus der Studie von 2004/2005 gegenüber 19 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen mit gleicher Methodik getestet. Zur Interpretation der MHK-Werte wurden zusätzlich die Grenzwerte aus einem dänischen (DANMAP) und niederländischen (MARAN) Monitoringprogramm verwendet. Die ermittelten MHK-Werte sind denen aus der zuvor genannten Studie ähnlich. Auch hier sind zwischen den einzelnen Jahren kaum Unterschiede bei den MHK<sub>50</sub>- oder MHK<sub>90</sub>-Werten festzustellen. Lediglich bei Trimethoprim und bei der Kombination mit Sulfamethoxazol ergaben sich Änderungen. In Abb. 5.2.1.4.1 ist der Anteil der resistenten Stämme aus allen drei Studien vergleichend dargestellt. Für die Darstellung wurden die im BVL-Monitoring 2002/2003 (GERM-Vet) verwendeten Grenzwerte herangezogen.

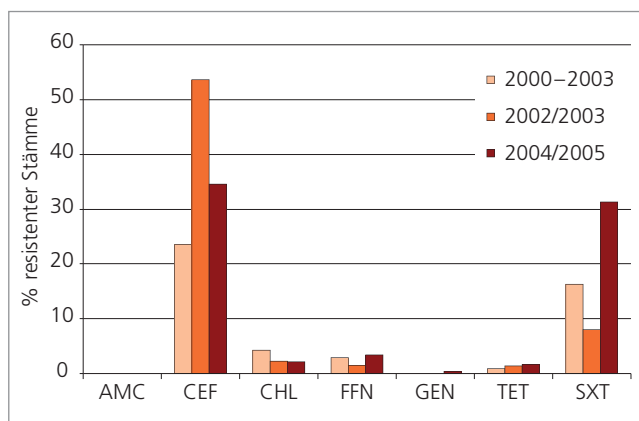


Abb. 5.2.1.4.1: Anteil resistenter *B.-bronchiseptica*-Stämme aus drei Studien

### Fazit

*B.-bronchiseptica*-Stämme von Schweinen zeigen eine gute Empfindlichkeit gegenüber den meisten antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere gegenüber Tetracyclin und Amoxicillin/Clavulansäure. Die Verwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol sollte nur nach einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, da oft eine reduzierte Empfindlichkeit gegen diese Kombination vorliegt. Von einer Behandlung mit Penicillinen oder Cephalosporinen ist abzuraten.

▷ K. Kadlec, J. Wallmann, S. Schwarz  
Reviewer: H. Kaspar

1. Kadlec K, Kehrenberg C, Wallmann J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from porcine respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:4903–6.
2. Wallmann J, Kaspar H, Kroker R. Prävalenzdaten zur Antibiotikaempfindlichkeit von bei Rindern und Schweinen isolierten bakteriellen Infektionserregern: Nationales BVL Resistenzmonitoring 2002/2003. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2004; 117:480–92.

## 5.2.2 Enteritis

Enteritiden, hervorgerufen durch Infektionen mit *Escherichia coli* und *Salmonella enterica* subsp. *enterica* spielen in der Schweinehaltung, und hier besonders 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

Insgesamt wurden in der BVL GERM-Vet Studie 2004/2005 492 *E.-coli*-Stämme von Schweinen mit „Enteritis“ auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 24 antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht. Davon stammten 287 *E.-coli*-Isolate von Ferkeln, 140 von Läufern und 65 von Mastschweinen.

#### Ferkel / Läufer / Mastschwein

Hohe Resistenzraten bei den Isolaten von Ferkeln wurden für Tetracyclin (76 %) und Ampicillin (63 %) ermittelt. Darüber hinaus wurden Resistenzraten von 30–50 % für Cephalothin, Chloramphenicol, Doxycyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) festgestellt. Lediglich für Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin und Cefazolin lag die Resistenzrate unter 10 % (Abb. 5.2.2.1.1).

Für die weiteren getesteten Wirkstoffe lagen keine Grenzwerte für Isolate von Schweinen bei der Indikation „Enteritis“ vor. Auf der Basis des  $MHK_{90}$ -Wertes kann Colistin (0,5 mg/L) als therapeutisch wirksam angesehen werden. Dem gegenüber zeigten die getesteten Aminoglykoside (Apramycin, Neomycin, Spectinomycin und Streptomycin) mit 16–512 mg/L hohe  $MHK_{90}$ -Werte, die auf eingeschränkte Wirksamkeit schließen lassen.

Die Untersuchungsergebnisse der Isolate von Läufern und Mastschweinen stimmten mit denen der Isolate von Ferkeln überein.

#### Fazit

Insgesamt konnten für die *E.-coli*-Isolate von Schweinen mit Enteritis Resistenzen gegen zahlreiche Wirkstoffe ermittelt werden. Die Resistenzraten lagen jedoch größtenteils unter den Werten, die für *E.-coli*-Stämme von Kälbern festgestellt wurden. Der therapeutisch wichtige Wirkstoff Colistin zeigte eine gute In-vitro-Aktivität.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar

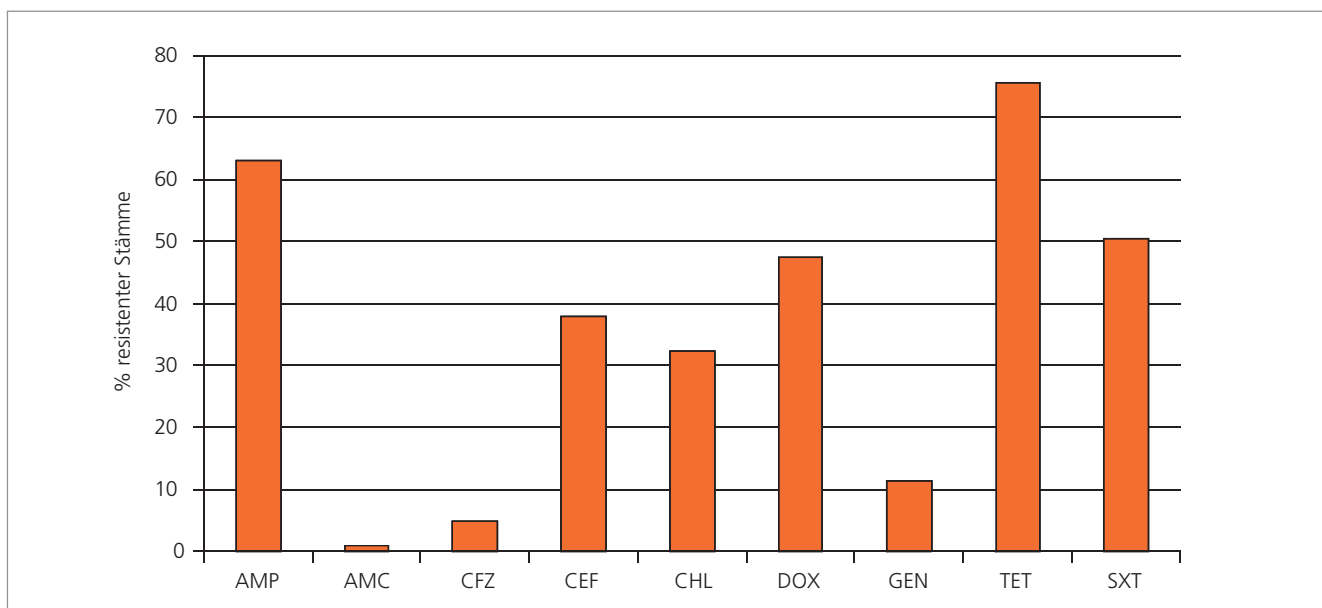


Abb. 5.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* bei Ferkeln, Deutschland 2004/2005



### 5.2.2.2 *Salmonella enterica* subspezies *enterica*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Im Rahmen der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden für 135 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* von Schweinen mit „Enteritis“ MHK-Werte bestimmt. Hohe Resistenzraten wurden für Tetracyclin (70 %), Ampicillin (63 %), Doxycyclin (56 %) und Chloramphenicol (42 %) ermittelt. Für Trimethoprim und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) lagen die Resistenzhäufigkeiten zwischen 10 % und 20 %. Kein Isolat zeigte Resistenz gegenüber Cefazolin (Abb. 5.2.2.2.1).

Auf der Basis des  $MHK_{90}$ -Wertes kann Colistin (0,5 mg/L) als therapeutisch wirksam angesehen werden. Unter den getesteten Aminoglykosiden zeigten Apramycin ( $MHK_{90}$  16 mg/L) und Spectinomycin ( $MHK_{90}$  512 mg/L) eine verminderte In-vitro-Aktivität.

#### Fazit

Insgesamt war bei Schweinen die Resistenzlage bei den *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica*-Isolaten günstiger als bei den *E.-coli*-Isolaten.

▷ U. Steinacker  
Reviewer: H. Kaspar

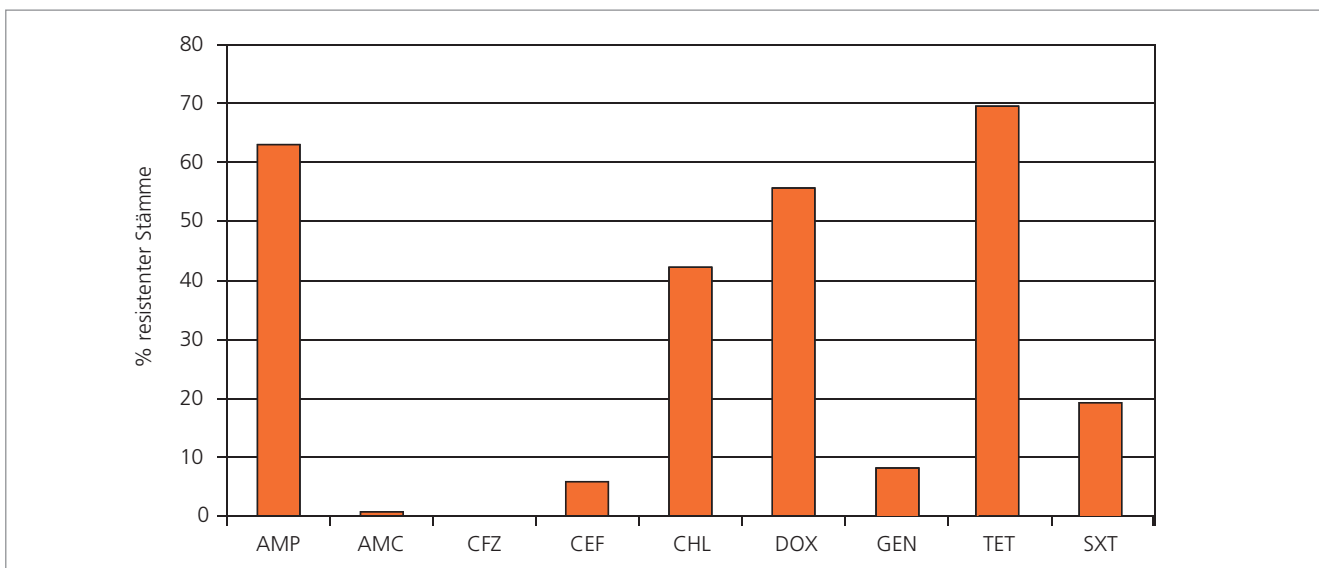


Abb. 5.2.2.2.1: Resistenzraten von *Salmonella enterica* subsp. *enterica* beim Schwein, Deutschland 2004/2005

## 5.2.3 Infektionen des Urogenitaltraktes / Metritis-Mastitis-Agalaktie

### 5.2.3.1 *Staphylococcus aureus* / *Staphylococcus hyicus*

Vertreter der koagulasepositiven Spezies *Staphylococcus aureus* und der koagulasevariablen Spezies *Staphylococcus hyicus* spielen bei Schweinen eine Rolle als Erreger von eitrigen Infektionen des Urogenitaltraktes sowie des Metritis-Mastitis-Agalaktie (MMA)-Komplexes. Insbesondere der MMA-Komplex ist ein häufig multifaktorielles Krankheitsgeschehen, an dem neben den vorab genannten Staphylokokken auch Gram-negative (z. B. *Escherichia coli*) und andere Gram-positive Bakterien (z. B. Streptokokken und Enterokokken) beteiligt sein können. Infektionen des Urogenitaltraktes stellen meist aufsteigende Infektionen, ausgehend von einem Erregereintrag in die äußeren Regionen des Urogenitaltraktes dar. Der MMA-Komplex, bei dem entgegen der Nomenklatur häufiger eine Endometritis und Hypogalaktie beobachtet werden, stellt ein postpartales Krankheitsgeschehen dar, dessen Prävalenz auf bis zu 80 % in sauenhaltenden Betrieben geschätzt wird. Begünstigende Faktoren sind Geburtsstress, Koprostase ante/intra partum, Verletzungen im Bereich des Darms und der Geburtswege sowie Mängel in der Haltungshygiene.

## Trends in der Resistenzentwicklung

Für *S. aureus* und *S. hyicus* aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes bei Schweinen gibt es derzeit nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 46 nicht-verwandte *S.-aureus*- ( $n=20$ ) und *S.-hyicus*-Stämme ( $n=26$ ) von Schweinen aus Infektionen des Urogenitaltraktes ( $n=24$ ; 11 *S. aureus* und 13 *S. hyicus*) und MMA-Komplexes ( $n=22$ ; 9 *S. aureus* und 13 *S. hyicus*) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 12 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die Ergebnisse wurden für beide Indikationen und beide *Staphylococcus* spp. zusammengefasst dargestellt. Die höchsten Resistenzraten wurden für Penicillin G und Ampicillin beobachtet (jeweils 61 %), gefolgt von Tetracyclin (33 %), Erythromycin (13 %) sowie Gentamicin und Oxacillin (je 9 %) (Abb. 5.2.3.1.1). Resistenzraten von bis 4 % ergaben sich für Sulfamethoxazol, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Chloramphenicol.

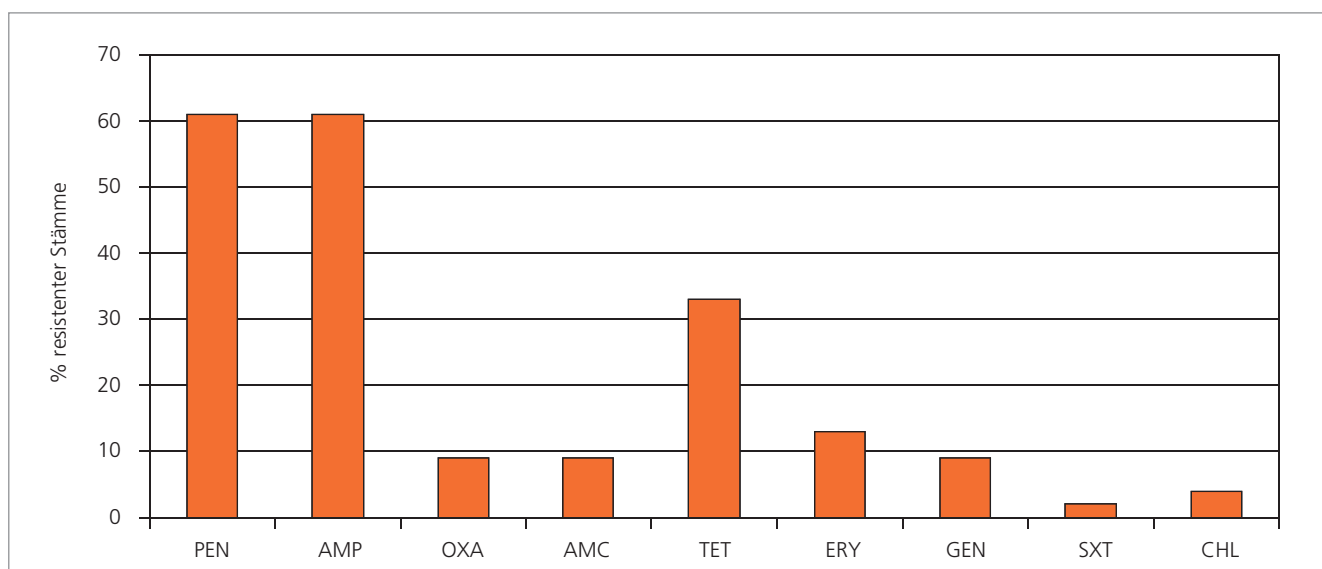


Abb. 5.2.3.1.1: Resistenzverhalten von *S. aureus* und *S. hyicus* aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes gegenüber ausgewählten Antibiotika

Für 12 weitere Wirkstoffe, für die vom CLSI keine Grenzwerte für porcine Staphylokokken festgelegt wurden, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 5.2.3.1.1).

**Tab. 5.2.3.1.1: Schwein – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *S. aureus* und *S. hyicus* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ceftiofur	1	1
Cefquinom	0,5	1
Cefoperazon	2	4
Enrofloxacin	0,25	1
Tulathromycin	8	16
Spiramycin	8	128
Neomycin	0,5	1
Clindamycin	0,25	64
Tilmicosin	2	64
Spectinomycin	64	256
Florfenicol	4	4
Colistin	≥64	≥64

## Fazit

*S.-aureus*- und *S.-hyicus*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes erwiesen sich in der Mehrzahl der Fälle als resistent gegenüber Penicillin G und Ampicillin, während für Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporine, Sulfamethoxazol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) moderate Resistenzraten zu verzeichnen waren.

▷ S. Schwarz

Reviewer: U. Steinacker

1. Schwarz S, Werckenthin C, Alešik E, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive and coagulase-variable staphylococci from various indications of swine, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:372–9.

### 5.2.3.2 β-hämolisierende *Streptococcus* spp.

Beim Schwein spielen neben den in Kapitel 5.2.3.1 erwähnten koagulasepositiven und koagulasevariablen *Staphylococcus* spp. auch β-hämolisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, eine wichtige Rolle im Rahmen von Infektionen des Urogenitaltraktes sowie des Metritis-Mastitis-Agalaktie (MMA)-Komplexes.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für β-hämolisierende Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes bei Schweinen gibt es derzeit nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 54 nicht-verwandte Stämme β-hämolisierender Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes (n = 18) und MMA-Komple-

xes (n = 36) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 11 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Nahezu alle getesteten Stämme (93 %) waren Tetracyclin-resistent. Resistenz gegenüber Gentamicin oder Erythromycin war in 35 % bzw. 33 % der Fälle nachweisbar. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass bei keinem der 19 Gentamicin-resistenten Stämme eine „High-level“-Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff vorlag, sondern sich die MHK-Werte im unteren Resistenzbereich bis zu einem MHK-Wert von 32 mg/L bewegten. Sulfonamidresistenz war bei 20 % der Stämme nachweisbar, während Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) lediglich bei 2 % der Stämme feststellbar war. Alle Stämme waren empfindlich gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin und Chloramphenicol (Abb. 5.2.3.2.1).

Für 13 weitere Wirkstoffe, für die vom CLSI keine Grenzwerte für porcine Streptokokken festgelegt wurden, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 5.2.3.2.1).

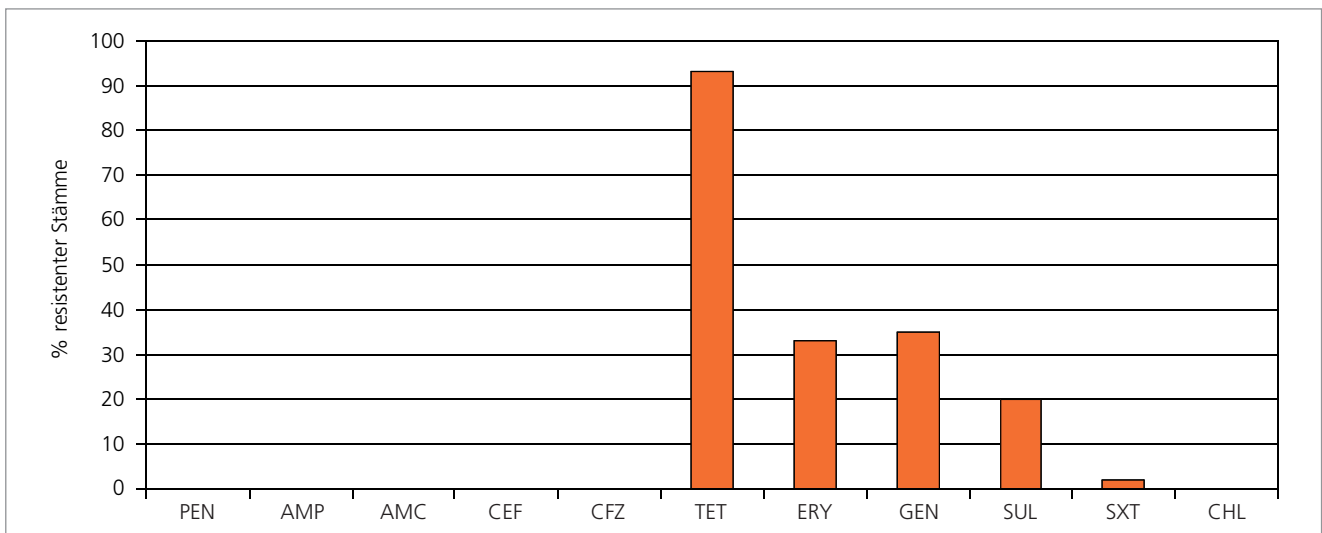


Abb. 5.2.3.2.1: Resistenzverhalten von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes beim Schwein gegenüber ausgewählten Antibiotika

**Tab. 5.2.3.2.1: Schwein – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Oxacillin	≤0,03	0,12
Ceftiofur	0,12	0,25
Cefquinom	0,015	0,06
Cefoperazon	0,25	0,25
Enrofloxacin	0,5	1
Tulathromycin	4	≥128
Spiramycin	0,25	≥256
Neomycin	32	64
Clindamycin	0,12	≥128
Tilmicosin	4	≥128
Spectinomycin	16	≥1024
Florfenicol	2	2
Colistin	≥64	≥64

**Fazit**

Die  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes zeigten zu 100 % Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen. Gegenüber den bei Schweinen häufig eingesetzten älteren Wirkstoffen aus den Klassen der Tetracycline, Makrolide und Sulfonamide erwies sich jeweils ein großer Teil der Stämme (20–93 %) als resistent.

▷ S. Schwarz  
Reviewer: U. Steinacker

1. Schwarz S, Alešić E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:380–90.

### 5.2.3.3 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* ist der häufigste Erreger von Infektionen des porcinen Urogenitaltraktes. Bei Nutztieren ziehen Infektionen dieses Organsystems häufig große wirtschaftliche Verluste nach sich, vor allem wenn die Infektionen nicht früh genug mit geeigneten Mitteln behandelt werden. Der Metritis-Mastitis-Agalaktie (MMA)-Komplex spielt bei Schweinen eine besonders große Rolle. Hierbei kommt es bei Sauen nach der Geburt zu teilweise schweren Infektionen, welche das Wachstum des aktuellen Wurfes beeinflussen und die Fruchtbarkeit der Sau nachhaltig beeinträchtigen können.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Bei den 87 im Rahmen der BfT-GermVet-Studie 2004–2006 getesteten Isolaten trat am häufigsten eine Resistenz gegenüber Sulfamethoxazol (59 %), Tetracyclin (54 %), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, 41 %) und Ampicillin (38 %) auf (Abb. 5.2.3.3.1). Eine Resistenz gegenüber Cephalothin zeigten 14 % der Isolate, bei weiteren 41 % der Isolate lagen die MHK-Werte im intermediären Bereich. Für Gentamicin, Cefazolin und Amoxicillin/Clavulansäure wurden Resistenzraten von 1–2 % ermittelt.

Die MHK-Werte von Enrofloxacin lagen für 10 % der untersuchten Isolate über 0,06 mg/L, d. h. außerhalb der normalverteilten Population sensibler Bakterien. Davon zeigten 2 % der Isolate MHK-Werte über 1 mg/L. Bei Neomycin betrug der Anteil der Isolate mit MHK-Werten außerhalb der normalverteilten Population (> 4 mg/L) 1 % und bei Florfenicol 2 % (> 32 mg/L).

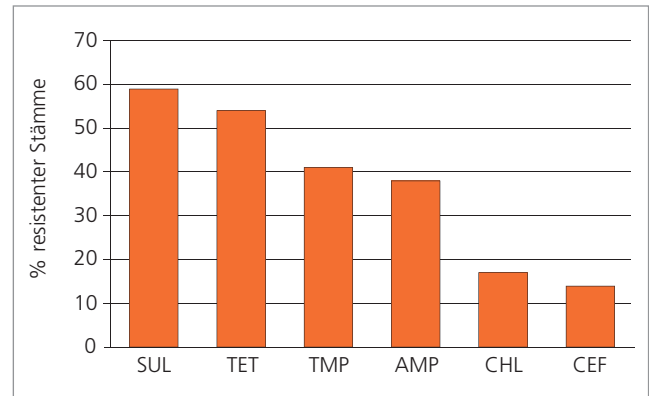


Abb. 5.2.3.3.1: Resistenzverhalten von *E. coli* aus Infektionen des Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes beim Schwein

▷ L. H. Wieler

Reviewer: H. Kaspar

## 5.2.4 Infektionen des Zentralen Nervensystems und Bewegungsapparates

### 5.2.4.1 *Streptococcus suis*

*Streptococcus suis* gilt als fakultativ pathogener Erreger, der hauptsächlich den oberen Respirationstrakt von Schweinen besiedelt. Als Infektionserreger ist *S. suis* bei Schweinen ursächlich beteiligt an einer Vielzahl von pathogenen Prozessen, unter anderem Meningitis, Bronchopneumonie, Arthritis, Sepsis, Polyserositis, Perikarditis und Rhinitis. Eine Vielzahl unterschiedlicher Serotypen wurde bislang beschrieben, wobei einzelne Serotypen mit einer entsprechenden Ausstattung an Virulenzfaktoren offenbar bevorzugt an bestimmten Krankheitsprozessen beteiligt sind, z. B. Stämme des Serotyps 2 an Meningitiden und Stämme des Serotyps 7 an Bronchopneumonien. *S. suis* gilt auch als Zoonoseerreger. Die Infektionen scheinen auf direktem Kontakt mit infizierten Schweinen oder deren Schlachtkörpern zu basieren, wobei Verletzungen der äußeren Haut als bevorzugte Eintrittspforte für den Erreger angenommen werden.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für *S. suis* aus Infektionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) und des Bewegungsapparates gibt es derzeit nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 77 nicht-verwandte *S.-suis*-Stämme aus Infektionen des ZNS (n=55) und des Bewegungsapparats (n=22) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 11 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die im BfT-GermVet Programm ermittelten Daten wurden zusammengefasst für beide Indikationen ausgewertet. Hohe Resistenzraten fanden sich für Sulfamethoxazol (78 %) und Tetracyclin (70 %). Eine Resistenz gegen Erythromycin und Gentamicin lag bei 26 % bzw. 17 % der Stämme vor. Die MHK-Werte der Gentamicin-resistenten *S.-suis*-Stämme lagen – wie die der  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken aus Infektionen des Respirationstraktes (siehe Kapitel 5.2.3.2) – lediglich bei 16 mg/L. Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) war lediglich bei 3% der Stämme feststellbar, während sich alle Stämme als empfind-

lich gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin und Chloramphenicol erwiesen (Abb. 5.2.4.1.1).

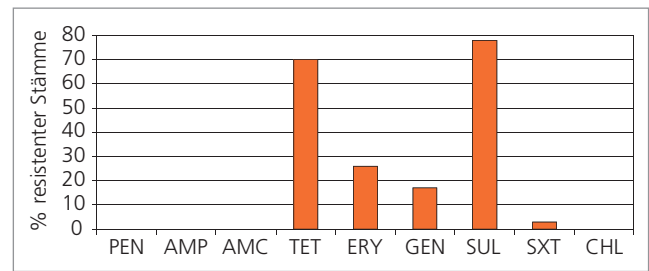


Abb. 5.2.4.1.1: Resistenzverhalten von *S. suis* aus Infektionen des ZNS und des Bewegungsapparats gegenüber ausgewählten Antibiotika.

Für 13 weitere Wirkstoffe, für die vom CLSI keine Grenzwerte für porcine Streptokokken festgelegt wurden, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 5.2.4.1.1).

**Tab. 5.2.4.1.1: Schwein – MHK<sub>50/90</sub>-Werte  $\beta$ -hämolyisierender Streptokokken für Antibiotika, für die keine CLSI-erkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Oxacillin	≤0,03	0,12
Ceftiofur	0,25	0,5
Cefquinom	0,03	0,06
Cefoperazon	0,25	0,5
Enrofloxacin	0,25	0,5
Tulathromycin	4	≥128
Spiramycin	0,5	≥256
Neomycin	16	32
Clindamycin	0,12	≥128
Tilmicosin	8	≥128
Spectinomycin	16	32
Florfenicol	2	2
Colistin	≥64	≥64

#### Fazit

Analog zu den  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken von Infektionen des Respirationstraktes (Kapitel 5.2.3.2) zeigten die *S.-suis*-Stämme aus Infektionen des ZNS und des Bewegungsapparats zu 100 % Empfindlichkeit gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen. Im Gegensatz hierzu war ein erheblicher Anteil der Stämme gegen die häufig eingesetzten älteren Wirkstoffen aus den Klassen der Sulfonamide, Tetracycline und Makrolide resistent (26–78 %).

▷ S. Schwarz

Reviewer: U. Steinacker

- Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:380–90.

### 5.2.4.2 *Arcanobacterium pyogenes*

*Arcanobacterium pyogenes* ist ein Bewohner der Schleimhäute des Respirations- und Urogenitaltraktes. Bevorzugte Wirtsspezies sind Rinder und Schweine, bei denen zusätzlich eine Besiedelung des Magen-Darmtraktes vorkommt. Bei anderen Tierarten und dem Menschen wird die Spezies nur gelegentlich nachgewiesen. Von klinischer Bedeutung bei Schweinen ist *A. pyogenes* vor allem im Zusammenhang mit eitrig abszedierenden Entzündungen der Gelenke und des Genitaltraktes. Außerdem wird der Erreger aus Infektionen des Zentralen Nervensystems und des Respirationstraktes isoliert. Wie beim Rind kommen auch beim Schwein Mischinfektionen, oft mit anaeroben Bakterien, vor. Bezüglich der Wachstumseigenschaften unterscheiden sich Stämme von Rindern und Schweinen nicht, so dass auch bei porcinen Isolaten die Standardmethode für aerobe schnellwachsende Bakterien angepasst werden muss.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für *A. pyogenes*-Isolate vom Schwein wurden aus Deutschland bisher kaum repräsentative Daten zur Empfindlichkeit veröffentlicht. Es liegen lediglich einige wenige Werte aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden 12 Isolate aus Erkrankungen des Schweines untersucht. Die Isolate stammten aus Infektionen des Zentralen Nervensystems (3 Isolate) und des Bewegungsapparates (9 Isolate). Obwohl die Ergebnisse aufgrund der geringen Zahl nur einen vorläufigen ersten Eindruck darstellen, sollen sie hier in Ermangelung sonstiger Studien aufgeführt werden. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen untersucht. Zur qualitativen Beurteilung der erhobenen MHK-Werte konnten keine für die Spezies evaluierten Grenzwerte herangezogen werden. Es wurden daher für folgende Antibiotika die CLSI-Grenzwerte für verschiedene Bakterienspezies verwendet: Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin, Sulfamethoxazol, Tetracyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Gentamicin und Chloramphenicol. Für alle anderen untersuchten Wirkstoffe wurden lediglich die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte bestimmt (Tab. 5.2.4.2.1).

Wie bei den Isolaten von Rindern wurden keine Resistenzen gegenüber den untersuchten  $\beta$ -Lactamantibiotika beobachtet (MHK<sub>90</sub>-Werte: 0,015–0,25 mg/L für Penicilline und 0,12–0,5 mg/L für Cephalosporine) und Chloramphenicol (MHK<sub>90</sub> 1 mg/L). Auch gegenüber Sulfamethoxazol

alleine wurde bei Zugrundelegung des CLSI-Grenzwertes (resistent  $\geq$  512 mg/L) kein resistentes Isolat identifiziert (MHK<sub>90</sub> 32 mg/L). Für Makrolide und Lincosamide wurden keine Isolate mit hohen MHK-Werten beobachtet (MHK<sub>90</sub> 0,06–0,25 mg/L), ebensowenig wie für Enrofloxacin (MHK<sub>90</sub> 1 mg/L). Resistente Isolate wurden lediglich gegenüber Tetracyclin (33 %) nachgewiesen.

**Tab. 5.2.4.2.1: Schwein – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *A. pyogenes* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Penicillin G	0,015	0,015
Amoxicillin/Clavulansäure	0,03/0,015	0,03/0,015
Cephalothin	0,12	0,12
Ceftiofur	0,5	0,5
Cefquinom	0,12	0,25
Tetracyclin	8	16
Erythromycin	0,015	0,015
Tulathromycin	0,06	0,12
Tilmicosin	0,03	0,25
Clindamycin	0,06	0,06
Gentamicin	0,5	0,5
Chloramphenicol	1	1
Florfenicol	0,5	1
Sulfamethoxazol	4	32
Enrofloxacin	16	1

#### Fazit

Ausreichend repräsentative Daten zu porcinen *A. pyogenes*-Isolaten liegen nicht vor. Die Empfindlichkeitsbestimmung von zwölf Isolaten im Rahmen der BfT-GermVet-Studie 2007 ergab eine sehr gute Wirksamkeit aller getesteten Wirkstoffe mit Ausnahme der Tetracycline (Resistent 33 %, intermediär 25 %).

▷ C. Werckenthin, E. Alešik  
Reviewer: A. Lübke-Becker

1. Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Arcanobacterium pyogenes* from cattle and swine as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:412–22.

## 5.3 Geflügel (Huhn / Truthuhn)

### 5.3.1 Enteritis

#### 5.3.1.1 *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

##### Trends in der Resistenzentwicklung

###### Huhn / Truthuhn (Pute)

Die höchsten Resistenzraten, die in der GERM-Vet Studie 2004/2005 für Isolate von *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

vom Geflügel ermittelt wurden, betrafen die Wirkstoffe Ampicillin (29,4 %), Tetracyclin (20,6 %), Cephalothin (16,2 %) und Chloramphenicol (14,7 %). Das Resistenzniveau bei den weiteren geprüften Wirkstoffen lag maximal bei 10 %. Für Enrofloxacin wurde eine Resistenzrate von 3,5 % festgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Isolate (n=68) verbietet sich eine Darstellung getrennt nach Produktionstypen/-stufen.

▷ J. Wallmann

Reviewer: H. M. Hafez

### 5.3.2 Sepsis / Dottersackentzündung / Eileiterentzündung

#### 5.3.2.1 *Escherichia coli*

##### Trends in der Resistenzentwicklung

In die GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden 652 *Escherichia coli*-Stämme von erkranktem Geflügel einbezogen. Davon stammten 141 Isolate von Mastküken (Dottersackentzündung), 86 Isolate von Masthähnchen (Sepsis) sowie 21 Isolate von Putenküken und 194 Isolate von Mastputen (Sepsis). Weitere 210 *E.-coli*-Stämme wurden von Jung- bzw. Legehennen mit der Indikation „Sepsis“ oder „Eileiterentzündung“ isoliert.

Sowohl bei den Mastküken als auch bei den Masthähnchen zeigten die Bakterienstämme Resistenzraten gegenüber Ampicillin und Tetracyclin von bis zu 40 % und gegenüber Cephalothin, Trimethoprim sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) von ca. 20 % (Abb. 5.3.2.1.1). Für die weiteren geprüften Wirkstoffe wurden Resistenzraten unter 10 % identifiziert: Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin, Chloramphenicol, Gentamicin. Der Anteil Enrofloxacin-resistenter Stämme an allen Isolaten betrug 2 % (verwendeter Grenzwert: resistent  $\geq 2$  mg/L).

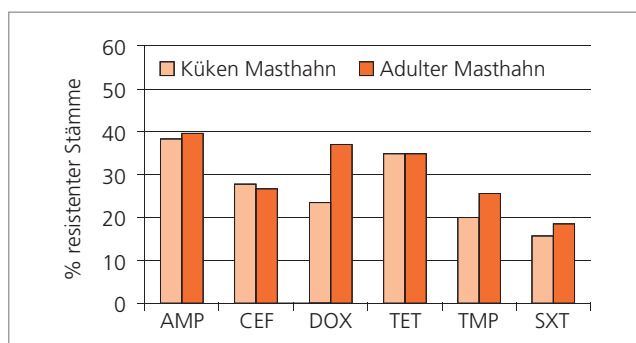


Abb. 5.3.2.1.1 Resistenzraten von *E. coli* bei Küken und adulten Masthähnen, Deutschland 2004/2005

Das Resistenzniveau bei den Isolaten von Puten lag insgesamt höher als bei den Isolaten von Masthähnchen (Abb. 5.3.2.1.2). Gegenüber Cefotiofur und Cefquinom wurden keine resistenten *E.-coli*-Stämme ermittelt. Das Resistenzniveau für Enrofloxacin ist mit maximal 5 % resistenter Stämme als gering zu bezeichnen.

Ein geringeres Resistenzniveau wurde hingegen für *E.-coli*-Stämme von Jung- und Legehennen festgestellt. Eine Resistenz gegen Ampicillin wurde in 18,1 % der Fälle (andere Nutzungsformen: bis zu 60 % Resistenz) und für Tetracyclin in 23,3 % der Fälle (andere Nutzungsformen: bis zu 77 % Resistenz) notiert (Abb. 5.3.2.1.3). Nur ein *E.-coli*-Stamm (0,5 %) von Jung- bzw. Legehennen zeigte Unempfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin.

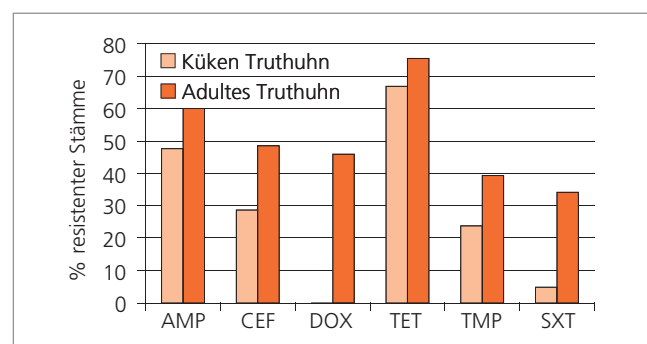


Abb. 5.3.2.1.2: Resistenzraten von *E. coli* bei Küken und adulten Truthühnern, Deutschland 2004/2005

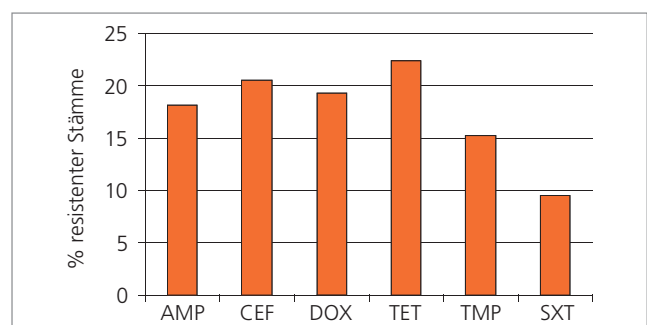


Abb. 5.3.2.1.3: Resistenzraten von *E. coli* bei Legehennen, Deutschland 2004/2005



Die Auswertung der Daten zur minimalen Hemmkonzentration in Bezug auf Einfach- bzw. Mehrfachresistenzen macht deutlich, dass in Abhängigkeit von der Nutzungsform bzw. Tierart beim Geflügel mit unterschiedlichen Ergebnissen zu rechnen ist. Resistenz gegenüber einem antimikrobiellen Wirkstoff wurde bei ca. 25 % der Isolate von Jung- und Legehennen, ca. 20 % der Isolate von Masthähnchen und ca. 7 % der Isolate von Mastputen gefunden. Die Verteilung der

Mehrfachresistenzen zeigte ebenfalls ein uneinheitliches Bild. Bei Jung- und Legehennen fanden sich zu ca. 31 % mehrfachresistente Isolate, während der Anteil der mehrfachresistenten Isolate bei Masthähnchen ca. 52 % und bei Mastputen 67 % betrug.

▷ J. Wallmann

Reviewer: H. M. Hafez

### 5.3.2.2 *Staphylococcus aureus*

#### Trends in der Resistenzentwicklung

##### Huhn / Truthuhn (Pute)

Die vom Geflügel in die Untersuchungen eingeschlossenen *Staphylococcus-aureus*-Stämme (n=84) der GERM-Vet Studie 2004/2005 waren der Indikation „Sepsis“ zuzuordnen und stammten primär aus Nordrhein-Westfalen (n=63), wodurch sich eine Übertragung der Ergebnisse betreffend der Situation in anderen Bundesländern verbietet. Hohe Resistenzraten wurden für Tetracyclin (61,9 %), Penicilline (Ampicillin, Penicillin G 54 %) und Erythromycin (46,4 %) ermittelt (Abb. 5.3.2.2.1).

▷ J. Wallmann

Reviewer: H. M. Hafez

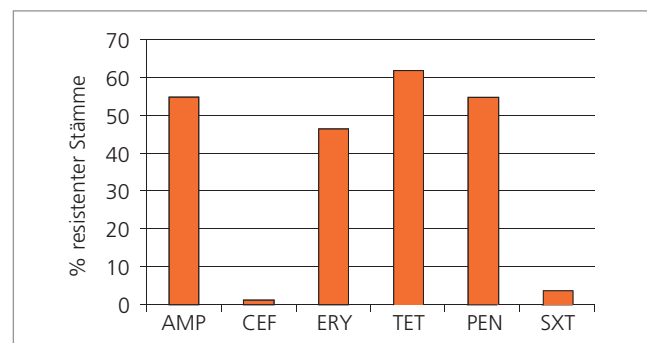


Abb. 5.3.2.2.1: Resistenzraten von *S. aureus* beim Geflügel, Deutschland 2004/2005

### 5.3.3 Infektionen des Respirationstraktes

#### 5.3.3.1 *Pseudomonas aeruginosa* / *Pasteurella multocida*

##### Trends in der Resistenzentwicklung

###### Huhn / Truthuhn (Pute)

Im Rahmen der GERM-Vet Studie 2004/2005 wurden für 25 *Pseudomonas-aeruginosa*- und 28 *Pasteurella-multocida*-Stämme vom Geflügel mit „respiratorischer Erkrankung“ MHK-Werte bestimmt. Während bei *P. multocida* nur für zwei Stämme eine Unempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin detektiert wurde, zeigte die Hälfte der *P.-aeruginosa*-Stämme Mehrfachresistenz gegenüber zahlreichen Antibiotika (Abb. 5.3.3.1.1). Auf der Basis der ermittelten MHK-Werte können

die Antibiotika Colistin, Enrofloxacin und mit Einschränkungen die Aminoglykoside als ausreichend *Pseudomonas*-wirksam angesehen werden.

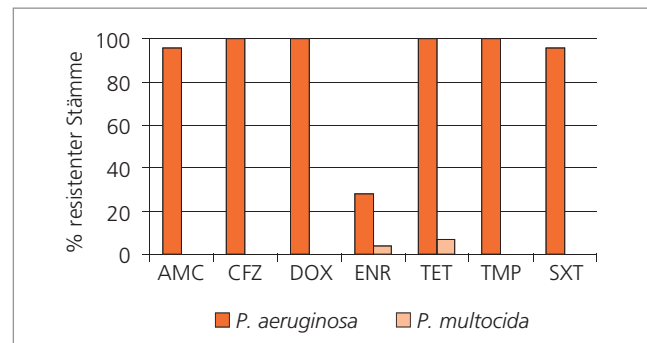


Abb. 5.3.3.1.1: Resistenzraten von *P. aeruginosa* und *P. multocida* beim Geflügel, Deutschland 2004/2005

▷ J. Wallmann

Reviewer: H. M. Hafez

#### 5.3.3.2 *Bordetella avium*

Im Rahmen der GERM-Vet Studie 2004/2005 konnten nur 17 *Bordetella-avium*-Stämme vom Geflügel auf ihre Empfindlichkeit untersucht werden. Zumeist hohe MHK-Werte von > 16 mg/L wurden gegenüber Spectinomycin, Spiramycin, Tiamulin und Cefazolin ermittelt, die auf eine klinische Unwirksamkeit schließen lassen.

##### Fazit

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Berichte veröffentlicht, die über eine Zunahme der Resistenzhäufigkeit bei Erregern vom Wirtschaftsgeflügel (Huhn, Pute) gegenüber vielen Antibiotika berichteten. Da für Deutschland bisher keine repräsentativen validen Empfindlichkeitsdaten für tierpathogene Bakterien beim Wirtschaftsgeflügel (Huhn, Pute) zur Verfügung standen, hat das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) in der Resistenzmonitoringstudie 2004/2005 erstmals auch Infektionserreger vom Wirtschaftsgeflügel in die Untersuchungen einbezogen. Die MHK-Werte bzw. Empfindlichkeitsdaten wurden für 22

bis 28 verschiedene antimikrobielle Wirkstoffe erhoben und analysiert (siehe Tab. 7.2.1). Die Probenahmen erfolgten im Zeitraum Januar 2004 bis Februar 2005.

Die Anzahl der eingesandten Bakterienstämme blieb hinter den Erwartungen zurück, wofür als Ursache vor allem die zunehmende labordiagnostische Tätigkeit privater Labore in der Geflügelproduktion angenommen werden muss. Nach Mitteilung dieser Labore besteht kein Interesse der Geflügelproduzenten an einem freiwilligen nationalen Resistenzmonitoring teilzunehmen. Hier scheinen gesetzliche Regelungen notwendig, die die Betroffenen zur Teilnahme an einem Resistenzmonitoring verpflichten.

Die ermittelten MHK-Häufigkeitsverteilungen zeigen, dass das Resistenzniveau bei Bakterien vom Geflügel in Deutschland insgesamt über dem liegt, welches vom BVL für tierpathogene Infektionserreger von anderen Tierarten veröffentlicht wurde.

▷ J. Wallmann

Reviewer: H. M. Hafez

# 6 Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin – nicht Lebensmittel liefernde Tiere

## 6.1 Hund / Katze

### 6.1.1 Infektionen des Respirationstraktes / Infektionen von Haut, Ohr, Maul

#### 6.1.1.1 *Staphylococcus aureus* / *Staphylococcus pseudintermedius*

Vertreter der beiden koagulasepositiven *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus pseudintermedius*, spielen bei Hund und Katze als Besiedler der äußeren Haut und der Schleimhäute, aber auch als Krankheitserreger eine wichtige Rolle. Während *S. aureus* an einer Vielzahl von eitrigen Infektionsprozessen beteiligt ist, wird *S. pseudintermedius* insbesondere im Zusammenhang mit Wundinfektionen, Otitis externa und der caninen Pyodermie isoliert. Beide Spezies sind auch für postoperative Komplikationen in Form von Wundinfektionen in der tierärztlichen Praxis von Bedeutung. Vertreter beider Spezies können auch Infektionen beim Menschen verursachen, wobei ein wechselseitiger Transfer entsprechender Stämme zwischen Mensch und Hund/Katze wahrscheinlich ist. Genotypische Untersuchungen an Methicillin (Oxacillin)-resistenten *S. aureus* (MRSA)-Stämmen von Hunden und Katzen zeigten eine Zuordnung zur gleichen klonalen Gruppe wie entsprechende Stämme von Menschen aus der gleichen geographischen Region.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Für koagulasepositive Staphylokokken von Hund und Katze aus Infektionen des Respirationstraktes sowie Infektionen von Haut und Ohr liegen bislang für Deutschland nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger vor. Die einzigen repräsentativen Daten stammen aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006).

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden *S.-aureus*- und *S.-pseudintermedius*-Stämme von Hunden und Katzen unter dem Oberbegriff koagulasepositive Staphylokokken zusammengefasst. Insgesamt wurden 57 Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes (36 von Hunden und 21 von Katzen) und weitere 101 Stämme aus Infektionen von Haut (50 von Hunden und 9 von Katzen) und Ohr (37 von Hunden und 5 von Katzen) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 13 (Respirationstrakt) bzw. 14 (Haut, Ohr) der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

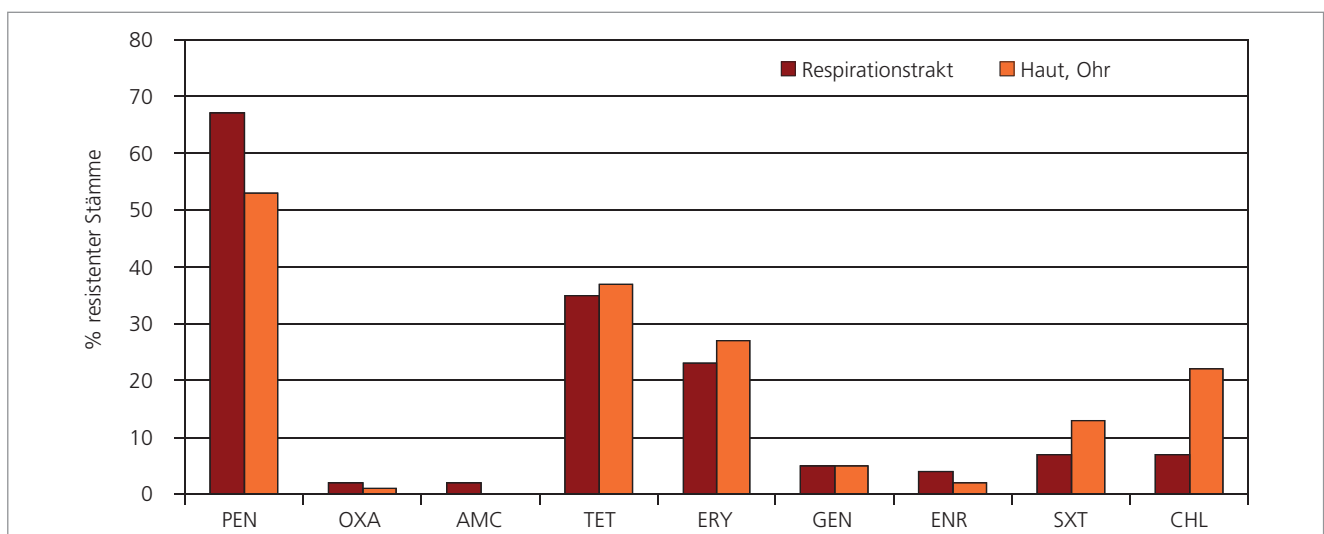


Abb. 6.1.1.1.1: Resistenzverhalten koagulasepositiver Staphylokokken aus Infektionen des Respirationstraktes sowie aus Infektionen von Haut und Ohr bei Hunden und Katzen gegenüber ausgewählten Antibiotika

Bei den Stämmen aus beiden Indikationen wurden die höchsten Resistenzraten für Penicillin G (67 % bzw. 53 %) ermittelt, gefolgt von Tetracyclin (35 % bzw. 37 %) und Erythromycin (23 % bzw. 27 %) (Abb. 6.1.1.1.1). Sehr niedrige Resistenzraten von ca. 2 % ergaben sich für Amoxicillin/Clavulansäure, Oxacillin, Cefazolin und Cephalothin. Chloramphenicolresistenz war häufiger bei Stämmen aus Infektionen von Haut und Ohr als bei Stämmen aus Infektionen des Respirationstraktes zu beobachten (22 % versus 7 %). Für Clindamycin existieren nur Grenzwerte für Haut- und Weichteilinfektionen. Hier betrug der Anteil resistenter Stämme aus Infektionen von Haut und Ohr 25 %.

Für 11 weitere Wirkstoffe, für die vom CLSI keine Grenzwerte für Staphylokokken von Hund/Katze festgelegt wurden, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 6.1.1.1.1).

## Fazit

Koagulasepositive Staphylokokken aus verschiedenen Infektionsprozessen von Hund/Katze erwiesen sich insbesondere als empfindlich gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen und Enrofloxacin. Oxacillinresistenz wurde sehr selten beobachtet.

▷ S. Schwarz, C. Werckenthin  
Reviewer: U. Steinacker

1. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54:321–32.
2. Strommenger B, Kehrenberg C, Kettlitz C, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:461–5.
3. Schwarz S, Werckenthin C, Alešik E, et al. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive and coagulase-variable staphylococci from various indications of swine, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2007; 120:372–9.

**Tab. 6.1.1.1.1: Hund/Katze – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *S. aureus* und *S. pseudintermedius* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen**

Antibiotikum	Respirationstrakt		Haut, Ohr	
	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ceftiofur	0,25	1	0,12	0,5
Cefquinom	0,25	0,5	0,25	0,5
Cefoperazon	0,25	2	0,25	2
Tulathromycin	4	≥128	8	≥128
Spiramycin	4	≥256	4	≥256
Neomycin	0,25	8	0,25	16
Clindamycin	0,25	≥128	0,25	≥128
Tilmicosin	2	≥128	1	≥128
Spectinomycin	64	64	64	64
Florfenicol	4	4	2	4
Colistin	16	≥64	16	≥64

### 6.1.1.2 $\beta$ -hämolisierende *Streptococcus* spp.

Bei Hund und Katze spielen – neben den in Kapitel 6.1.1.1 erwähnten koagulasepositiven *Staphylococcus* spp. –  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus canis* und *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, eine wichtige Rolle als Erreger von Infektionen des Respirationstraktes, der Haut, der Ohren und des Maulbereichs. Bakterielle Infektionen des Respirationstraktes erfolgen meist als sekundäre Komplikationen eines primär viralen Infektionsgeschehens. Infektionen von Haut, Ohr und Maul finden sich dagegen häufig nach Verletzungen infolge von Fremdkörpern, Bissen und parasitären Prozessen, wodurch einem Eindringen der Erreger Vorschub geleistet wird.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken aus Infektionen des Respirationstraktes, der Haut, der Ohren und des Maulbereichs bei Hund und Katze gibt es derzeit nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 21 nicht-verwandte Stämme  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken aus Infektionen des Respirationstraktes (16 von Hunden, 5 von Katzen) sowie 79 Stämme aus Infektionen von Haut (23 von

Hunden, 4 von Katzen), Ohr (49 von Hunden, 1 von einer Katze) und Maulbereich (je 1 von Hund und Katze) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 12 der getesteten Wirkstoffe CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes zeigten hohe Resistenzraten gegenüber Sulfamethoxazol und Gentamicin (je 48 %), gefolgt von Tetracyclin (43 %), Erythromycin (14 %) und Chloramphenicol (5 %) (Abb. 6.1.1.2.1). Die Daten der Stämme aus Infektionen von Haut, Ohr und Maul wurden zusammengefasst ausgewertet. Hierbei ergaben sich die höchsten Resistenzraten für Sulfamethoxazol (48 %), gefolgt von Tetracyclin (27 %), Gentamicin (18 %), Erythromycin (10 %) und Chloramphenicol (1 %) (Abb. 6.1.1.2.1).

Bei allen Gentamicin-resistenten Stämmen waren MHK-Werte von maximal 32 mg/L nachweisbar, was einer „Low-level“-Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff entspricht. Alle caninen und felinen Stämme aus diesen Indikationen erwiesen sich als empfindlich gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin, Enrofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (Abb. 6.1.1.2.1).

Für 12 weitere Wirkstoffe, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte für canine und feline Streptokokken vorliegen, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 6.1.1.2.1).

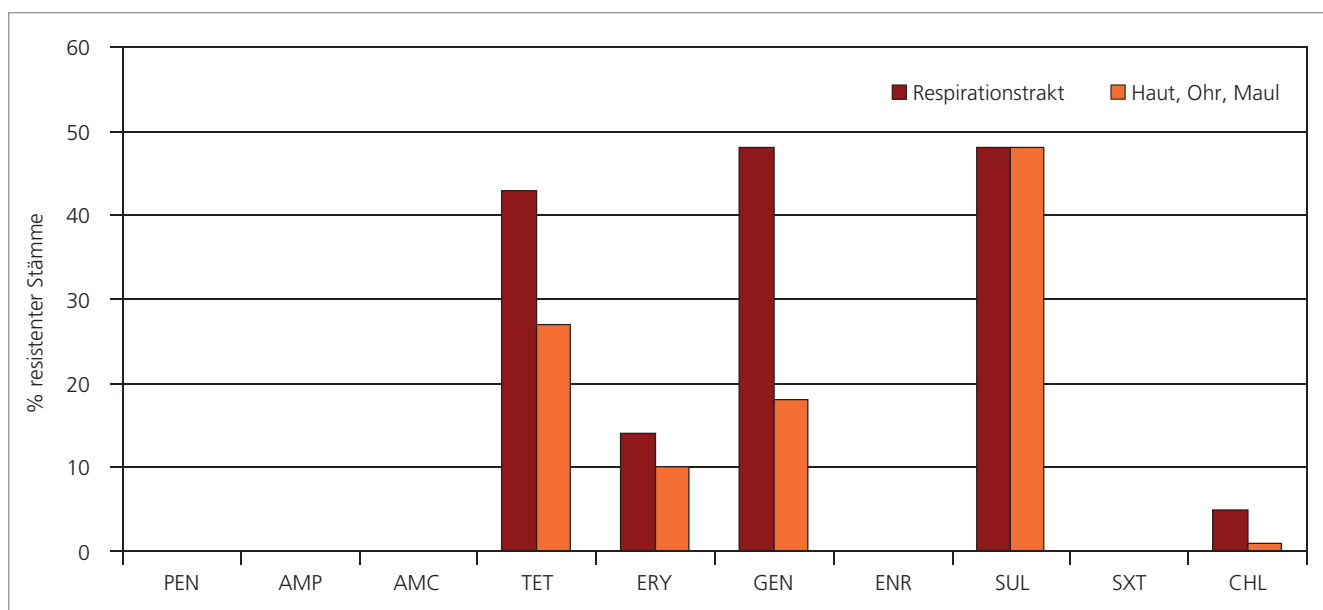


Abb. 6.1.1.2.1: Resistenzverhalten von  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken aus Infektionen des Respirationstraktes sowie aus Infektionen von Haut, Ohr und Maulbereich bei Hund und Katze gegenüber ausgewählten Antibiotika

**Tab. 6.1.1.2.1: MHK<sub>50/90</sub>-Werte caniner und feliner  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	Respirationstrakt		Haut, Ohr, Maul	
	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Oxacillin	≤0,03	0,06	≤0,03	0,06
Ceftiofur	0,12	0,12	0,12	0,12
Cefquinom	0,015	0,03	0,015	0,03
Cefoperazon	0,25	0,25	0,25	0,25
Tulathromycin	2	16	2	≥128
Spiramycin	0,25	0,5	0,25	≥256
Neomycin	32	64	32	32
Clindamycin	0,25	0,25	0,12	≥128
Tilmicosin	0,25	1	0,25	32
Spectinomycin	16	32	16	32
Florfenicol	2	2	2	2
Colistin	32	32	32	≥64

## Fazit

Die  $\beta$ -hämolisierenden *Streptococcus* spp. aus Infektionen des Respirationstraktes sowie aus Infektionen von Haut, Ohr und Maulbereich zeigten ein weitgehend einheitliches Empfindlichkeitsprofil. Dieses umfasst zu 100 % Empfindlichkeit gegenüber allen Penicillinen und Cephalosporinen, aber auch gegenüber anderen Wirkstoffen wie Enrofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Bei 10–48 % der Stämme lag eine Resistenz gegenüber Sulfonamiden, Tetracyclinen oder Makroliden vor.

▷ S. Schwarz

Reviewer: U. Steinacker

1. Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2007; 120:380–90.

### 6.1.1.3 *Pasteurella multocida*

Der Erreger *Pasteurella multocida* kommt vor allem auf den Schleimhäuten von Menschen und Tieren vor. Er ist meist im Respirationstrakt und im Bereich des Oropharynx zu finden, kommt aber auch im Bereich der Verdauungs- und Geschlechtsorgane vor. Besonders häufig ist eine Besiedlung der Schleimhäute des Oropharynx durch *P. multocida* bei Katzen (50–70 %) und Hunden (40–66 %) anzutreffen. Während die Infektion bei diesen Tierarten in der Regel latent verläuft, können beim Menschen durch Tierbisse verursachte Infektionen auftreten. Diese beginnen zumeist als lokalisierte Entzündung der Inokulationsstelle und führen in einigen Fällen zu Phlegmonen, Abszessen, Nekrosen oder Osteomyelitis. Schmierinfektionen oder aerogene Tröpfcheninfektionen sind seltener zu beobachten und führen vereinzelt zu einer akuten oder subakuten Form einer Bronchitis oder Pneumonie, auch Fälle einer durch *P. multocida* verursachten Konjunktivitis, Stomatitis, Enteritis, Peritonitis oder Harnwegsinfektionen sind beschrieben.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für den Erreger *P. multocida*, der von Erkrankungen des Respirationstraktes oder von Infektionen der Haut, der Ohren oder des Mauls bei Hunden oder Katzen isoliert wurde, liegen bislang nur sehr wenige Resistenzdaten vor. Daher kann für Isolate aus Deutschland nur auf die Ergebnisse der BfT-GermVet-Studie aus den Jahren 2004 bis 2006 zurückgegriffen werden. Vergleiche mit Daten früherer Studien sind nicht möglich.

#### BfT-GermVet

Es wurden insgesamt 92 *P. multocida*-Isolate auf ihre In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen getestet, wobei die Mehrzahl der Isolate (72 Isolate) aus dem Respirationstrakt von Hunden oder Katzen stammte. Weitere 20 Isolate wurden aus Infektionen von Haut, Ohr oder Maul isoliert. Nur für neun der getesteten Wirkstoffe konnten CLSI-Grenzwerte zugrunde gelegt werden, so dass eine Einstufung der Isolate als sensibel, intermediär oder resistent möglich war. Alle Isolate waren sensibel gegenüber den Wirkstoffen Cephalothin, Cefazolin, Enrofloxacin, sowie Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Dagegen wurden sechs Isolate gegenüber Gentamicin und je ein Isolat gegenüber Tetracyclin bzw. Chloramphenicol als intermediär eingestuft. Lediglich für Sulfamethoxazol wurden in Abhängigkeit von der Herkunft der Isolate hohe Resistenzraten von 45 % (Haut, Ohr, Maul) bzw. 43 % (Respirationstrakt) ermittelt (Abb. 6.1.1.3.1).

Für 15 weitere Wirkstoffe wurden MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt, da eine Einstufung der Isolate mittels CLSI-Grenzwerten in die entsprechenden Kategorien nicht möglich war. Die Ergebnisse der MHK-Bestimmungen für diese Wirkstoffe sind in Tab. 6.1.1.3.1 dargestellt und liegen zumeist in einem niedrigen Bereich.

Eine Studie aus den U.S.A. zeigte für 112 canine und feline *P.-multocida*-Isolate vergleichbare MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte wie die Isolate aus der BfT-GermVet-Studie. Nur für Gentamicin wurden in der US-amerikanischen Studie etwas niedrigere MHK-Werte ermittelt.

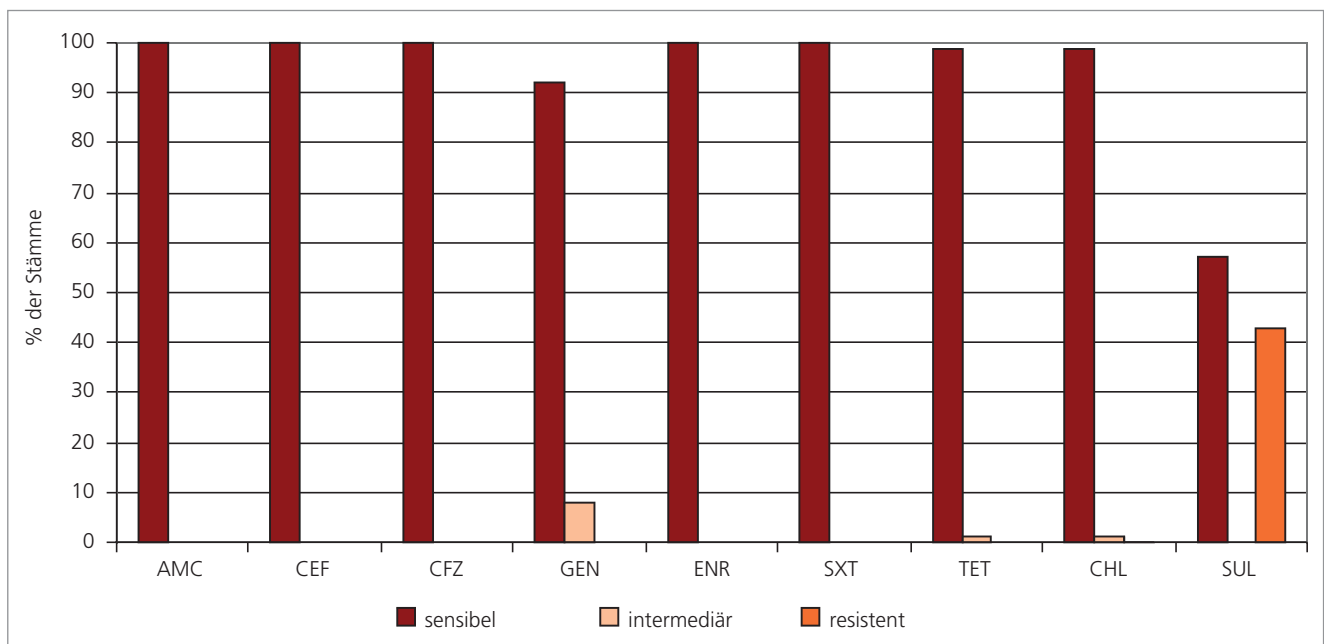


Abb. 6.1.1.3.1: Empfindlichkeitsergebnisse der geprüften *P.-multocida*-Stämme

**Tab. 6.1.1.3.1: Hund/Katze – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *P. multocida* für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	0,12	0,12
Penicillin G	0,06	0,12
Ceftiofur	≤0,008	≤0,008
Cefquinom	0,03	0,06
Cefoperazon	≤0,03	≤0,03
Tulathromycin	1	2
Spiramycin	32	32
Neomycin	4	4
Erythromycin	2	4
Clindamycin	8	16
Tilmicosin	4	8
Spectinomycin	32	32
Florfenicol	0,5	0,5
Colistin	0,5	1
Oxacillin	2	2

## Fazit

*P. multocida*-Isolate von Hunden und Katzen aus Deutschland scheinen gegen die meisten der getesteten Wirkstoffe sehr empfindlich zu sein. Lediglich für Sulfamethoxazol wurden in der BfT-GermVet-Studie hohe Resistenzraten ermittelt.

▷ C. Kehrenberg, S. Schwarz  
Reviewer: H. Kaspar

1. Schwarz S, Alešić E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* from dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:423–30



### 6.1.1.4 *Bordetella bronchiseptica*

*Bordetella bronchiseptica* ist ein Gram-negativer Krankheitserreger des Respirationstraktes. Die Übertragung erfolgt vor allem durch direkten Kontakt. Eine Infektion tritt am häufigsten dort auf, wo viele Tiere auf engem Raum gehalten werden. Bei der klinischen Erkrankung zeigen die Tiere respiratorische Symptome wie Niesen, Husten, muco-purulenten Augen- und Nasenausfluss und Dyspnoe. Bei Hunden ist *B. bronchiseptica* Mitverursacher des Zwingerhustens, Katzen zeigen eine ähnliche Symptomatik. *B. bronchiseptica* stellt hier vor allem ein Problem in Katzenzuchten dar. Hunde und Katzen sind häufig symptomlose Träger und Ausscheider von *B. bronchiseptica*.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Ähnlich wie bei *Pasteurella multocida* sind *B. bronchiseptica*-Stämme von Hunden oder Katzen bisher nur in geringem Umfang auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht worden. Die hierbei verwendeten Testmethoden sind zum Teil unterschiedlich. Für Stämme aus Deutschland stehen bis jetzt nur die Daten aus dem BfT-GermVet-Monitoringprogramm zur Verfügung.

#### BfT-GermVet

Im Rahmen dieses Monitorings wurden 42 Stämme aus den Jahren 2004–2006 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber 21 verschiedenen Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen untersucht. *B. bronchiseptica* ist im Gegensatz zu anderen Erregern des Respirationstraktes relativ unempfindlich gegenüber  $\beta$ -Lactamantibiotika. Für Ampicillin lagen die MHK-Werte bei 4–32 mg/L, für Cephalothin bei 8–64 mg/L, für Cefoperazon bei 2–16 mg/L und für Cefazolin und Ceftiofur bei  $\geq 32$  mg/L. Hohe Resistenzraten von je 81% waren auch für Sulfamethoxazol sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) nachweisbar. Eine günstige Resistenzsituation (0–2 %) ergab sich hingegen für Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin, Tetracyclin, Gentamicin und Chloramphenicol (Abb. 6.1.1.4.1). Für 16 weitere Wirkstoffe wurden MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt, da eine Einstufung der Isolate mittels CLSI-Grenzwerten in die entsprechenden Kategorien nicht möglich war (Tab. 6.1.1.4.1).

#### Fazit

Die vorliegenden Daten geben einen ersten Überblick über die Empfindlichkeit von *B. bronchiseptica*-Stämmen aus Deutschland, die von Hunden und Katzen mit Atemwegsinfektionen isoliert wurden. Die ermittelten MHK-Werte sind mit denen der *B. bronchiseptica*-Stämmen von Schweinen vergleichbar, wobei allerdings ein deutlicher Unterschied in der Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) feststellbar war (81 % bei caninen/felinen Stämmen versus 8–30 % bei porcinen Stämmen). Die Resistenzraten caniner/feliner *B. bronchiseptica*-Stämme für Amoxicillin/Clavulansäure, Gentamicin, Tetracyclin und Chloramphenicol streuten – wie bei den porcinen Stämmen – zwischen 0–2 %. *B. bronchiseptica*-Stämme von Hunden und Katzen aus Deutschland zeigten – ähnlich wie porcine Stämme – eine hohe Unempfindlichkeit gegenüber vielen  $\beta$ -Lactamen, aber auch Wirkstoffen anderer Klassen. Vor der Anwendung von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen durch diesen Erreger ist eine Bestimmung der In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber den in Frage kommenden antimikrobiellen Wirkstoffen unverzichtbar.

▷ K. Kadlec, S. Schwarz  
Reviewer: H. Kaspar, J. Wallmann

- Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* from dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:423–30.

**Tab. 6.1.1.4.1: Hund/Katze – MHK<sub>50/90</sub>-Werte von *B. bronchiseptica* für Antibiotika, für die keine CLSI- anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Ampicillin	8	16
Penicillin G	$\geq 64$	$\geq 64$
Oxacillin	$\geq 32$	$\geq 32$
Cefoperazon	4	8
Cefquinom	16	16
Ceftiofur	$\geq 32$	$\geq 32$
Florfenicol	4	4
Neomycin	8	8
Colistin	0,12	0,12
Erythromycin	8	16
Spiramycin	128	128
Tulathromycin	4	4
Tilmicosin	32	64
Clindamycin	$\geq 128$	$\geq 128$
Spectinomycin	$\geq 1024$	$\geq 1024$

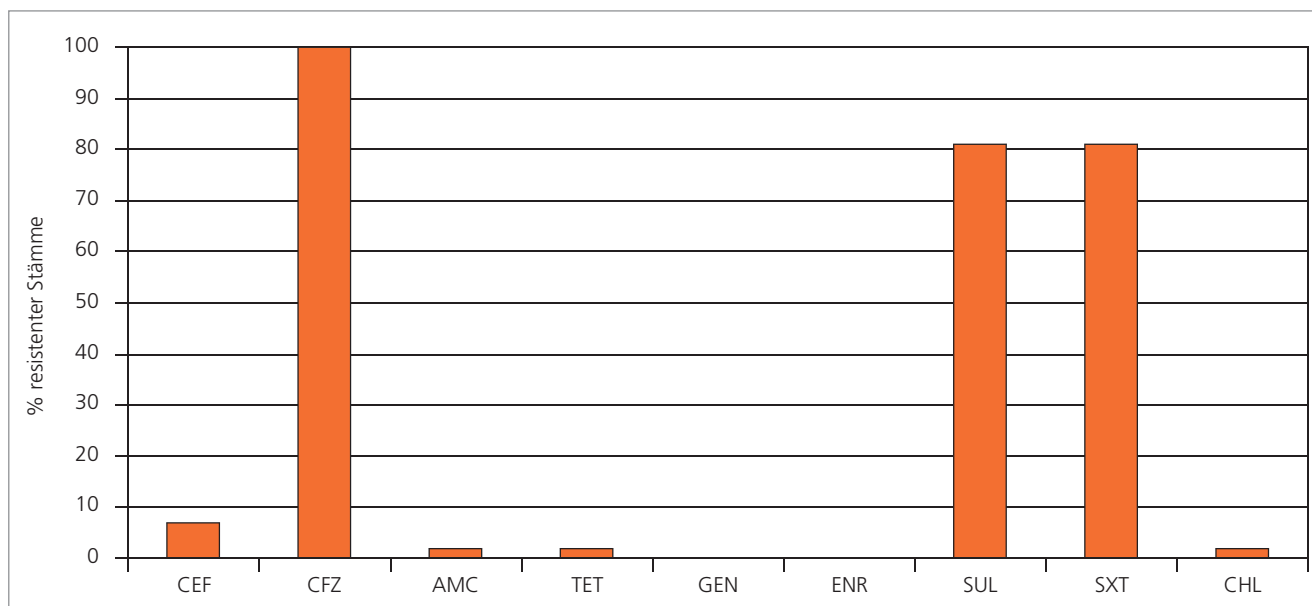


Abb. 6.1.1.4.1: Resistenzverhalten von *B. bronchiseptica* aus Infektionen des Respirationstraktes bei Hund und Katze gegenüber ausgewählten Antibiotika

### 6.1.1.5 *Escherichia coli*

*Escherichia coli* kann häufig in Proben aus dem Respirationstrakt von Hund und Katze nachgewiesen werden. Erreger von Infektionen dieses Organsystems können sowohl über Tröpfcheninfektion, also auch ohne direkten Körperkontakt, andere Tiere und auch den Menschen übertragen werden, was auch für die Wichtigkeit eines Resistenzmonitorings dieser Erreger spricht.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Die meisten der 28 getesteten *E.-coli*-Isolate von Infektionen des Respirationstraktes waren gegenüber Sulfamethoxazol (43 %) und Ampicillin (39 %) resistent (Abb. 6.1.1.5.1). Verminderte Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegen Cephalothin lag bei 46 % bzw. 21 % der Isolate vor. Als Cefazolin-resistent wurden 11 % der Isolate eingestuft. Eine Resistenz gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), das häufig zur Behandlung von *E.-coli*-Infektionen eingesetzt wird, lag bei 18 % der getesteten Isolate vor. Dem gegenüber waren nur ein bis zwei Isolate gegen Enrofloxacin, Gentamicin und Amoxicillin/Clavulansäure resistent (4–7 %).

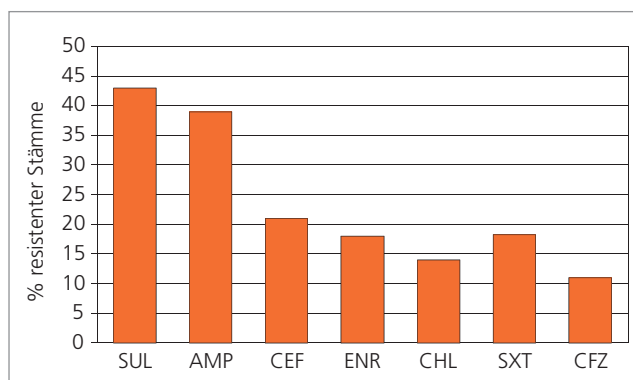


Abb. 6.1.1.5.1: Resistenzraten von *E. coli* aus Infektionen des Respirationstraktes

▷ M. Grobbel  
Reviewer: H. Kaspar

- Grobbel M, Lübke-Becker A, Alešik E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from swine, forsis, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:391–401.

### 6.1.1.6 *Proteus* spp.

*Proteus* spp. sind als Kommensalen der Haut bekannt, sie können aber auch bei Dermatitiden eine Rolle spielen. Vor allem bei der Otitis externa des Hundes werden sie neben *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken und Hefen regelmäßig isoliert. Diese Infektionen werden in der Regel mit lokal applizierbaren Präparaten behandelt, welche neben antimikrobiellen Wirkstoffen wie Chloramphenicol, Gentamicin, Polymyxin oder Fluorchinolonen häufig auch Corticosteroide und Antimykotika enthalten.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Von den 30 im Rahmen der BfT-GermVet-Studie getesteten Isolaten waren 90 % Tetracyclin-resistent (Abb. 6.1.1.6.1), die übrigen Isolate zeigten intermediäre Empfindlichkeit. Eine Resistenz gegen Sulfamethoxazol, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Chloramphenicol lag bei jeweils 37 %, gegen Enrofloxacin bei 27 % und gegen Ampicillin bei 23 % der Isolate vor. Gentamicin-resistente bzw. -intermediäre Isolate waren in 7% bzw. 3 % der Fälle nachweisbar (In Abb. 6.1.1.6.1 nicht dargestellt).

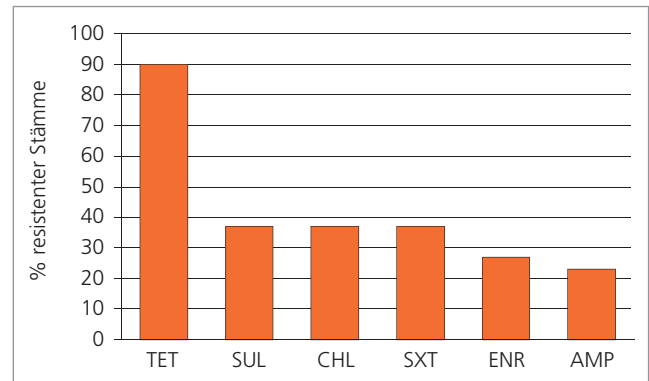


Abb. 6.1.1.6.1: Resistenzraten von *Proteus* spp. aus Infektionen der Haut

▷ A. Lübke-Becker  
Reviewer: H. Kaspar

- Grobbe M, Lübke-Becker A, Alešik E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. from various oral systems of horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:402–11.

### 6.1.1.7 *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein Gram-negativer Erreger, der zur normalen Flora des Gastrointestinaltraktes von Tieren und Menschen gehört. Bei Hunden und Katzen ruft das Bakterium – in der Regel als Sekundärerreger – eitrige Infektionen diverser Organsysteme hervor. Häufige klinische Bilder sind Wundinfektionen der Haut, Dermatitiden und Otitiden. Besonders in Kliniken kann *P. aeruginosa* darüber hinaus als Erreger nosokomialer Infektionen eine Rolle spielen. Hervorzuheben ist die Widerstandsfähigkeit der Spezies gegenüber diversen antimikrobiellen Wirkstoffen und Desinfektionsmitteln, weshalb nur ein sehr eingeschränktes Spektrum an Wirkstoffen für eine Therapie zur Verfügung steht. Viele neuere in der Humanmedizin eingesetzte *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika stehen für die Tiermedizin nicht bzw. nur im Ausnahmefall zur Verfügung.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Obwohl aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten aktuelle Resistenzdaten von großer Bedeutung sind, liegen

diese nur in sehr geringem Umfang vor. Die einzige repräsentative Studie zur Empfindlichkeit caniner und feliner Stämme aus Deutschland ist die BfT-GermVet-Studie (2004–2006).

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden 71 *P. aeruginosa*-Isolate von Hunden und Katzen aus dem Bereich Haut, Ohr und Maul untersucht. Davon stammten lediglich drei Stämme von Katzen. Die caninen Isolate wurden überwiegend (n=55) aus Otitiden isoliert, die übrigen 11 Isolate stammten aus Infektionen der Haut. Für 20 Isolate war bekannt, dass die Tiere in den vier Wochen vor der Isolierung des Erregers behandelt worden waren. Eine entsprechende Information lag für 14 Isolate nicht vor. Die Isolate wurden auf Empfindlichkeit gegenüber 22 Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen getestet. Erwartungsgemäß zeigten nahezu alle Stämme eine Resistenz gegenüber den getesteten Penicillinen, älteren Cephalosporinen, Tetracyclinen, Makroliden, Lincosamiden und Phenicolen. Zur Beurteilung der ermittelten MHK-Werte von Gentamicin und Enrofloxacin standen spezifische CLSI-Grenzwerte für Hunde zu Verfügung – Gentamicin (sensibel:  $\leq 2$  mg/L, intermediär: 4 mg/L, resistent:  $\geq 8$  mg/L); Enrofloxacin (sensibel:  $\leq 0,5$  mg/L, intermediär: 1–2 mg/L,

resistent:  $\geq 4$  mg/L). Die Beurteilung der Empfindlichkeit gegenüber weiteren Wirkstoffen erfolgte auf der Basis humanmedizinischer CLSI-Grenzwerte.

Unter Verwendung dieser Grenzwerte wurden für Gentamicin, Enrofloxacin bzw. Sulfamethoxazol Resistenzraten von 27 %, 24 % bzw. 49 % ermittelt (Abb. 6.1.1.7.1). Dabei ist zu beachten, dass zudem eine große Anzahl intermediärer Isolate identifiziert wurde (Gentamicin 29 %, Enrofloxacin 49 %, Abb. 6.1.1.7.1). Für die prinzipiell wirksamen Stoffe Neomycin, Spectinomycin und Colistin sind die  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte in Tab. 6.1.1.7.1 aufgeführt. Alle anderen getesteten Wirkstoffe oder Wirkstoffkombination waren mit wenigen Ausnahmen unwirksam.

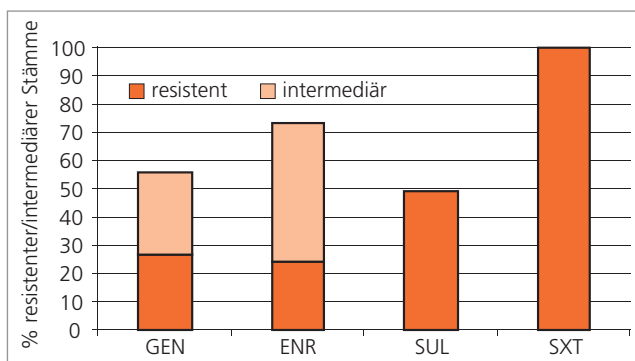


Abb. 6.1.1.7.1: Resistenzverhalten von *P.-aeruginosa*-Isolaten aus dem Bereich Haut, Ohr und Maul gegenüber ausgewählten Antibiotika

**Tab. 6.1.1.7.1: Hund/Katze –  $MHK_{50/90}$ -Werte caniner und feline *P. aeruginosa*-Isolate für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	Haut, Ohr, Maul	
	$MHK_{50}$ (mg/L)	$MHK_{90}$ (mg/L)
Neomycin	8	16
Spectinomycin	512	1024
Colistin	1	2
Sulfamethoxazol	256	2048

### Fazit

*P.-aeruginosa*-Isolate aus Otitiden und Dermatitis von Hunden und Katzen waren zu ca. 25 % gegen Gentamicin und Enrofloxacin resistent. Hinzu kommt ein Anteil von ca. 30 % bzw. 50 % intermediärer Stämme. Es bestehen somit sehr eingeschränkte Therapieoptionen.

▷ C. Werckenthin, E. Alešík  
Reviewer: A. Lübke-Becker

## 6.1.2 Infektionen des Urogenitaltraktes

### 6.1.2.1 *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae*

*Escherichia coli* ist der häufigste bakterielle Erreger von Infektionen des Urogenitaltraktes bei Hund und Katze. Auch *Proteus* spp. und *Klebsiella* spp. werden häufig als Infektionserreger isoliert. *Enterobacteriaceae* sind für die schnelle Ausbildung und die Weitergabe von Resistenzen bekannt, was die Notwendigkeit einer Resistenzbestimmung im Rahmen der therapeutischen Maßnahmen sowie zur Überwachung ein Resistenzmonitoring erfordert.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Von den 100 in der BfT-GermVet-Studie untersuchten *E.-coli*-Isolaten waren 24 % Ampicillin-resistent. Die MHK-Werte von Sulfamethoxazol, Tetracyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Cephalothin lagen zu 10–20 % im resistenten Bereich (Abb. 6.1.2.1.1). Eine Resistenz gegen Chloramphenicol und Enrofloxacin lag jeweils bei 7 % der Stämme vor. Stämme mit einer Resistenz gegenüber Genta-

micin, Cefazolin oder Amoxicillin/Clavulansäure traten nur sporadisch auf.

Die untersuchten *Proteus*-Isolate waren zu 92 % Tetracyclin-resistent. Die Resistenzraten für Ampicillin, Enrofloxacin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Chloramphenicol lagen zwischen 22 % und 27 %. Lediglich ein oder zwei Isolate zeigten eine Resistenz gegen Gentamicin oder Cephalosporine der Gruppe 1. Alle *Proteus*-Isolate waren sensibel gegen Amoxicillin/Clavulansäure.

Von den 17 getesteten *Klebsiella*-Isolaten zeigten 53 % eine Resistenz gegenüber Ampicillin, jeweils 29 % gegenüber Enrofloxacin und Sulfamethoxazol, jeweils 24 % gegenüber Cefazolin (in der Abb. 6.1.2.1.1 nicht dargestellt) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol sowie jeweils 18 % gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure (in der Abb. 6.1.2.1.1 nicht dargestellt), Cephalothin, Tetracyclin und Chloramphenicol. Zwei Isolate (12 %) waren Gentamicin-resistent.

▷ M. Grobbel  
Reviewer: H. Kaspar

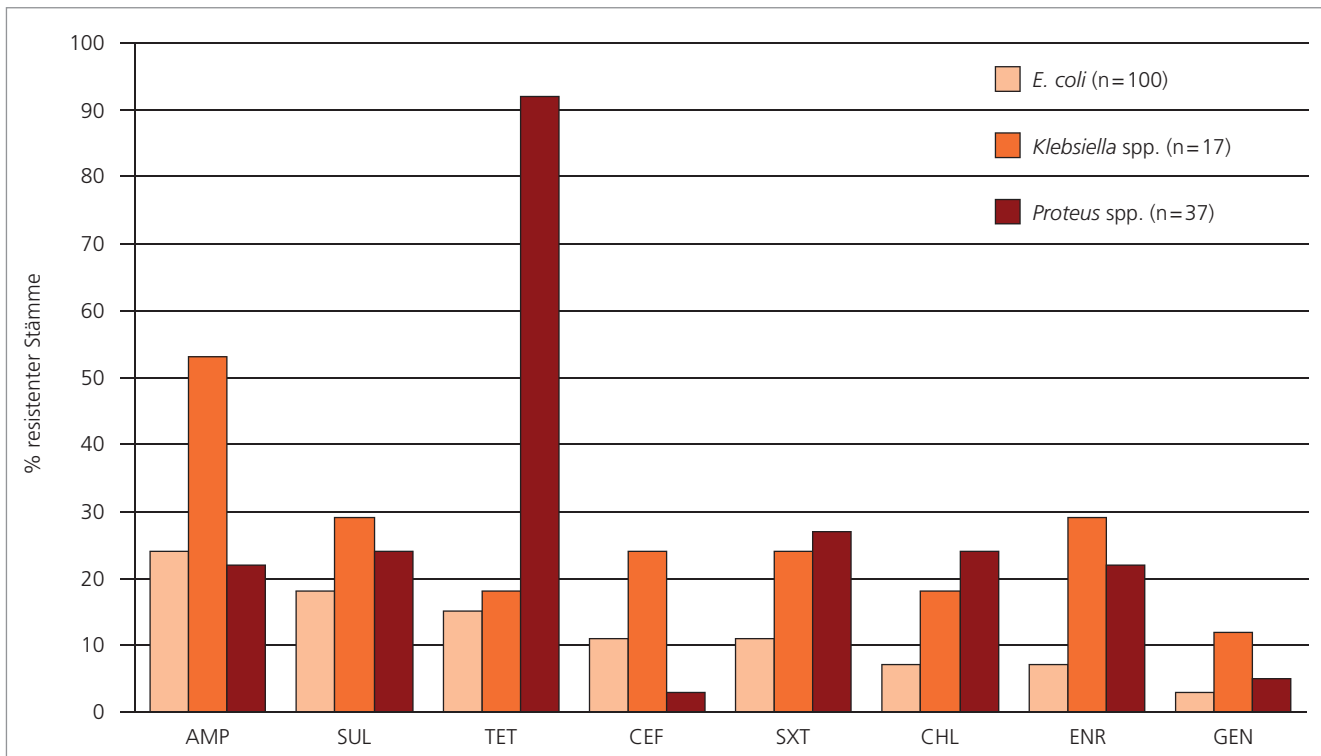


Abb. 6.1.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Proteus* spp. aus dem Urogenitaltrakt bei Hund und Katze

### 6.1.2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein Gram-negativer Erreger, der zur normalen Flora des Gastrointestinaltraktes von Tieren und dem Menschen gehört. Bei Hunden und Katzen kann die Spezies neben Infektionen der Haut und Wundinfektionen auch Infektionen des Urogenital- und des Respirationstraktes hervorrufen. In der Regel erfolgt eine Infektion bei Vorhandensein einer zugrunde liegenden Primärerkrankung. Besonders in Kliniken mit Intensivversorgung kommt *P. aeruginosa* auch als Erreger nosokomialer Infektionen vor, wozu seine Widerstandsfähigkeit gegenüber vielen antimikrobiellen Wirkstoffen und Desinfektionsmitteln beiträgt. Zur Therapie stehen in der Veterinärmedizin nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung, da neuere in der Humanmedizin eingesetzte *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika nicht oder nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden können.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Wie für die meisten anderen Erreger von Infektionen bei Hund und Katze liegen auch für *P. aeruginosa*-Stämme aus Infektionen des Urogenitaltraktes aktuelle repräsentative Daten zur Empfindlichkeit aus Deutschland nur aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor. Isolate aus dem Respirationsstrakt wurden dort nicht untersucht.

#### BfT-GermVet

Innerhalb des Untersuchungszeitraums von mehr als zwei Jahren konnten lediglich 28 Isolate aus dem Urogenitaltrakt gesammelt werden (26 von Hunden, 2 von Katzen), was dafür spricht, dass die Spezies bei Harnwegsinfektionen (13 Isolate vom Hund, 2 von der Katze) bzw. Infektionen des Genitale (13 Isolate vom Hund) eher von untergeordneter Bedeutung ist. Für 17 Isolate war vorberichtlich bekannt, dass die Tiere vier Wochen vor Erregerisolierung nicht behandelt worden waren. Zur Beurteilung der Erregerempfindlichkeit

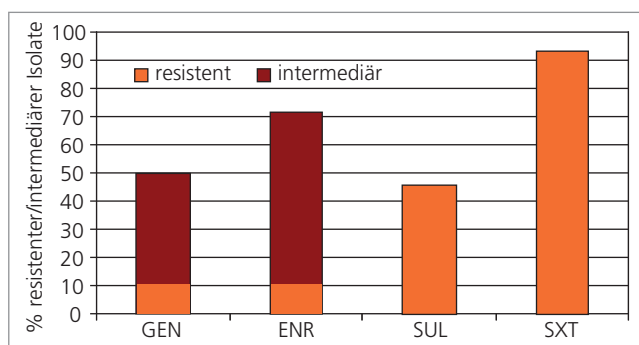


Abb. 6.1.2.2.1: Resistenzverhalten von *P. aeruginosa*-Isolaten aus dem Urogenitaltrakt gegenüber ausgewählten Antibiotika

wurden die CLSI-Grenzwerte verwendet die bereits in Kapitel 6.1.1.7 für *P. aeruginosa*-Isolate aus Infektionen von Haut, Ohr, Maul beschrieben wurden. Die untersuchten Wirkstoffe waren u. a. Gentamicin, Enrofloxacin und Sulfamethoxazol.

Von den 28 untersuchten Stämmen waren jeweils 11 % gegen Gentamicin und Enrofloxacin, 46 % gegen Sulfamethoxazol und 93 % gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) resistent (Abb. 6.1.2.2.1). Wie bei den Isolaten aus Otitiden und Dermatitis fand sich auch hier ein hoher Anteil von intermediären Isolaten (Gentamicin 39 %, Enrofloxacin 61 %).

Für die drei prinzipiell wirksamen Antibiotika Neomycin, Spectinomycin und Colistin konnten aufgrund fehlender Grenzwerte lediglich die  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte ermittelt werden (Tab. 6.1.2.2.1). Diese stimmten mit denen von Infektionen aus dem Bereich Haut, Ohr, Maul überein.

#### Fazit

Es liegen nur sehr wenige Daten zur Empfindlichkeit von caninen und felines *P. aeruginosa*-Isolaten aus Infektionen des Urogenitaltraktes und keine zu entsprechenden Isolaten aus Infektionen des Respirationstraktes vor. Der Anteil von Stämmen mit Resistenz gegen Gentamicin und Enrofloxacin betrug jeweils 11 %. Darüber hinaus zeigte ein hoher Prozentsatz von Stämmen intermediäre Empfindlichkeit gegen beide Wirkstoffe. Damit stellt sich die Resistenzsituation insgesamt nur wenig günstiger dar als bei Isolaten von Infektionen aus dem Bereich der Haut und des Ohres.

▷ C. Werckenthin, E. Alešik  
Reviewer: A. Lübke-Becker

Tab. 6.1.2.2.1:  $MHK_{50/90}$ -Werte caniner und felines *P. aeruginosa*-Isolate für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.

Antibiotikum	Urogenitaltrakt	
	$MHK_{50}$ (mg/L)	$MHK_{90}$ (mg/L)
Neomycin	8	16
Spectinomycin	512	1024
Colistin	1	2

### 6.1.2.3 $\beta$ -hämolyisierende *Streptococcus* spp.

Bei Hund und Katze sind  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, insbesondere *Streptococcus canis* und *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, häufig an Infektionen des Urogenitaltraktes ursächlich beteiligt. Diese Infektionen verlaufen meist als aufsteigende Infektionen ausgehend von den äußeren Bereichen der harnableitenden Wege bzw. des Geschlechtstraktes. Die  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken sind außer an Entzündungen der Harnblase und der harnableitenden Wege auch an Unfruchtbarkeiten und Abortgeschehen bei Hund und Katze beteiligt.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes bei Hunden und Katzen gibt es derzeit nur sehr wenige aktuelle Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 90 nicht-verwandte Stämme  $\beta$ -hämolyisierender Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hunden (n=84) und Katzen (n=6) hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 12 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die Empfindlichkeitsdaten wurden zusammengefasst für Hund und Katze ausgewertet. Insgesamt erwiesen sich die Stämme als vergleichsweise empfindlich gegenüber den getesteten Wirkstoffen. Die höchsten Resistenzraten wurden für Sulfamethoxazol (39 %) und Tetracyclin (34 %) ermittelt, gefolgt von Gentamicin (14 %) und Erythromycin (13 %). Alle Gentamicin-resistenten Stämme zeigten einen MHK-Wert von 16 mg/L, was dem niedrigsten noch als „resistent“ eingestuftem MHK-Wert entspricht. Je ein Isolat zeigte grenzwertige Resistenz gegenüber Penicillin G (MHK 0,25 mg/L) und Chloramphenicol (MHK 16 mg/L). Alle Stämme waren sensibel gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin, Enrofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (Abb. 6.1.2.3.1)

Für 12 weitere Wirkstoffe, für die seitens CLSI keine für canine und feline Streptokokken anwendbaren Grenzwerte vorliegen, wurden  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte ermittelt (Tab. 6.1.2.3.1).

**Tab. 6.1.2.3.1:  $MHK_{50/90}$ -Werte caniner und feline  $\beta$ -hämolyisierender Streptokokken für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	$MHK_{50}$ (mg/L)	$MHK_{90}$ (mg/L)
Oxacillin	$\leq 0,03$	0,06
Ceftiofur	0,06	0,12
Cefquinom	0,03	0,03
Cefoperazon	0,12	0,25
Tulathromycin	2	$\geq 128$
Spiramycin	0,25	$\geq 256$
Neomycin	32	32
Clindamycin	0,12	$\geq 128$
Tilmicosin	0,25	$\geq 128$
Spectinomycin	16	16
Florfenicol	2	2
Colistin	32	$\geq 64$

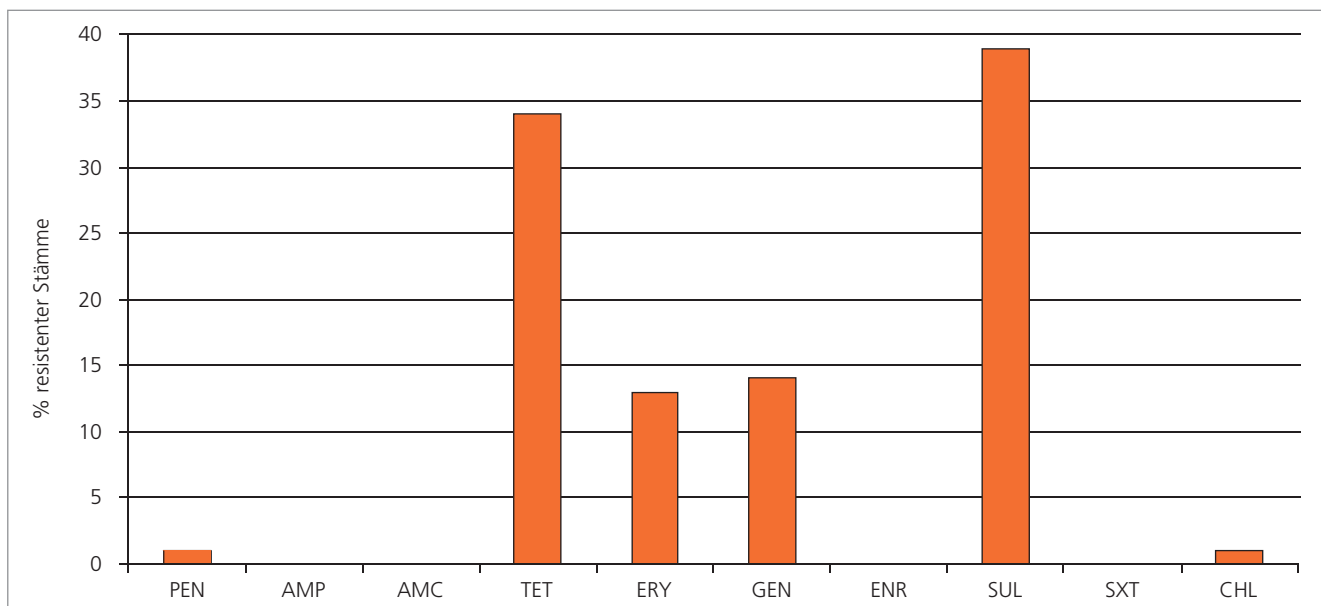


Abb. 6.1.2.3.1: Resistenzverhalten von  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hund und Katze gegenüber ausgewählten antimikrobiellen Wirkstoffen

## Fazit

Die  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken aus Infektionen des Urogenitaltraktes von Hund und Katze zeigten sich weitestgehend empfindlich gegenüber allen Penicillinen und Cephalosporinen, aber auch gegenüber Enrofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Die Resistenzhäufigkeit lag bei den in der Veterinärmedizin häufig eingesetzten älteren Wirkstoffen aus den Klassen der Tetracycline, Makrolide und Sulfonamide zwischen 13–39 %.

▷ S. Schwarz

Reviewer: U. Steinacker

1. Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:380–90.

## 6.1.3 Enteritis

### 6.1.3.1. *Escherichia coli*

*Escherichia coli* ist ein Bestandteil der physiologischen Mikroflora des Intestinaltraktes von Säugetieren. Definierte Pathovaren wie enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC) oder Shigatoxin bildende *E. coli* (STEC) können jedoch ernsthafte Infektionen dieses Organsystems hervorrufen.

### Trends in der Resistenzentwicklung

Die höchsten Anteile resistenter Isolate der 100 getesteten *E. coli* aus dem Gastrointestinaltrakt traten gegenüber Tetracyclin (18 %), Sulfamethoxazol (15 %) und Ampicillin (14 %) auf (Abb. 6.1.3.1.1). Gegenüber der Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Kombination (Cotrimoxazol) und Cephalothin zeigten jeweils 9 % der Isolate MHK-Werte im resistenten Bereich. Zusätzliche 43 % wurden für Cephalothin als intermediär eingestuft. Eine Resistenzrate von 5 % konnte für Chloramphenicol festgestellt werden, 1 % für Gentamicin. Für Enrofloxacin konnten 3 Isolate (3 %) beobachtet werden, welche mit einem MHK-Wert von  $>0,5$  ml/L deutlich von der normalverteilten Population abwichen.

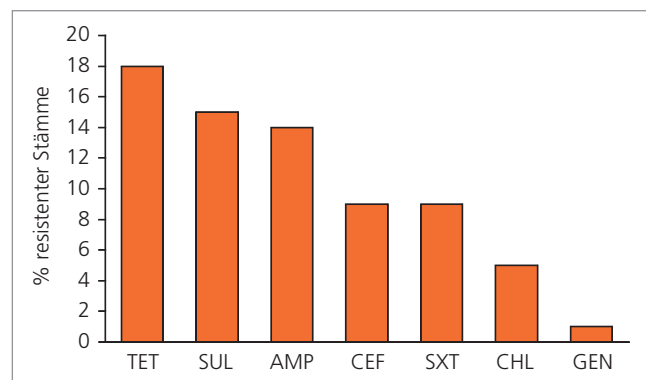


Abb.6.1.3.1.1: Resistenzraten von *E. coli* aus dem Gastrointestinaltrakt von Hunden und Katzen

▷ L. H. Wieler

Reviewer: C. Werckenthin

1. Grobbel M, Lübke-Becker A, Alešik E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:391–401.



## 6.2 Pferd

### 6.2.1 Infektionen des Respirationstraktes

#### 6.2.1.1 *Streptococcus equi*

*Streptococcus equi* kommt in zwei Subspezies vor, die mit unterschiedlichen Krankheitsbildern assoziiert sind: *S. equi* subsp. *equi* verursacht beim Pferd vor allem das Krankheitsbild der Druse, einer hochkontagiösen Infektion des oberen Atemstraktes, die mit Abzessbildungen im Bereich der Lymphknoten des Kopfbereichs einhergeht. Die Erreger können nach hämatogener und lymphogener Verbreitung zu Abszessen in Organen des Brust- und Bauchraumes führen. *S. equi* subsp. *equi* gilt als Ursache für Sepsis bei Fohlen und in seltenen Fällen auch als Aborterreger bei Stuten. Der Erreger wird nasal ausgeschieden und über Tröpfcheninfektion auf andere Tiere übertragen, wobei die Schleimhäute des Nasen-Rachenraums als Eintrittspforte fungieren. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* spielt vor allem bei Fohlen und Jungpferden im Rahmen von respiratorischen Erkrankungen („Streptokokken-Pharyngitis“) und eitrigen Bronchopneumonien eine Rolle. Weiterhin ist dieser Erreger an Nabel- und Wundinfektionen beteiligt und gilt als Erreger der Fohlenpötlähme (klassische Fohlenlähme). Präpartal kann der Erreger intrauterin und omphalogen übertragen werden, postpartal gelten der Nabelstumpf, die nasale oder orale Aufnahme des Erregers und die Aufnahme des Erregers über die Schleimhäute der Augen als Hauptübertragungswege.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für *S. equi* aus Infektionen des Respirationstraktes gibt es derzeit nur sehr wenige Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

##### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 77 nicht-verwandte *S.-equi*-Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 12 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die im BfT-GermVet Programm ermittelten Daten wurden zusammengefasst für beide Subspezies ausgewertet. Hohe Resistenzraten wurden für Gentamicin (62 %) Sulfamethoxa-

zol (45 %) und Tetracyclin (26 %) ermittelt. Alle Gentamicin-resistenten *S.-equi*-Stämme zeigten – vergleichbar mit den Streptokokken anderer Tierarten – lediglich MHK-Werte von maximal 32 mg/L. Ein Stamm war Erythromycin-resistent. Zwei Stämme mit MHK-Werten von 0,5 mg/L wurden als grenzgängig resistent gegenüber Ceftiofur eingestuft. Alle Stämme erwiesen sich als empfindlich gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Chloramphenicol (Abb. 6.2.1.1.1).

Für 12 weitere Wirkstoffe, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte für equine Streptokokken verfügbar waren, wurden die MHK<sub>50</sub>- und MHK<sub>90</sub>-Werte ermittelt (Tab. 6.2.1.1.1).

**Tab. 6.2.1.1.1: Pferd – MHK<sub>50/90</sub>-Werte equiner *S. equi*-Stämme für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Oxacillin	≤0,03	0,06
Cefquinom	0,03	0,03
Cefoperazon	0,06	0,12
Enrofloxacin	1	1
Tulathromycin	2	4
Spiramycin	0,25	0,25
Neomycin	16	32
Clindamycin	0,25	1
Tilmicosin	0,25	0,25
Spectinomycin	32	32
Florfenicol	1	2
Colistin	16	32

#### Fazit

Analog zu den β-hämolysierenden Streptokokken von Infektionen bei Schweinen, Hunden und Katzen zeigten sich die equinen *S.-equi*-Stämme aus Infektionen des Respirationstraktes weitestgehend empfindlich gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen. Der Einsatz von Sulfonamiden und Tetracyclinen sollte nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit der Erreger erfolgen.

▷ S. Schwarz

Reviewer: U. Steinacker

- Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:380–90.

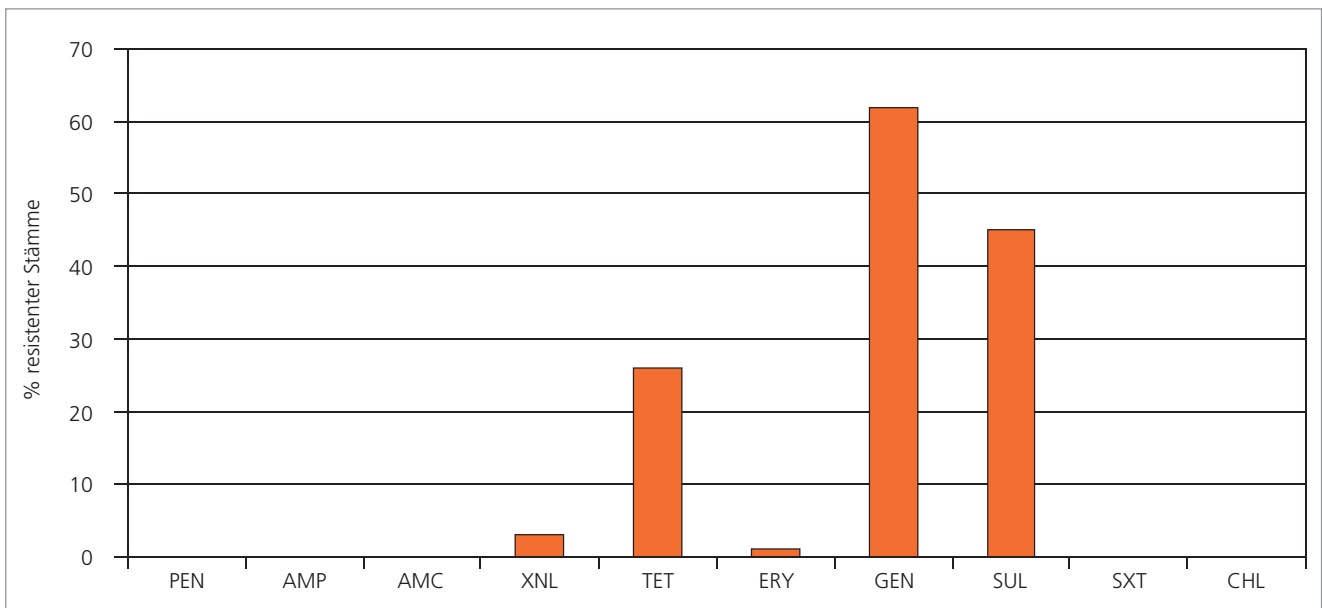


Abb. 6.2.1.1.1: Resistenzverhalten von *S. equi* aus Infektionen des Respirationstraktes von Pferden gegenüber ausgewählten Antibiotika

## 6.2.2 Infektionen des Genitaltraktes

### 6.2.2.1 Escherichia coli / Klebsiella spp.

*Escherichia coli* ist der am häufigsten isolierte bakterielle Erreger aus dem Genitaltrakt von Pferden. *Klebsiella* spp. werden ebenfalls aus Cervixupfern von Stuten isoliert. Selbst klinisch inapparente Infektionen des Genitaltraktes können beim Pferd zu verminderten Aufnahmeraten und Aborten führen, weshalb diese Infektionen auch von wirtschaftlicher Bedeutung sind.

Bei den 36 untersuchten *Klebsiella*-Isolaten wurde 67 % als Ampicillin-resistent bewertet. Gegen Sulfamethoxazol zeigten 19 % der Isolate eine Resistenz, gegen Tetracyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol jeweils 11 %. Der Anteil der Stämme mit Resistenz gegen Cefazolin (6 %) oder Chloramphenicol (3 %) war gering und gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin und Gentamicin waren alle Stämme sensibel. Die höchste MHK für Enrofloxacin betrug 0,06 mg/L.

▷ A. Lübke-Becker  
Reviewer: H. Kaspar

### Trends in der Resistenzentwicklung

Für die 102 untersuchten *E.-coli*-Isolate der BfT-GermVet-Studie wurden die höchsten Resistenzraten mit jeweils 29 % für Sulfamethoxazol und Cephalothin ermittelt (Abb. 6.2.2.1.1). Es folgten Ampicillin, Tetracyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) und Chloramphenicol mit 18 %, 17 %, 16 % bzw. 12 % resistenten Isolaten. Weniger als 10 % resistenter Isolate wurden für Gentamicin (9 %), Cefazolin (3 %) und Amoxicillin/Clavulansäure (1 %) ermittelt. Gegenüber Cephalothin wurden zusätzlich 40 % der Isolate intermediär eingestuft. Eine Resistenz gegen Enrofloxacin (MHK  $\geq$  16 mg/L) zeigten 9 % der *E.-coli*-Isolate.

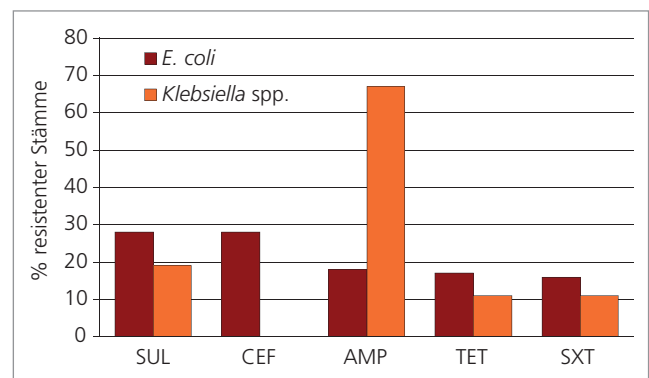


Abb. 6.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* und *Klebsiella* spp. aus dem Genitaltrakt von Pferden

### 6.2.2.2 $\beta$ -hämolyisierende *Streptococcus* spp.

Bei Pferden sind  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken häufig an Infektionen des Genitaltraktes ursächlich beteiligt. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem in Kapitel 6.2.1.1 bereits erwähnten *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* zu. Dieser Erreger wird bei adulten Tieren über den Deckakt übertragen und verursacht entzündliche Veränderungen der Genitalschleimhäute bis hin zu eitrigen Endometritiden. Bei trächtigen Tieren können Infektionen mit *S. equi* subsp. *zooepidemicus* zu Aborten zwischen dem 6. und 9. Trächtigkeitsmonat oder zu Totgeburten führen. Bei der Stute kann dieser Erreger auch Mastitiden und beim Hengst Epididymitiden hervorrufen. Infektionen mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken können sich bei weiblichen wie auch männlichen Tieren in Form von Infertilität äußern.

#### Trends in der Resistenzentwicklung

Für  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken aus Infektionen des Genitaltraktes bei Pferden gibt es derzeit nur sehr wenige aktuelle Daten zur Resistenzlage der Erreger. Repräsentative Daten für entsprechende Stämme aus Deutschland liegen lediglich aus der BfT-GermVet-Studie (2004–2006) vor.

#### BfT-GermVet

In der BfT-GermVet-Studie wurden insgesamt 102 unverwandte Stämme  $\beta$ -hämolyisierender Streptokokken aus Infektionen des Genitaltraktes von Pferden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Hierbei waren für 11 der getesteten Wirkstoffe klinische CLSI-Grenzwerte verfügbar, die eine Einstufung der Stämme in die qualitativen Kategorien sensibel, intermediär oder resistent erlaubten.

Die höchsten Resistenzraten wurden für Gentamicin (79 %), Sulfamethoxazol (41 %) und Tetracyclin (17 %) ermittelt. Alle Gentamicin-resistenten Stämme zeigten mit MHK-Werten von maximal 32 mg/L eine „Low-level“-Resistenz gegenüber diesem Wirkstoff. Ein Isolat zeigte grenzgängige Resistenz gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, MHK 1/19 mg/L). Alle Stämme waren sensibel gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalothin, Cefazolin, Chloramphenicol und Erythromycin (Abb. 6.2.2.2.1).

Für 13 weitere Wirkstoffe, für die keine CLSI-erkannten Grenzwerte für equine Streptokokken verfügbar sind, wurden die  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte berechnet (Tab. 6.2.2.2.1).

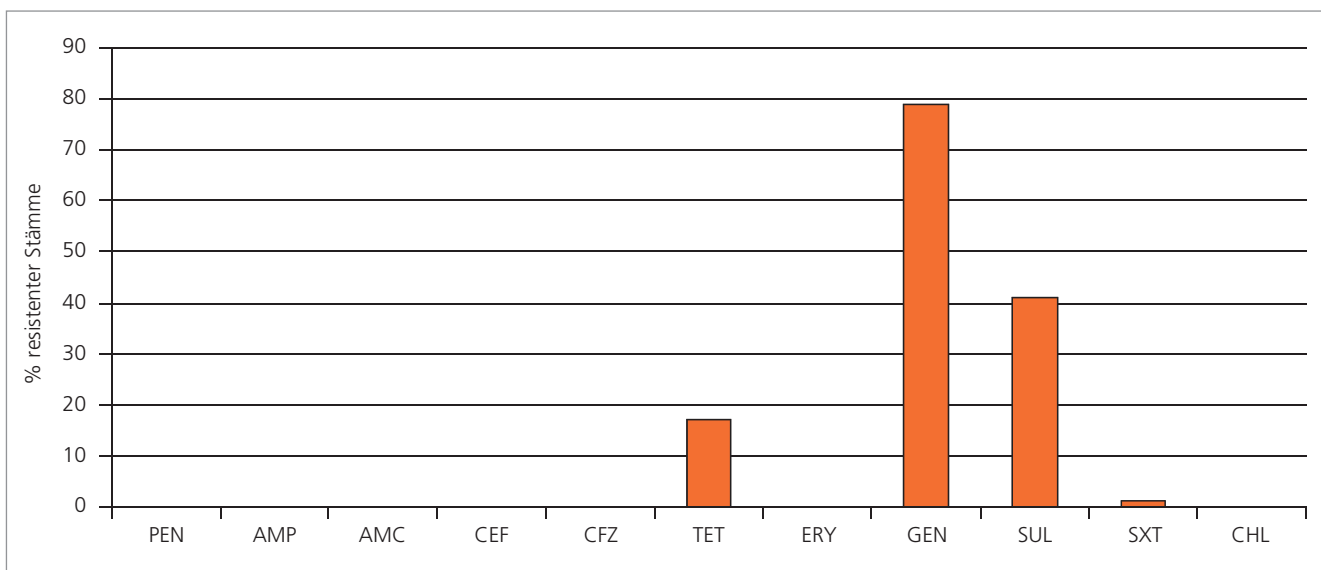


Abb. 6.2.2.2.1: Resistenzverhalten von  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken aus Infektionen des Genitaltraktes von Pferden gegenüber ausgewählten antimikrobiellen Wirkstoffen

**Tab. 6.2.2.2.1: Pferd – MHK<sub>50/90</sub>-Werte equiner  $\beta$ -hämolisierender Streptokokken für Antibiotika, für die keine CLSI-anerkannten Grenzwerte vorliegen.**

Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> (mg/L)	MHK <sub>90</sub> (mg/L)
Oxacillin	≤0,03	≤0,03
Ceftiofur	0,12	0,12
Cefquinom	0,03	0,03
Cefoperazon	0,06	0,25
Enrofloxacin	0,5	1
Tulathromycin	4	4
Spiramycin	0,25	0,5
Neomycin	32	32
Clindamycin	0,25	1
Tilmicosin	0,12	0,12
Spectinomycin	32	32
Florfenicol	1	2
Colistin	32	≥64

## Fazit

Die  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken aus Infektionen des Genitaltraktes von Pferden zeigten zu 100 % Empfindlichkeit nicht nur gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen, sondern auch gegenüber Erythromycin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Die  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken stellen aufgrund ihrer insgesamt hohen Empfindlichkeit gegenüber den zur Behandlung bei Infektionen des Genitaltraktes verwendeten Wirkstoffen kein Problem im Hinblick auf die Auswahl geeigneter antimikrobieller Wirkstoffe dar.

▷ S. Schwarz

Reviewer: U Steinacker

1. Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococci from various indications of swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2007; 120:380–90.

# 7 Demographische Daten und Datenquellen

## 7.1 Resistenz-Surveillance-Studien in der Humanmedizin

Das Datenmaterial stammt zum Großteil aus prospektiven multizentrischen Untersuchungen, die in dem Zeitraum von 1995 bis 2007 in Deutschland durchgeführt wurden. Weiterhin wurden die Resistenzdaten der nationalen Referenzzentren (NRZ) analysiert. Nachfolgend werden die betreffenden NRZ und wichtigsten Resistenz-Surveillance-Programme in Deutschland vorgestellt.

### PEG-Resistenzstudie

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz* in der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) untersucht seit 1975 im Rahmen einer Längsschnittstudie die Resistenzsituation bei verschiedenen Bakterienspezies (z. B. *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus* spp. und *Enterococcus* spp.) im mitteleuropäischen Raum. An den regelmäßig durchgeführten Untersuchungen sind jeweils ca. 20–30 ausgewählte Laboratorien in Deutschland, der Schweiz und Österreich beteiligt. Die Erhebungen werden seit 1995 alle drei Jahre vorgenommen.

Mit Hilfe dieser Ergebnisse können das jeweilige Ausmaß sowie zeitliche Schwankungen in der Resistenzlage dargestellt werden. Die Analyse der Daten soll Tendenzen in der Resistenzentwicklung aufzeigen und darüber hinaus zum Verständnis der jeweils vorherrschenden Mechanismen der Ausbreitung resistenter Bakterien beitragen.

Die beteiligten Zentren befinden sich überwiegend an Krankenhäusern der Maximalversorgung. Im November eines Untersuchungsjahres werden in jedem Labor ca. 240 frische klinisch Isolate der o.g. Bakterienspezies aus relevantem Untersuchungsmaterial konsekutiv gesammelt und unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert sowie auf ihre Empfindlichkeit gegenüber bis zu 24 Antibiotika geprüft. Dabei wird von jedem Patienten nur ein Isolat pro Spezies in die Studie aufgenommen. Als Methode der Empfindlichkeitsprüfung wird die Mikrodilution nach der DIN-Norm 58940 (jetzt DIN EN\_ISO\_20776-1) 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 Datenbogen dokumentiert und mit Hilfe des Statistikprogramms SAS ausgewertet.

Zur Einstufung der klinischen Bakterienisolate als sensibel, intermediär oder resistent fanden bis 2004 primär die Empfehlungen des DIN Berücksichtigung. Für die Antibiotika, für die vom DIN keine Bewertungsgrenzen festgelegt worden sind, wurden die Empfehlungen anderer Fachgremien (z. B. CLSI) herangezogen.

Ca. 60 % der Bakterienstämme stammen von Patienten auf Allgemeinstationen, 25 % von Patienten auf Intensivstationen und 15 % von Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Ergebnisse der Erhebung von 2004 weisen aus, dass die Erreger überwiegend aus Wundmaterial (26 %), Atemwegsmaterial (22 %), Harnwegsmaterial (19 %) und Blut (11 %) angezüchtet wurden. 54 % der Patienten waren männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten (Mittelwert  $\pm$  SD) betrug 55,2  $\pm$  24,5 Jahre.

Detaillierte Angaben zu den Methoden sowie die Grenzwerte und Ergebnisse der Studie können auch auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft eingesehen werden. Die Finanzierung des Projektes erfolgt überwiegend durch finanzielle Zuwendungen aus der pharmazeutischen Industrie.

► [www.p-e-g.org/resistenz](http://www.p-e-g.org/resistenz)

### GENARS

1999 haben die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), die PEG und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) die Einrichtung eines resistenzepidemiologischen Netzwerkes mit dem Namen German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (GENARS) gegründet und finanziell unterstützt. Von 2002 bis 2005 wurde das Projekt vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert und

seit Juli 2005 durch das Robert Koch-Institut geleitet. GENARS ist ein über Deutschland verteiltes Netzwerk von medizinisch mikrobiologischen Laboratorien an Universitätskliniken.

Ziele dieses Projektes sind die kontinuierliche Erfassung der Resistenzdaten aller Isolate aus dem gesamten Spektrum klinischen Materials aus der Laborroutine, die Messung der Antibiotikaresistenz durch Bestimmung der MHK, die Einsendung der (nicht interpretierten) tatsächlich ermittelten MHK-Werte (um Resistenzentwicklungen rechtzeitig erfassen zu können), und eine möglichst zeitnahe Auswertung. Da in der Routine klinisch mikrobiologischer Laboratorien den Isolaten aus unterschiedlichen Untersuchungsmaterialien nicht immer die gleiche klinische Bedeutung zugemessen wird, gelangen nicht in jedem der Laboratorien alle isolierten Bakterien in die aufwendige, für das GENARS-Projekt vereinbarte Resistenzbestimmung. Die Validierung der Daten erfolgt jeweils in der GENARS-Zentrale. Die Einbeziehung möglichst aller Isolate aus der Routinediagnostik schließt eine bewusste oder unbewusste Auswahl von auffälligen Stämmen aus und sichert bei Ausschluss von „copy strains“ die Verfügbarkeit sehr großer Untersuchungszahlen. Von den teilnehmenden mikrobiologischen Laboratorien wird eine gute Zusammenarbeit mit den zu versorgenden klinischen Abteilungen erwartet. Dies bezieht sich insbesondere auf die Beteiligung an klinischen Visiten, die regelmäßige Erstellung einer Häufigkeits- und Resistenzstatistik sowie Erfahrung in der Beurteilung und Bewertung solcher Statistiken, ein Programm zur oder Erfahrung mit der Erfassung nosokomialer Infektionen und die Überwachung des Antibiotikaverbrauchs sowie die Kommentierung mit Bezug auf die mikrobiologische Epidemiologie der versorgten Einrichtung.

Um die Vergleichbarkeit der Resistenzdaten aus den verschiedenen Laboratorien zu gewährleisten, werden hohe Anforderungen an die methodische Qualität der beteiligten Institute gestellt. Das betrifft insbesondere die Identifizierung der isolierten Bakterien, die Qualitätskontrolle der Resistenzbestimmung sowie die interne und externe Qualitätskontrolle der mikrobiologischen Methodik. Diese Anforderungen sind mit einem erhöhten personellen und finanziellen Aufwand für die beteiligten Institute verbunden. Aus diesem Grunde verfügt GENARS bislang nur über qualifizierte Resistenzdaten aus Frankfurt, Hannover, Jena, Leipzig, Kiel, Köln und Ulm. Da die Erfassung solcher Unterschiede im Vergleich mit dem jeweiligen Verbrauch von Antibiotika Ziel von GERMAP ist, bemüht sich das RKI im GENARS-Projekt intensiv um die Rekrutierung weiterer Institute, die sich an der Sammlung von Resistenzdaten beteiligen, zugleich aber die oben geschilderten Anforderungen erfüllen.

► [www.genars.de](http://www.genars.de)

## SARI

SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen) ist Teil eines vom BMBF geförderten (2000–2006) Forschungsnetzwerkes zur Ausbreitung von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern (SIR = spread of nosocomial infections and resistant pathogens).

SARI konzentriert sich auf Intensivstationen d. h. Hochrisikobereiche, was Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation in einem Krankenhaus anbelangt. Dabei werden monatlich zum einen Resistenzen der 13 häufigsten Erreger gegen ausgewählte Antibiotika erfasst (ohne „copy strains“), zum anderen der monatliche Antibiotikaverbrauch. Bei der halbjährlichen Auswertung und Feedback an die Teilnehmer, werden nicht nur Resistenzraten, sondern auch Resistenzdichten (resistente Erreger/1.000 Patiententage als Maß für die burden of resistance) berechnet.

SARI umfasst derzeit Daten von 49 Intensivstationen in Deutschland. Die Empfindlichkeitstestungen werden entweder entsprechend der DIN-Methode (D-Zentren) oder nach der Methode des CLSI (C-Zentren) durchgeführt.

► [www.antibiotika-sari.de](http://www.antibiotika-sari.de)

## EARSS

EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) ist ein von der Europäischen Union gefördertes Netzwerk von nationalen Surveillance-Systemen. Im Rahmen des EARSS werden Daten aus der Laborroutine über die Resistenzsituation von Blutkulturisolaten bei sieben „Indikator“-Bakterienspezies gegenüber bestimmten Antibiotika gesammelt: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Im Jahr 2006 waren in Deutschland 17 mikrobiologische Laboratorien mit 31 angeschlossenen Krankenhäusern an EARSS beteiligt. Als Methoden der Empfindlichkeitsprüfung kommen verschiedene Testverfahren gemäß der DIN Norm oder den Richtlinien des CLSI zur Anwendung. Zur Qualitätssicherung werden Ringversuche durch das United Kingdom National External Quality Assurance Scheme (UK NEQAS) durchgeführt.

Die Datenübermittlung erfolgt durch das RKI.

► [www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)

## ResiNet (*Helicobacter pylori*)

Bei ResiNet handelt es sich um eine bundesweite, multizentrische Surveillancestudie zur prospektiven Erfassung und Analyse der antimikrobiellen Resistenzentwicklung und deren Risikofaktoren bei *Helicobacter pylori* in Deutschland. Die Studie wurde 2001 durch das Nationale Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* initiiert und wird seitdem kontinuierlich als eine der wesentlichen, durch das RKI geförderten, Aufgaben des NRZ weitergeführt.

Die Ziele der Studie sind die Identifikation von Risikofaktoren für die Resistenzentwicklung bei *H. pylori*, die Identifizierung geeigneter Interventionsmaßnahmen, um die Resistenzentwicklung einzudämmen, sowie die Gewinnung einer belastbaren Datengrundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der *H.-pylori*-Infektion.

ResiNet ist eine prospektive Studie, bei der klinische (Krankheitsbild) und anamnestische Daten (u. a. soziodemographische Daten, Vorkrankheiten, vorausgegangene antimikrobielle Behandlungen im Zusammenhang mit *H.-pylori*- oder anderen Infektionen) anhand eines standardisierten Fragebogens in pseudonymisierter Form erhoben werden. Zusätzlich werden Magenbiopsien der Studienpatienten mikrobiologisch kultiviert und die Isolate mittels Etest® auf ihre Empfindlichkeit gegen die zur Therapie geeigneten Antiinfektiva untersucht.

Zurzeit sind bundesweit 14 mikrobiologische Zentren an ResiNet beteiligt. Mit diesen Zentren kooperieren im Rahmen der Studie jeweils 3–7 Gastroenterologen. Während insgesamt 6 definierten „Studienwochen“ rekrutieren diese gastroenterologischen Sentinelpraxen im 2-Monatsrhythmus Studienpatienten. In den mikrobiologischen Zentren wird eine mikrobiologische Anzucht des Erregers mit anschließender Empfindlichkeitstestung durchgeführt. Dazu verwenden alle Zentren einheitliche standardisierte Methoden, identische Qualitätskontrollstämmen und zur jeweiligen Untersuchungswoche jeweils identische Nährmedien-Chargen.

Alle Daten, einschließlich der Ergebnisse der jeweiligen Empfindlichkeitstestung, werden an das NRZ für *Helicobacter pylori* übermittelt, dort zentral in einer Datenbank erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse werden auf der Website des NRZ allen interessierten Kreisen zur Verfügung gestellt. Die Studienergebnisse sind u. a. wesentliche Grundlagen bei der Erarbeitung nationaler Leitlinien zum klinischen Management der *H.-pylori*-Infektion.

► [www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html)

## G-TEST

G-TEST (German tigecycline evaluation surveillance trial) ist eine von der deutschen Tochter der Firma Wyeth initiiertes Resistenz-Surveillance-Programm. Im Rahmen einer ersten deutschlandweiten Studie wurden mehr als 2.000 Bakterienisolate von ausgewählten aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterienspezies, die vor der Markteinführung von Tigecyclin gesammelt wurden, auf ihre Empfindlichkeit gegen diesen Wirkstoff im Vergleich zu anderen Antibiotika untersucht. In die Untersuchung wurden 15 Laboratorien für medizinische Mikrobiologie, die geographisch über Deutschland verteilt waren, eingebunden. Jedes Labor wurde gebeten, maximal 200 Isolate von hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbenen oder nosokomialen Infektionen in die Studie einzuschließen. Die Identifizierung der Erreger erfolgte mit Standardlabormethoden. Die Empfindlichkeitsprüfungen wurden in einem Zentrallabor durchgeführt. Die Bestimmung der MHK-Werte erfolgte mittels Mikrodilution entsprechend der DIN-Norm. Zur Bewertung der MHK-Werte wurden primär die vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) festgelegten Grenzwerte herangezogen.

## PROTEKT

PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) ist eine globale von der Firma Sanofi-Aventis (früher Aventis) initiierte Längsschnittstudie zur Untersuchung der Resistenzsituation bei bakteriellen Erregern von Patienten mit ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. An den Untersuchungen sind regelmäßig auch Laboratorien für medizinische Mikrobiologie in Deutschland beteiligt. Die letzte Studie unter Beteiligung von neun deutschen Zentren fand im Winter 2004/2005 statt. Die Empfindlichkeitsprüfungen werden in einem Zentrallabor in England durchgeführt. Die Bestimmung und Bewertung der MHK-Werte erfolgt nach den Kriterien des CLSI.

## Nationale Referenzzentren

Im Rahmen der Neustrukturierung der Infektionsepidemiologie in Deutschland werden seit 1995 sogenannte NRZ zur Überwachung wichtiger Infektionserreger benannt und durch das Bundesministerium für Gesundheit berufen. Die Berufung erfolgt jeweils für eine dreijährige Periode in Abstimmung mit Vertretern des Robert Koch-Institutes (RKI), der Kommission Infektionsepidemiologie und den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Eine jeweils aktuelle Übersicht über die berufenen NRZ ist auf den Internetseiten des RKI zu finden.

► [www.rki.de](http://www.rki.de)

Für die Erstellung des vorliegenden Berichtes wurden Resistenzdaten aus folgenden NRZ herangezogen:

- Nationales Referenzzentrum für *Helicobacter pylori*  
► [www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/mikrobiologie/live/NRZ.html)
- Nationales Referenzzentrum für Meningokokken  
► [www.meningococcus.de](http://www.meningococcus.de)
- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien  
► [www.fz-borstel.de/de/mycoref/index.html](http://www.fz-borstel.de/de/mycoref/index.html)
- Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger  
► [www.rki.de/cln\\_006/nn\\_338524/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellosen/salmo\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_338524/DE/Content/Infekt/NRZ/Salmonellosen/salmo__node.html__nnn=true)
- Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken  
► [www.rki.de/nn\\_349780/DE/Content/Infekt/NRZ/Staphylokokken/staphylo\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/nn_349780/DE/Content/Infekt/NRZ/Staphylokokken/staphylo__node.html__nnn=true)
- Nationales Referenzzentrum für Streptokokken  
► [www.streptococcus.de](http://www.streptococcus.de)
- Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen  
► [www.nrz-mykosen.de](http://www.nrz-mykosen.de)
- Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen  
► [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)

### Allgemeiner Aufgabenkatalog (nicht alle Punkte sind für jedes NRZ zutreffend)

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren; Initiierung von Untersuchungen zur Qualitätssicherung
2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge

3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. von diagnostikspezifischen Referenzpräparaten, mit Ausnahme von Stämmen der ATCC (American Type Culture Collection) und DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)
4. Aufbau und koordinierende Pflege eines Netzwerkes diagnostischer Einrichtungen
5. Beratungstätigkeit für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit
6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der WHO einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen
7. In Abstimmung mit dem RKI Auswertung und Interpretation der Daten mit dem Ziel, die epidemiologische Situation möglichst repräsentativ für Deutschland zu beschreiben; Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillanceprojekten
8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchsgefahren sowie umgehende Mitteilung an das RKI; Unterstützung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes und des RKI bei ergänzenden Untersuchungen im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen
9. Epidemiologische Analyse und Bewertung der Resistenz- und Virulenzentwicklung
10. Regelmäßige Berichterstattung sowie Beratung des RKI zu den entsprechenden Sachfragen und Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des RKI für Diagnostik, Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

► M. Kresken, E. Straube, E. Meyer, M. Kist  
Reviewer: M. Mielke



## 7.2 Resistenz-Surveillance-Studien in der Veterinärmedizin

### System der Empfindlichkeitsprüfungen

In der Veterinärmedizin werden seit 2001 durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) deutschlandweit pathogene Bakterien von akut erkrankten Lebensmittel liefernden Tieren auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen geprüft (GERM-Vet). In jährlichen Studien werden Daten erhoben die geeignet sind, frühzeitig Veränderungen der Empfindlichkeit bei Bakterien und die Ausbreitung von Resistenzen zu erkennen. Da zunächst nur das o. g. Spektrum untersucht wurde, komplettierte auf Initiative des BVL der Bundesverband für Tiergesundheit (BfT) durch eine einmalige ca. zweijährige deutschlandweite Studie (Januar 2004 bis März 2006) die Daten, indem vor allem bakterielle Infektionserreger von Pferden, Schweinen, Hunden und Katzen auf ihre Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen untersucht wurden (BfT-GermVet). Die zuletzt genannten Untersuchungen wurden in Kooperation und äquivalent zu den BVL-Untersuchungen durch das ehemalige Institut für Tierzucht der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), jetzt Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Neustadt-Mariensee, das Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen des Fachbereiches Veterinärmedizin der Freien Universität (FU) Berlin, das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und das BVL realisiert. Dadurch war es 2006 erstmals in Deutschland für die Veterinärmedizin möglich, umfassend für alle wichtigen Tierarten und die zugehörigen therapierelevanten Gram-positiven sowie Gram-negativen bakteriellen Infektionserreger für zumindest insgesamt 31 Indikationen umfassende, fundierte Resistenzdaten zu veröffentlichen.

### Untersuchungsdesign

Die Entscheidung, welche Bakterienspezies bei welcher klinischen Erkrankung erfasst werden, basiert vor allem auf der Bedeutung des Erregers am jeweiligen Krankheitsgeschehen. Die Probennahmen erfolgen nach einem detaillierten Stichprobenplan durch externe Institutionen (Veterinäruntersuchungsämter, Tiergesundheitsdienste der Bundesländer, Universitätslabore, private veterinärmedizinische Labore). Bakterienstämme von Tieren mit einer antibiotischen Behandlung in den letzten vier Wochen vor der Probennahme werden für die Untersuchungen nicht berücksichtigt. Damit die Prüfung von „Copy-Stämmen“ ausgeschlossen werden kann, werden jeweils maximal zwei Stämme der gleichen

Bakterienspezies bzw. -gattung aus einer Tierherde in die Untersuchungen eingeschlossen. Die Überprüfung dieses Parameters erfolgte anhand von feststehenden Herdennummern. Der regionale Anteil an der Anzahl der zu untersuchenden Bakterienstämme pro Spezies/Gattung orientiert sich an den Tierbestandszahlen in den einzelnen Bundesländern. Zu den Bakterienstämmen werden u. a. epidemiologische Parameter wie Herdengröße, Nutzungsrichtung, Haltungsform, Tieralter, Geschlecht erfasst, damit weitere wichtige Informationen für eine Bewertung möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung und Weiterverbreitung von Resistenzen zur Verfügung stehen.

### Probenumfang

Die Genauigkeit, mit der der Anteil des Vorkommens einer neuen Resistenz in einer Bakterienpopulation geschätzt werden kann, hängt von der Häufigkeit des Vorkommens (Prävalenz) des Merkmales in der Bakterienpopulation ab. Wird für eine Resistenz eine Prävalenz von 10 % als Mittelwert in der Population geschätzt und beträgt die Stichprobe  $n=300$  Bakterienstämme, so liegt der tatsächliche Wert in 95 von 100 Fällen zwischen 7 % und 13 %. Mit diesem Stichprobenumfang ist es möglich, jährliche Veränderungen mit ausreichender Sicherheit zu identifizieren. Soll nur einmalig der aktuelle Resistenzstatus erfasst werden, wie in der BfT-GermVet-Studie, kann eine kleinere Stichprobe gewählt werden. Da die Stichprobengröße auf die Aussagekraft der Ergebnisse einen entscheidenden Einfluss hat, werden die Berechnungen mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  und einer Teststärke von  $1-\beta=0,80$  durchgeführt. Die Zielgröße bezüglich der Anzahl der zu untersuchenden Bakterienstämme je Bakterienspezies/-gattung/Indikation je Tierart und Jahr ist mit ca.  $n=300$  Bakterienstämmen festgelegt. Mit einer Stichprobe von 300 Bakterienstämmen/Bakterienspezies kann ein „kleiner“ Effekt mit ausreichender Teststärke identifiziert werden. Sofern weitere Einflussfaktoren bezüglich der Zielangabe zu berücksichtigen sind, ist der Stichprobenumfang entsprechend zu erhöhen.

### Methode der Sensibilitätsprüfung

Die Empfindlichkeitsbestimmung der zu untersuchenden Bakterienstämme gegenüber verschiedenen Antibiotika erfolgt mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode nach den Angaben des Dokuments M31-A2 des Approved Standard des Clinical Laboratory and Standards Institute (früher National Committee for Clinical Laboratory Standards). Zur Herstellung des Inokulums wird Kationen-ausgeglichene Müller-Hinton Bouillon verwendet und zur Empfindlichkeitstestung von *Strep-*

*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* wird 2 % lysiertes Pferdeblut (Oxoid GmbH, Wesel) supplementiert. Die Inokulumsdichte von  $2-8 \times 10^5$  CFU/ml wird nach CLSI Vorschrift eingestellt und regelmäßig durch Keimzahlbestimmung überprüft. Als Testsysteme für die Empfindlichkeitsprüfungen werden industriell gefertigte Mikrotitrationsplatten (MCS Diagnostics, Sensititre, UK) benutzt, die die Antibiotika in vakuumgetrockneter Form enthalten. Die inokulierten Mikrotiterplatten werden 16–24 h aerob bei 34–38°C inkubiert und danach visuell abgelesen. Zur Qualitätssicherung werden die im CLSI-Dokument vorgeschriebenen Referenzstämme mitgeführt. Zur Testung der Spezies *Arcanobacterium pyogenes* wurde die Methode zur Optimierung modifiziert.

Insgesamt werden im GERM-Vet-Programm 22 Einzelwirkstoffe und 2 Wirkstoffkombinationen pro Bakterienstamm getestet, wobei die Auswahl der Wirkstoffe unter Berücksichtigung human- und veterinärmedizinischer Therapieaspekte durchgeführt wird. Es werden aus Praktikabilitätsgründen stets alle Bakterienstämme gegen jeweils 24 antimikrobiell wirksame Substanzen getestet, so dass es in Einzelfällen auch zur Prüfung von Wirkstoffen kommt, die für die jeweilige Bakterienspezies unter Umständen keine Bedeutung haben oder diese Bakterienspezies innerhalb klinisch erreichbarer Wirkstoffkonzentrationen gegenüber einem Wirkstoff intrinsisch resistent sind (z. B. Nicht-Wirksamkeit von Penicillin G oder Erythromycin gegen *E. coli*). Auch der Entzug der Zulassung für bestimmte Wirkstoffe (z. B. Verbot der Anwendung von Chloramphenicol bei Lebensmittel liefernden Tieren) wird nicht berücksichtigt.

## Grenzwerte (breakpoints)

Die Einstufung der ermittelten MHK-Werte in die Kategorien „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ erfolgt durch klinische Grenzwerte, wie sie in den Dokumenten M31-S1 und M100-S17 angegeben sind (Tab. 7.2.1). Das CLSI-Dokument M31-S1 war zum Zeitpunkt der Auswertung das einzige international anerkannte Dokument, das veterinärspezifische Grenzwerte beinhaltet, wobei hier festgehalten werden muss, dass die Mehrzahl dieser Grenzwerte, insbesondere für die älteren Antibiotika, aus dem humanmedizinischen Bereich übernommen worden sind. Die im CLSI-Dokument enthaltenen veterinärspezifischen Grenzwerte gelten ausschließlich für die im Dokument angegebenen Bakterienspezies/Indikation/Tierspezies-Kombinationen. Bei den Wirkstoffen, für die es keine festgelegten Grenzwerte gibt, wird auf eine Einstufung als „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ verzichtet (Tab. 7.2.1). Stattdessen werden zur Bewertung die  $MHK_{50}$ - und  $MHK_{90}$ -Werte berechnet. Diese beiden Werte

beschreiben, bei welchen MHK-Werten mindestens 50 % bzw. 90 % der untersuchten Population durch den entsprechenden Wirkstoff inhibiert werden.

Folgende Abweichungen vom verwendeten CLSI-Dokument M31-S1 zur Auswertung der MHK-Werte wurden vom VAST (Subcommittee on Veterinary Antimicrobial Susceptibility Testing of the CLSI) akzeptiert:

1. Die im CLSI-Dokument M31-S1 genannten spezifischen Grenzwerte für *S. aureus* sind ebenfalls gültig für andere koagulasepositive und koagulasevariable *Staphylococcus* spp.
2. Da die im CLSI-Dokument M31-S1 aufgeführten Tetracyclin-Grenzwerte keine Gültigkeit für Streptokokken besitzen, basiert die Bewertung der MHK-Werte von Tetracyclin für *Streptococcus* spp. auf den Grenzwerten aus dem CLSI-Dokument M100-S17.
3. Die im CLSI Dokument M31-S1 angegebenen Grenzwerte für die Wirkstoffkombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1/19, Cotrimoxazol) sind gültig für Bakterien außer Streptokokken (sensibel:  $\leq 2/38$  mg/L; resistent:  $\geq 4/76$  mg/L), wobei im gleichen Dokument angegeben ist, dass der Grenzwert für „sensibel“ von  $\leq 2/38$  mg/L nur für Isolate angewandt werden sollte, die aus Infektionen des Urogenitaltraktes stammen. Deshalb sollte für Isolate aus systemischen Erkrankungen der Grenzwert von  $\leq 0,5/9,5$  mg/L für „sensibel“ verwendet werden. Daraus folgend wurden die Grenzwerte  $\leq 0,5/9,5$  mg/L für „sensibel“ und  $\geq 1/19$  mg/L für „resistent“ für die entsprechenden Isolate anderer Bakterien als *Streptococcus* spp. genutzt.
4. Obwohl im CLSI Dokument M31-S1 Enrofloxacin-spezifische gültige Grenzwerte für Bakterien caniner Herkunft (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., weitere nicht spezifizierte Bakterien) aus Respirations- und Urogenitaltraktinfektionen aufgeführt sind, fehlen die korrespondierenden Grenzwerte für die entsprechenden Erreger bei der Katze. Aufgrund der großen Anzahl von Katzenisolaten wurden die MHK-Werte dieser Indikationen nicht kategorisiert, außer, die fraglichen Stämme kamen explizit vom Hund. Eine Ausnahme waren sehr hohe MHK-Werte bei Katzenstämmen von  $\geq 32$  mg/L: diese wurden als resistent eingestuft.
5. Der veterinärspezifische Grenzwert aus dem CLSI Dokument M31-S1 für *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* wurde auch auf andere Subspezies der Spezies *S. equi* angewendet.

**Tab. 7.2.1: Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, Testbereiche und Grenzwerte der in den Monitoringstudien GERM-Vet und BfT-GermVet geprüften antimikrobiellen Wirkstoffe**

Antibiotikaklasse	Antibiotikum	Abkürzung	Testbereich (mg/L)	Grenzwert resistent ab (mg/L)
Penicilline	Benzylpenicillin	PEN	0,015–32	≥0,25 <sup>a</sup>
Aminobenzylpenicilline	Ampicillin	AMP	0,03–64	≥0,5 <sup>a</sup> ≥32 <sup>b</sup>
β-Lactam/β-Lactamase-Inhibitoren	Amoxicillin/Clavulansäure (Verhältnis 2:1)	AMC	0,015/0,008–32/16	≥8/4 <sup>a</sup> ≥32/16 <sup>c</sup>
	Penicillin/Novobiocin	PEN/NOV	0,06/0,12–128/256	≥4/8
Isoxazolylicilline	Oxacillin	OXA	0,03–16	≥4 <sup>a</sup>
Cephalosporine	Cephalothin	CEF	0,015–32	≥32
	Cefazolin	CFZ	0,015–32	≥32
	Cefoperazon	CFP	0,03–16	-
	Cefotaxim	CTX	0,06–2	≥16 <sup>d</sup>
	Ceftiofur	XNL	0,008–16	-
	Cefquinom	CQN	0,008–16	-
Tetracycline	Tetracyclin	TET	0,03–64	≥16
	Doxycyclin	DOX	0,015–32	≥16 <sup>d</sup>
Nitrofurane	Nitrofurantoin	NIT	2–64	≥128 <sup>d</sup>
Makrolide	Erythromycin	ERY	0,015–32	≥8 <sup>a</sup>
	Spiramycin	SPI	0,06–128	-
	Tilmicosin	TIL	0,06–32	-
	Tulathromycin	TUL	0,03–64	-
Lincosamide	Lincomycin	LIN	0,03–64	-
	Pirlimycin	PIR	0,03–64	≥4 <sup>f</sup>
Aminoglycoside	Gentamicin	GEN	0,06–128	≥16
	Neomycin	NEO	0,03–64	-
	Streptomycin	STR	0,12–256	-
	Apramycin	APR	0,03–64	-
	Spectinomycin	SPT	0,12–512	-
Phenicol	Florfenicol	FFN	0,03–64	-
	Chloramphenicol	CHL	0,25–128	≥32 <sup>c</sup>
Pleuromutiline	Tiamulin	TIA	0,03–64	-
(Fluor)chinolone	Enrofloxacin	ENR	0,008–16	≥2 <sup>e</sup>
	Nalidixinsäure	NAL	0,015–32	≥32 <sup>d</sup>
Glykopeptide	Vancomycin	VAN	0,008–16	≥32 <sup>a,d</sup>
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	TMT	0,06–128	≥16 <sup>d</sup>
Orthosomycine	Avilamycin	AVL	0,06–128	-
Streptogramine	Quinupristin/Dalfopristin	Q/D	0,008–16	≥4 <sup>d</sup>
Polypeptide	Colistin	COL	0,03–16	-
Sulfonamide	Sulfamethoxazol	SUL	0,5–1024	≥512
Diaminopyrimidin/Sulfonamid-Kombinationen	Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Verhältnis 1:19, Cotrimoxazol)	SXT	0,015/0,3–32/608	≥4/76

<sup>a</sup>Gilt für *Staphylococcus aureus* und andere Staphylokokken; <sup>b</sup>Gilt für *Enterobacteriaceae*; <sup>c</sup>Gilt für „andere Bakterien“; <sup>d</sup>CLSI M100-17;

<sup>e</sup>Gilt für *Escherichia coli* und *Pasteurella multocida*; <sup>f</sup>Gilt für *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae* und *Streptococcus dysgalactiae*

6. Der veterinärspezifische Grenzwert für Gentamicin ist nur für *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa* (sensibel: ≤2 mg/L; intermediär: 4 mg/L; resistent: ≥8 mg/L), isoliert von Hunden und Pferden gültig. Für alle anderen Tierarten und Bakterienspezies wird der aus der Humanmedizin übernommene Grenzwert (sensibel: ≤4 mg/L; intermediär: 8 mg/L; resistent: ≥16 mg/L)

angegeben. Da kein feliner Stamm der Gattung *Enterobacteriaceae* einen MHK-Wert von 4 oder 8 mg/L überstieg, wurden die veterinärspezifischen Grenzwerte auch für Isolate von Katzen verwendet.

▷ J. Wallmann, H. Kaspar

Reviewer: U. Steinacker, S. Schwarz

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, U.S.A., 2007.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. 2nd Edition. NCCLS document M31-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, U.S.A., 2002.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard; Informational supplement (May 2004). NCCLS document M31-S1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, U.S.A., 2004.
4. Schwarz S, Böttner A, Hafez HM, et al. Antimicrobial susceptibility testing of bacteria isolated from animals: methods for *in-vitro* susceptibility testing and their suitability with regard to the generation of the most useful data for therapeutic applications. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2003; 116:353–61.
5. Werckenthin C, Alešik E, Grobbel M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Arcanobacterium pyogenes* from cattle and swine as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2007; 120: 412–22.

## Danksagung

Wir möchten uns ganz besonders bei den Landesveterinäruntersuchungsämtern, den Tiergesundheitsdiensten der Bundesländer, den privaten Laboren und den Universitätslaboren bedanken, die auf freiwilliger Basis, durch die ausgesprochen konstruktive Kooperation die Ergebnisse unserer Arbeit erst ermöglichten.

Veterinärlabor Ankum	Ankum
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Arnsberg	Arnsberg
Staatliches Tierärztliches Untersuchungsamt / Diagnostikzentrum	Aulendorf
Tiergesundheitsdienst Thüringen e.V.	Bad Langensalza
Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz (TLLV)	Bad Langensalza
Tierärztliche Hochschule Hannover, Außenstelle für Epidemiologie	Bakum
Veterinärlabor, Lohmann Tierzucht GmbH	Cuxhaven
Dr. Pöppel – Geflügelpraxis, Mikrobiologisches Labor	Delbrück-Anreppen
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Detmold	Detmold
LVL GmbH	Emstek
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit	Erlangen
Geflügelgesundheitsdienst Baden-Württemberg	Fellbach
Landeslabor Brandenburg, Laborbereich Frankfurt/Oder	Frankfurt/Oder
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Freiburg	Freiburg
Synlab Vet GmbH	Geesthacht
Landesbetrieb Hessisches Landeslabor (LHL)	Gießen
Veterinärlabor Heidemark, Mästerkreis GmbH	Haldensleben
Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Sachsen-Anhalt	Halle/Saale
Ahlemer Institut der Landwirtschaftskammer Hannover	Hannover
Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	Hannover
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt	Hannover
Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Mikrobiologie	Hannover
Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Geflügel	Hannover
Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt, Karlsruhe – Außenstelle Heidelberg	Heidelberg
Thüringer Landesamt für Lebensmittelsicherheit und Verbraucherschutz, UA 23 (TLLV)	Jena
Staatliches Untersuchungsamt Hessen, Standort Kassel	Kassel
Landwirtschaftliche Untersuchungs- und Forschungsanstalt ITL GmbH	Kiel
Landesuntersuchungsamt Rheinland-Pfalz Fachbereich Tiermedizin; Tierseuchendiagnostik, IGD-Labor	Koblenz
Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Krefeld	Krefeld
Vet Med-Labor, Institut für klinische Prüfung	Ludwigsburg
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität	München
Klinik für Vögel, Tierärztliche Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität	München
Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt, Münster	Münster
Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt, Mecklenburg-Vorpommern Außenstelle Neubrandenburg	Neubrandenburg
Landeslabor Schleswig-Holstein Lebensmittel-, Veterinär- und Umweltuntersuchungen	Neumünster
Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern (LUA)	Oberschleißheim
Veterinärinstitut Oldenburg	Oldenburg
Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	Oldenburg
Tiergesundheitsdienst Bayern e.V., Zentralinstitut Grub	Poing
Landeslabor Brandenburg, Laborbereich Potsdam, Veterinärdiagnostik	Potsdam
Landesamt für Landwirtschaft und Fischerei LALLF	Rostock
Landesamt für Verbraucherschutz, Sachsen-Anhalt, Fachbereich 4 Veterinäruntersuchungen und -epidemiologie	Stendal

## 7.3 Antibiotikaverbrauchsdaten – Methodik und Quellen

### Methodik Mengenverbrauchsdaten Humanmedizin

Es gibt eine ganze Reihe von Quellen für Antibiotikaverbrauchsdaten in der Humanmedizin. Diese bieten sich jedoch in erster Linie für Marktforschungsfragen an. Verbrauchsdaten liegen hier in Absatzzahlen (z. B. Packungen) und/oder Umsatz (€) vor. Nur ausnahmsweise sind solche Daten für Versorgungsforschungsfragen verwendbar und die Daten als Mengenangaben verfügbar. Die entsprechenden Institute haben primär kommerzielle Interessen und bieten die Daten Pharmaherstellern bzw. –vertrieben und Marktforschungsinstitutionen an.

Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten (zwischen Krankenhausabteilungen, Krankenhäusern, Regionen, Nationen, etc.) müssen die Mengenangaben in der Regel in sogenannte Tagesdosen umgerechnet werden und auf einen Nenner (z. B. Krankenhausfälle o. ä.) 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](http://www.whocc.no/atcddd)).

Diese Klassifikation wurde für Analysen des deutschen ambulanten Arzneimittelmarktes erweitert, u. a. für bestimmte Substanzen, die ansonsten unberücksichtigt bleiben müssten, aber auch bezüglich der Tagesdosen von Präparaten speziell für Kinder. DDDs nach ATC-WHO sind in erster Linie an den im ambulanten Setting üblicherweise verordneten Dosierungen orientiert. Mehrere Studien haben gezeigt, dass für den stationären Bereich die Verwendung von DDDs die tatsächliche Verbrauchsdichte um ca. 30 % überschätzt. Eine offizielle Anpassung der DDDs an die im stationären Sektor üblichen Dosierungen wurde in den letzten Jahren nur sehr zögerlich und vereinzelt vorgenommen. Vielfach wird daher die Verbrauchsdichte im stationären Bereich mit empfohlenen Tagesdosen (recommended daily doses, RDD) oder sogar mit real verschriebenen Tagesdosen (prescribed daily doses, PDD) ausgedrückt.

Im ambulanten Bereich läßt sich die Antibiotikaverbrauchsdichte (synonym Verordnungsdichte) am besten mit DDD pro 1.000 (Versicherte oder Bevölkerung o. ä.) und Jahr oder besser Tag (DDD/1.000) ausdrücken; vereinzelt haben wir auch

Verordnungszahlen verwendet im Sinne von Verordnungen pro 100 oder 1.000 und Jahr. Für den Krankenhausbereich haben wir in der Regel DDD pro 100 Pflage tage (DDD/100) verwendet und an mehreren Stellen auch RDD pro 100 Pflage tage (RDD/100) aufgelistet. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass der Nenner Pflage tage (im Unterschied zu Fallzahlen) sehr empfindlich auf Änderungen der Verweildauer reagiert; d. h. kürzere Verweildauern führen zu einem Anstieg der Verbrauchsdichte, der sich bei einer Berechnung des Verbrauchs bezogen auf Fallzahlen nicht derartig darstellen läßt. Es gibt kaum Daten, die direkt Verordnungsraten (Antibiotikaverordnungen pro Patient und Zeiteinheit) ermittelt haben; meist handelt es sich um Apothekenabgabestatistiken – sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich, die dann umgerechnet werden.

### Quellen Humanmedizin – ambulant

Ambulante Verordnungsdaten (zu den hier interessierenden rezeptpflichtigen Antibiotika) werden primär in den Apothekenrechenzentren erfaßt und über ABDATA (oder andere Dienstleister) aufbereitet zur Verfügung gestellt. ABDATA Pharma-Daten-Service ist ein Unternehmensbereich der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, der sich mit der Entwicklung und Produktion von Arzneimitteldaten befasst ([www.abdata.de](http://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](http://www.imshealth.de)) und Insight Health ([www.insight-health.de](http://www.insight-health.de)).

### GKV-Arzneimittelindex

Eine der wichtigsten Quellen für nicht-kommerzielle Anwendungen im ambulanten Bereich stellen die Versorgungsforschungsprojekte der Krankenkassen dar. Zu nennen ist hier das Projekt GKV-Arzneimittelindex. Dieses Projekt wird vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO, [www.wido.de](http://www.wido.de)) im Auftrag der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. Es untersucht seit 1980 den Arzneimittelmarkt in der Bundesrepublik Deutschland mit dem Ziel verbesserter Transparenz und Wirtschaftlichkeit. Datengrundlage sind die Verordnungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung innerhalb eines Kalenderjahres, die in öffentlichen Apotheken eingelöst werden. Aus den kassenärztlichen Rezepten in der gesamten Bundesrepublik Deutschland wurde bis 2001 eine repräsentative Stichprobe gezogen; die so gewonnenen Daten werden mit Hilfe der Ausgaben-Statistiken der Gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnet. Ab 2001 stehen dem GKV-Arzneimittelindex alle Verordnungsdaten als Vollerhe-

bung zur Verfügung, die dem Forschungsprojekt tiefergehende Analysen – beispielsweise auf der regionalen Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen – erlauben. Auf Initiative der Infektiologie Freiburg und des WIdO wurde im Jahr 2003 erstmals eine Analyse des ambulanten Antibiotikaverbrauchs in Deutschland mit Diskussion regionaler Besonderheiten vorgelegt.

#### **GKV-Arzneimittel-Schnellinformationssystem (GAMSi)**

Das vom WIdO entwickelte Analysesystem ([www.gamsi.de](http://www.gamsi.de)) ermöglicht eine monatliche Auswertung aller von den Apotheken bei den Krankenkassen auf Basis des § 300 SGB V eingereichten Arzneimittelrezepte. Alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen erhalten von den GKV-Spitzenverbänden monatlich einen regionalen Bericht. Die Daten liegen etwa acht Wochen nach Monatsende zur Auswertung vor. Somit können Kennzahlen für regionale Vergleichsmöglichkeiten gegeben werden.

#### **Arzneiverordnungsreport**

Seit 1985 berichtet der jährlich erscheinende Arzneiverordnungs-Report über die vertragsärztlichen Arzneiverordnungen. Zahlreiche Experten aus Pharmakologie, Medizin und Ökonomie kommentieren das ärztliche Verordnungsverhalten. Primäres Ziel dieser Publikation ist eine verbesserte Markt- und Kostentransparenz. Wo immer möglich, werden Arzneimittel nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin beurteilt. Der Arzneiverordnungs-Report enthält jährlich ungefähr 50 arzneitherapeutische und vier marktbezogene Kapitel über die 3.000 führenden Präparate des deutschen Arzneimittelmarktes, auf die 96 % aller Verordnungen entfallen. Das Projekt GKV-Arzneimittelindex im WIdO unterstützt dieses Standardwerk sowohl mit den Verordnungs- und Klassifikationsdaten als auch mit eigenen Beiträgen.

#### **GEK-Arzneimittel-Report**

Dieses von der Gmünder ErsatzKasse (GEK) seit mehreren Jahren jährlich herausgegebene Broschüre wird vom Zentrum für Sozialpolitik Bremen bearbeitet und enthält Analysen zum Arzneimittelverbrauch der GEK-Versicherten (ca. 1,6 Mio.).

#### **Arzneimittel-Atlas**

Der vom Institut für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) erstellte und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller finanzierte Arzneimittel-Atlas wird seit 2006 herausgegeben. Er analysiert Umsatzveränderungen für Arzneimittel, die für GKV-Versicherte verordnet worden sind.

#### **ESAC**

ESAC bedeutet „European Surveillance of Antimicrobial Consumption“. Dieses Projekt wurde mit EU-Fördermitteln 2001 gestartet und ist inzwischen beim ECDC (European Centre

for Disease Prevention and Control) angesiedelt und in der dritten Förderphase (2007–2010). ESAC sammelt nationale Daten zum Antibiotikaverbrauch und analysiert diese im europäischen Kontext. Eine der wichtigsten Publikationen ist die Zusammenstellung und Analyse der ambulanten Verbrauchsdaten 1997–2002. Seitens Deutschland sind Winfried V. Kern, Freiburg, und Helmut Schröder, Bonn, als Beauftragte Mitglied in der Projektgruppe. ESAC verwendet für ambulante Verbrauchsanalysen Daten des WIdO (GKV-Arzneimittelindex). Die Datenquellen sind insgesamt heterogen; in Ländern mit nicht-rezeptpflichtigen Antibiotika sind diese in den Analysen nicht enthalten. Vollständige oder repräsentative Krankenhausverbrauchsdaten sind nur aus wenigen Ländern verfügbar und entsprechend in ESAC gelistet (siehe unten).

### **Quellen Humanmedizin – stationär**

Zur Antibiotikaanwendungsdichte in deutschen Krankenhäusern liegen nur sehr wenige nicht-kommerzielle neuere Daten vor. Zur Verordnungsdichte pro Pflgetage liegt eine ältere Studie von Janknegt und Kollegen vor, in der Krankenhäuser unterschiedlicher Größe in den Niederlanden, Belgien und Nordrhein-Westfalen verglichen wurden. Die ermittelten Werte entsprechend der damaligen ATC-WHO-Definition von Tagesdosen lagen für die deutschen Kliniken bei 38 DDD/100 und waren damit höher als in den Niederlanden, jedoch niedriger als in Belgien (34 bzw. > 50 DDD/100). Eine im Jahr 1994 an vier südwestdeutschen Universitätskliniken durchgeführte Erhebung zeigte bezüglich der Verordnung von antimikrobieller Therapie (inkl. Antimykotika und antivirale Substanzen) eine Tagesprävalenz von 33 % in der Inneren Medizin, 28 % in der Chirurgie und 40 % in der Pädiatrie. Aus der 1997 durchgeführten NIDEP-Studie mit einer repräsentativen Klinikstichprobe ist bekannt, dass 17 % der erfassten Krankenhauspatienten mit einem Antibiotikum behandelt wurden.

Neuere Daten für Deutschland wurden durch das MABUSE-Netzwerk („Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation“) erhoben und für Intensivstationen im Projekt SARI („Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care“) erfasst.

#### **MABUSE-Netzwerk**

Das Netzwerk ist eine Initiative der Infektiologie Freiburg und geht auf frühere Studien an baden-württembergischen Universitätskliniken, später an nicht-universitären Krankenhäusern im Südwesten zurück. Es folgten (teilweise mit Unterstützung des BMBF 2002–2008) eine weitere Studie an Universitätskliniken (INTERUNI-II) sowie Pilotstudien in Kooperation mit IMS Health (bzw. dem dazugehörigen Resort

**Tab. 7.3.1: Details der Krankenhäuser, die an der Studie von 2004 beteiligt waren (MABUSE-Netzwerk in Kooperation mit IMS-Health)**

Region	Krankenhäuser (n)				Abteilungen bzw. Stationen (n)			
	Gesamt	Bettengrößenklasse			gesamt	Art/Disziplin		
		< 400	400–800	> 800		Normalstation		Intensivstation
						nicht-operativ	operativ	
Ost	31	12	7	7 + 5 <sup>a</sup>	166	59	60	47
West	72	43	14	10 + 5 <sup>a</sup>	328	113	130	85
Süd	81	54	17	7 + 3 <sup>a</sup>	349	113	150	86
<b>gesamt</b>	<b>184</b>	<b>109</b>	<b>38</b>	<b>24 + 13<sup>a</sup></b>	<b>843</b>	<b>285<sup>b</sup></b>	<b>340<sup>c</sup></b>	<b>218<sup>d</sup></b>

<sup>a</sup>Zahlen für Universitätskliniken separat; alle 13 Universitätskliniken waren in der Bettengrößenklasse > 800

<sup>b</sup>Inkl. 47 Abteilungen/Stationen für Hämatookologie und 179 Abteilungen/Stationen für Allgemeine Innere Medizin

<sup>c</sup>Inkl. 180 Abteilungen/Stationen für Allgemeinchirurgie

<sup>d</sup>Inkl. 160 operative/interdisziplinäre Intensivstationen und 58 nicht-operative (konservative) Intensivstationen

GPI Krankenhausforschung) mit Daten aus den Jahren 2003 und 2004. Diese Analysen repräsentieren 145 Kliniken mit 688 auswertbaren Stationen (2003) bzw. 184 Kliniken mit 843 auswertbaren Stationen (2004). Die Studie von 2004, deren Ergebnisse in diesem Report primär veröffentlicht werden, ist bezüglich der Verteilung der beteiligten Krankenhäuser in der Tab. 7.3.1 genauer beschrieben. Insgesamt werden damit Daten für eine Grundgesamtheit von 19.319.623 Pflgetagen (entsprechend 2.748.162 Fällen) abgebildet. Das entspricht einer „Stichprobe“ in der Größenordnung von ca. 10% aller Pflgetage in (nicht-pädiatrischen, nicht-psychiatrischen) Akutkrankenhäusern. Es wurden nur Kliniken evaluiert, die für mindestens 10 Monate im Jahr 2004 vollständige Apothekenabgabe- wie auch administrative Daten liefern konnten.

Das MABUSE-Netzwerk arbeitet seit 2007 mit dem Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in einem Projekt an der prospektiven Erhebung von Krankenhausverbrauchsdaten (Quartalsdaten) zusammen ([www.if-freiburg.de](http://www.if-freiburg.de) bzw. [www.adka.de](http://www.adka.de)). Dieses Projekt soll mittelfristig mit SARI (siehe unten) fusioniert und als (freiwillige) nationale Krankenhaus-Antibiotika-Surveillance im Rahmen des Programmpakets Nationale Antibiotika-Strategie in 150 bis 250 Kliniken etabliert werden.

### SARI

SARI ([www.antibiotika-sari.de](http://www.antibiotika-sari.de)) ist ein ursprünglich BMBF-gefördertes Projekt (2000–2006), das in ausgewählten Krankenhäusern kontinuierlich (aggregierte Monatsdaten) Resistenz- und Antibiotika-Verbrauchsdaten auf Intensivstationen sammelt mit dem Ziel einer Verbesserung der Antibiotikaaanwendung und damit auch der Prävention und Kontrolle von nosokomialen Infektionen. Das Projekt startete im Februar 2000 mit 12 Intensivstationen. Inzwischen nehmen über 40 Stationen teil, die sich auf mehr als 20 deutsche Krankenhäuser

verteilen und Daten über mindestens 6 Monate liefern, darunter 15 Intensivstationen unterschiedlicher Fachbereiche aus Universitätskliniken. Dieses Projekt soll mittelfristig mit dem MABUSE-/ADKA-Netzwerk fusioniert werden (siehe oben).

### Methodik und Quellen Mengenverbrauchsdaten Veterinärmedizin

Zur Schätzung der Verbrauchsmengen der Veterinärantibiotika stand das „Veterinärpanel“ der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg zur Verfügung. Die GfK ([www.gfk.com](http://www.gfk.com)) ist eines der größten Marktforschungsunternehmen der Welt und beobachtet eine sehr breite Palette verschiedener Märkte. Das dort verfügbare Veterinärpanel basiert auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte, vergleichbar mit anderen Panelerhebungen, die im Konsumgüter- und Lebensmittelsektor durchgeführt werden. Die Stichprobe versucht, möglichst repräsentativ die bezogenen Tierarzneimittelmengen zu erfassen und rechnet diese dann auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hoch. Die eigentliche Fragestellung des Panels sind Schätzungen der Umsätze. Das Panel erfasst nicht Verkäufe über die öffentlichen Apotheken. Die Fragestellung der Untersuchung war eine daraus abgeleitete Mengenkalkulation, die naturgemäß eine höhere Fehlerabweichung als die Umsatzschätzung hat. In dieser Verbrauchsmengenschätzung ist von einem Fehler von 10–20% auszugehen. Untersuchungszeitraum war das Jahr 2005. Vergleichsdaten aus dem Jahr 2003 wurden herangezogen. Aus den verkauften Einheiten wurde über die angegebenen Konzentrationen auf die Wirkstoffmenge rückgerechnet. Die Einzelwirkstoffe wurden zu Wirkstoffklassen zusammengeführt, damit kein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt möglich ist. Nicht berücksichtigt sind Antibiotikamengen, die

beispielsweise über den Import an Garnelen oder Aquakulturfischen nach Deutschland gelangen. Diese Mengen sind jedoch sehr klein gemessen an den hier in der Veterinärmedizin verordneten Mengen.

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

1. Fricke U, Günther J, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Stand April 2008. Bonn 2008, CD-ROM.
2. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection* 2006; 34:91–4.
3. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, et al. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect.* 2006; 64:231–7.
4. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61:585–91.
5. Günther J, Kern WV, Nink K, et al. Solange sie noch wirken ... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland. WIdO Bonn/ Universität Freiburg, 2003.
6. de With K, Schröder H, Meyer E, et al. Antibiotikaaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1987–92.
7. Schröder H, Nink K, Günther J, et al. Antibiotika: Solange sie noch wirken ... Revisited: 2001–2004. WIdO Bonn, 2005.
8. Kern WV, de With K, Nink K, et al. Regional variation in outpatient antibiotic prescribing in Germany. *Infection* 2006; 34:269–73.
9. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
10. Janknegt R, Wijnands WJ, Caprasse M, et al. Antimicrobial drug use in hospitals in the Netherlands, Germany and Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1993; 12:832–8.
11. Kern WV, Rose AD, Hay B, et al. Antimicrobial expenditures and usage at four university hospitals. Baden-Württemberg Interuniversity Study Group. *Infection* 2001; 29:127–37.
12. Rüdén H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the first national prevalence study (NIDEP). *Infection* 1997;25:199–202.
13. Kern WV, de With K, Trautmann M, et al. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002; 30:262–6.
14. Kern WV, de With K, Gonnermann C, et al. Update on glycopeptide use in German university hospitals. *Infection* 2004; 32:157–62.
15. Kern WV, de With K, Steib-Bauert M, et al. Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001–2002. *Infection* 2005; 33:333–9.
16. Kern WV, Steib-Bauert M, With K. Comment on: hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:900–1.
17. de With K, Bergner J, Bühner R, et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998–2000 (project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:213–8.
18. de With K, Bergner J, Bühner R, et al. Antibiotikaaanwendung an deutschen Hochschulkliniken (Projekt INTERUNI-II) – Ergebnisse für medizinische Kliniken unter Berücksichtigung von Intensivpflegestationen, onkologischen Stationen und sonstigen Pflegebereichen. *Med Klin.* 2004; 99:347–54.
19. de With K, Steib-Bauert M, Bergner J, et al. Antibiotikaaanwendung an chirurgischen Universitätskliniken (Projekt INTERUNI-II). *Krankenhauspharmazie* 2004; 25:478–83.
20. de With K, Steib-Bauert M, Knoth H, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs. *BMC Clin Pharmacol.* 2005; 5:1.
21. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, et al. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection* 2006; 34:274–7.
22. de With K, Kern WV. Antibiotikaverbrauch in Klinik und Praxis. *Krankenhaushygiene Up2date* 2007; 2:341–55.
23. de With K, Fellhauer M. Erhebung und Interpretation von Antiinfektiva-Verbrauchsdaten im Krankenhaus: Antibiotika-Surveillance als Aufgabe für den Krankenhausapotheker. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28:362–5.
24. Meyer E, Jonas D, Schwab F, et al. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive Care units (SARI). *Infection* 2003; 31:208–15.
25. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in German intensive care units (SARI): a summary of the data from 2001 through 2004. *Infection* 2006; 34:303–9.
26. Meyer E, Schwab F, Jonas D, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:1089–96.
27. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:619–24.
28. Meyer E, Schwab F. Das SARI-Projekt. *Krankenhaushygiene Up2date* 2008; 3:61–72.



## 7.4 Demographische Daten Humanmedizin

### Basisdaten der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland unter dem besonderen Aspekt nosokomialer Infektionen

In Deutschland werden jährlich circa 17 Mio. Menschen an 142 Mio. Pflorgetagen in etwa 2.100 Krankenhäusern behandelt. Hinzu kommen medizinische Maßnahmen im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung und in anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens. Die dabei erfolgende Pflege und Behandlung ist mit einem je nach ihrer Art unterschiedlichen und durchaus nicht voll beherrschbaren Infektionsrisiko verbunden. Nach Schätzungen (koordinierten Bevölkerungsvorausberechnungen) werden im Jahre 2010 von den ca. 82 Mio. in Deutschland lebenden Menschen ca. 25% 60 Jahre oder älter sein. Dieser Bevölkerungsanteil ist an der Gesamtheit der stationär und ambulant medizinisch versorgten Menschen überproportional vertreten.

Wie in anderen Industrienationen gehören Infektionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme stehen und als solche nicht bereits vorher bestanden (nosokomiale Infektionen; §2 IfSG), zu den häufigsten Infektionen in Deutschland und den häufigsten Komplikationen medizinischer Behandlungen insgesamt. Nationale und internationale Prävalenzstudien zeigen, dass nosokomiale Infektionen bei ca. 4–9% der vollstationär behandelten Patienten auftreten. Dabei gibt es Unterschiede in Spektrum und Häufigkeit der Infektionen je nach Land, Region, Krankenhaus, Abteilung und Fachrichtung. Neben den unmittelbaren Folgen für den Betroffenen sind mit diesen Infektionen auch erhebliche direkte und mittelbare Kosten, z. B. durch Verlängerung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus oder zusätzlichen diagnostischen und therapeutischen Aufwand, verbunden. Von besonderer Bedeutung sind Infektionen mit Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen, die darüber hinaus mit erhöhter Letalität belastet sind. Ein Teil dieser Infektionen ist durch geeignete Präventionsmaßnahmen vermeidbar. Solche werden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut unter Einbeziehung weiterer Experten erarbeitet und zusammen mit ergänzenden hilfreichen Informationen vom Robert Koch-Institut veröffentlicht ([www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene). Die Dokumentation sinkender oder niedriger Infektions- und Resistenzraten hilft dabei, das Erreichen des Präventionszieles zu objektivieren.

In diesem Beitrag sollen wichtige Basisdaten stationärer Krankenhausversorgung dargestellt werden, mit deren Hilfe Hochrechnungen/Abschätzungen zum Umfang des Problems nosokomialer Infektionen möglich sind.

Zu den international bewährten und allgemein anerkannten Maßnahmen der Prävention und Kontrolle nosokomialer Infektionen gehört wesentlich auch eine etablierte Surveillance. Mit diesem Ziel wurde die Erfassung und Bewertung von nosokomialen Infektionen und von Erregern mit speziellen Resistenzen einschließlich der Rückkopplung an die betroffenen Organisationseinheiten in Deutschland im Infektionsschutzgesetz (IfSG) gesetzlich verankert (§23 Abs. 1 IfSG) und ein Nationales Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance nosokomialer Infektionen geschaffen (siehe auch Links). 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 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 übertragen werden können. Im Falle von Infektionen mit diesen Erregern sind die antibiotischen Behandlungsalternativen deutlich eingeschränkt. Gegenwärtig besteht diese Problematik in Deutschland insbesondere bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA) sowie – regional verschieden – bei Vancomycin-resistenten Enterokokken (besonders VRE. *faecium*) sowie *E.-coli*- und *Klebsiella*-Stämmen mit ESBL (extended spectrum  $\beta$ -lactamases bzw.  $\beta$ -Lactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum). Besondere Wachsamkeit beanspruchen aber auch multiresistente Stämme von *Pseudomonas* und *Acinetobacter* spp. sowie die zunehmende Bedeutung von Infektionen mit toxinbildenden *Clostridium difficile* und Noroviren. Aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen dem vom Einsatz des Antibiotikums ausgehenden Selektionsdruck und der Häufigkeit resistenter Erreger ist die systematische Erfassung und Bewertung von Isolaten mit bestimmten Resistenzen und Multiresistenzen gemäß §23 Abs. 1 IfSG auch eine bewährte Methode, entsprechende Risikobereiche, gesteigerten Antibiotikaverbrauch und Cluster bzw. Ausbrüche zu erkennen.

Im Hinblick auf eine Einschätzung des Umfangs des Problems wird häufig nach Daten 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 (siehe Tab. 7.4.1–Tab. 7.4.9). Mit Hilfe des aufgeführten Algorithmus (Tab. 7.4.1) sind Hochrechnungen/Abschätzungen auf der Basis der jeweils aktuellen Zahlen möglich (s. auch Gastmeier P, Geffers C. Nosocomial infections in Germany.

What are the numbers, based on the estimates for 2006?  
Dtsch Med Wochensch. 2008; 133:1111–5).

## Allgemeine Hinweise

Eine Berechnung, wie in Tabelle 7.4.1 vorgeschlagen, kann nur für device-assoziierte Infektionen vorgenommen werden. Die Daten aus ITS-KISS können als repräsentativ angenommen werden. Die Daten von peripheren Stationen (DEVICE-KISS) insbesondere zu beatmungsassoziierten Pneumonien sind nicht im gleichen Maße stellvertretend für alle peripheren Stationen. Die Häufigkeit, mit der solche Infektionen pro 1.000 Patiententage dort auftreten, ist kaum übertragbar (hochzurechnen) auf Stationen mit geringeren Häufigkeiten von Beatmungen. Für die beatmungsassoziierten Pneumonien ist die Berechnung – wie in Tab. 7.4.1, Zeile 1 (A) dargestellt – daher nicht geeignet. Insgesamt gilt noch zu bedenken, dass die Referenzdaten des KISS immer einen 5 Jahreszeitraum beinhalten.

## Links

- ▶ [www.rki.de](http://www.rki.de)  
> Infektionsschutz > Krankenhaushygiene
- ▶ [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- ▶ [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)
- ▶ <http://helics.univ-lyon1.fr/>
- ▶ [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/com/cons01\\_txt\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/cons01_txt_en.pdf)

▶ M. Mielke, U. Bölt, C. Geffers

Für die Unterstützung bei der Datenrecherche danken wir hier Frau G. Pietzner; Robert Koch-Institut

**Tabelle 7.4.1: Algorithmus zur Hochrechnung/Abschätzung nosokomialer Infektionen (NI) unter Rückgriff auf Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) und des statistischen Bundesamtes**

	Datenquelle	Berechnungsformel	Beispiel
<b>1</b>	<b>Patiententage in stationären Einrichtungen pro Jahr gesamt (A)</b>	Statistisches Bundesamt, (Fachserie 12 Reihe 6.1.1, Tabellen 1.1 und 2.2.3)	In Datenquelle direkt verfügbar <b>für das Jahr 2006</b> A: 142.251.027
<b>1.1</b>	<b>Patiententage in Intensivstationen pro Jahr (A<sub>1</sub>)</b>		In Datenquelle direkt verfügbar <b>für das Jahr 2006</b> A <sub>1</sub> : 6.806.988
<b>1.2</b>	<b>Patiententage in peripheren Stationen pro Jahr (A<sub>2</sub>)</b>	Zeilen 1 und 1.1 dieser Tabelle	A-A <sub>1</sub> <b>für das Jahr 2006</b> A <sub>2</sub> : 135.444.039 (142.251.027–6.806.988)
<b>2</b>	<b>Inzidenz device-assoziiertes nosokomialer Infektionen (B)</b> (Device-assoziierte NI-Rate pro Patiententag)	Referenzdaten von ITS-KISS und DEVICE-KISS über alle Stationen	Anzahl device-assoziiertes Infektionen/Anzahl Patiententage <b>für die Jahre 2003–2007</b>
<b>2.1</b>	<b>Inzidenz nosokomialer Infektionen in Intensivstationen (B<sub>1</sub>)</b>		<b>für Harnwegsinfektionen</b> B <sub>1</sub> : 0,001735 (7.843 / 4.519.338) <b>für primäre Sepsis</b> B <sub>1</sub> : 0,001101 (4.977 / 4.519.338)
<b>2.2</b>	<b>Inzidenz nosokomialer Infektionen peripheren Stationen (B<sub>2</sub>)</b>		<b>für Harnwegsinfektionen</b> B <sub>2</sub> : 0,000793 (1.666 / 2.100.437) <b>für primäre Sepsis</b> B <sub>2</sub> : 0,000509 (107 / 2.100.437)
<b>3</b>	<b>Anzahl Device-assoziiertes Infektionen pro Jahr in Deutschland (gesamtes Krankenhaus)</b>	Zeilen 1.1, 1.2, 2.1 und 2.2 dieser Tabelle	(A1xB1) + (A2xB2) <b>für Harnwegsinfektionen</b> 119.217 (6.806.988 x 0,001735 + 135.444.039 x 0,000793) <b>für primäre Sepsis</b> 14.389 (6.806.988 x 0,001101 + 135.444.039 x 0,000509)

## Basiskennzahlen der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland

**Tab. 7.4.2: Stationäre Versorgung 1991 bis 2006**  
Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser differenziert nach Jahren und Ländern

Jahr/Land	Krankenhäuser			Patientenbewegung <sup>1)</sup>				
	insgesamt	aufgestellte Betten insgesamt		Fallzahl		Berechnungs-/ Belegungstage in 1 000	durchschnittliche	
		Anzahl	je 100 000 Einwohner <sup>2)</sup>	Anzahl	je 100 000 Einwohner <sup>2)</sup>		Verweildauer in Tagen	Bettenauslastung in Prozent
1991	2 411	665 565	832	14 576 613	18 224	204 204	14,0	84,1
1992	2 381	646 995	803	14 974 845	18 581	198 769	13,2	83,9
1993	2 354	628 658	774	15 191 174	18 713	190 741	12,5	83,1
1994	2 337	618 176	759	15 497 702	19 034	186 049	11,9	82,5
1995	2 325	609 123	746	15 931 168	19 509	182 627	11,4	82,1
1996	2 269	593 743	725	16 165 019	19 739	175 247	10,8	80,6
1997	2 258	580 425	707	16 429 031	20 023	171 837	10,4	81,1
1998	2 263	571 629	697	16 847 477	20 538	171 802	10,1	82,3
1999	2 252	565 268	689	17 092 707	20 823	169 696	9,9	82,2
2000	2 242	559 651	681	17 262 929	21 004	167 789	9,7	81,9
2001	2 240	552 680	671	17 325 083	21 041	163 536	9,4	81,1
2002	2 221	547 284	664	17 432 272	21 135	159 937	9,2	80,1
2003	2 197	541 901	657	17 295 910	20 960	153 518	8,9	77,6
2004	2 166	531 333	644	16 801 649	20 365	146 746	8,7	75,5
2005	2 139	523 824	635	16 539 398	20 056	143 244	8,7	74,9
<b>2006</b>	<b>2 104</b>	<b>510 767</b>	<b>620</b>	<b>16 832 883</b>	<b>20 437</b>	<b>142 251</b>	<b>8,5</b>	<b>76,3</b>
<b>davon (2006):</b>								
Baden-Württemberg	296	60 424	563	1 918 056	17 862	16 247	8,5	73,7
Bayern	381	76 182	610	2 529 978	20 274	21 052	8,3	75,7
Berlin	72	19 859	584	694 518	20 428	5 848	8,4	80,7
Brandenburg	47	15 390	603	514 918	20 171	4 447	8,6	79,2
Bremen	14	5 626	847	192 245	28 941	1 534	8,0	74,7
Hamburg	47	11 954	684	394 933	22 586	3 319	8,4	76,1
Hessen	179	35 091	577	1 176 918	19 360	9 832	8,4	76,8
Mecklenburg-Vorpommern	34	10 216	601	386 969	22 760	3 005	7,8	80,6
Niedersachsen	199	42 651	534	1 473 609	18 445	12 408	8,4	79,7
Nordrhein-Westfalen	437	125 003	693	3 932 611	21 798	34 193	8,7	74,9
Rheinland-Pfalz	99	25 661	633	822 966	20 298	6 732	8,2	71,9
Saarland	26	7 305	698	250 326	23 914	2 073	8,3	77,7
Sachsen	82	26 883	631	918 184	21 545	7 760	8,5	79,1
Sachsen-Anhalt	50	16 833	685	563 289	22 937	4 765	8,5	77,5
Schleswig-Holstein	96	15 547	549	538 136	18 998	4 514	8,4	79,6
Thüringen	45	16 142	695	525 231	22 611	4 523	8,6	76,8
<b>Veränderung zum Vorjahr (in %):</b>								
<b>Deutschland</b>	<b>-1,6</b>	<b>-2,5</b>	<b>-2,4</b>	<b>1,8</b>	<b>1,9</b>	<b>-0,7</b>	<b>-2,4</b>	<b>1,8</b>
Baden-Württemberg	-3,0	-1,5	-1,6	3,0	3,0	-0,1	-3,1	1,4
Bayern	-1,0	-4,9	-5,0	0,3	0,1	-1,2	-1,5	3,8
Berlin	1,4	-2,4	-2,6	0,5	0,3	-1,1	-1,6	1,4
Brandenburg	-	-0,2	0,2	1,4	1,8	-0,2	-1,6	0,0
Bremen	-	-0,7	-0,8	2,6	2,5	-0,9	-3,4	-0,2
Hamburg	-9,6	3,9	3,4	7,0	6,4	2,0	-4,6	-1,8
Hessen	2,3	-5,4	-5,2	3,1	3,3	0,7	-2,3	6,5
Mecklenburg-Vorpommern	-	-0,2	0,6	3,3	4,1	0,5	-2,8	0,6
Niedersachsen	-2,5	-3,4	-3,3	1,1	1,2	-1,2	-2,3	2,3
Nordrhein-Westfalen	-1,6	-1,9	-1,8	1,2	1,3	-1,4	-2,5	0,5
Rheinland-Pfalz	2,1	0,2	0,3	3,4	3,5	1,0	-2,3	0,8
Saarland	-	-	0,6	-0,6	0,0	-1,0	-0,3	-1,0
Sachsen	-3,5	-2,6	-2,1	2,6	3,2	-1,4	-3,9	1,2
Sachsen-Anhalt	-	-1,7	-0,7	2,0	3,1	-0,6	-2,5	1,2
Schleswig-Holstein	-7,7	-4,3	-4,4	2,6	2,5	-0,3	-2,9	4,2
Thüringen	-2,2	-3,0	-2,1	1,1	2,0	-0,8	-1,8	2,3

<sup>1)</sup> Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage einschließlich Stundenfälle

<sup>2)</sup> Berechnet mit der Durchschnittsbevölkerung

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

**Tab. 7.4.3: Aufgestellte Betten, Nutzungsgrad, Berechnungs-/Belegungstage nach Fachabteilungen (einschließlich Intensivbetten)**

Fachabteilungs- bezeichnung	Fachab- teilungen insge- samt <sup>1)</sup>	Aufgestellte Betten		Nutzungsgrad der Betten <sup>2)</sup>		Berechnungs-/ Belegungstage <sup>2)</sup>	
		insgesamt	darunter Intensiv- betten	insgesamt	darunter Intensiv- betten	insgesamt	darunter Intensiv- behandlung
		Anzahl		in Prozent		Anzahl	
<b>Fachabteilungen insgesamt<sup>3)</sup></b>	<b>8 386</b>	<b>510 767</b>	<b>23 238</b>	<b>76,3</b>	<b>80,3</b>	<b>142 251 027</b>	<b>6 806 988</b>
davon:							
<b>Allgemeine Fachabteilungen zusammen</b>							
davon:							
<b>Augenheilkunde</b>	<b>334</b>	<b>5 416</b>	<b>1</b>	<b>61,7</b>	<b>241,9</b>	<b>1 219 062</b>	<b>883</b>
<b>Chirurgie</b>	<b>1 301</b>	<b>112 434</b>	<b>6 618</b>	<b>72,9</b>	<b>78,8</b>	<b>29 906 738</b>	<b>1 904 548</b>
dar.: Gefäßchirurgie	208	7 162	414	75,5	79,3	1 973 209	119 781
Thoraxchirurgie	57	2 685	382	77,1	87,4	755 515	121 882
Unfallchirurgie	382	22 157	911	81,4	66,3	6 585 403	220 328
Viszeralchirurgie	103	6 336	469	74,3	88,6	1 719 395	151 625
<b>Frauenheilkunde und Geburtshilfe</b>	<b>994</b>	<b>39 172</b>	<b>364</b>	<b>62,4</b>	<b>56,5</b>	<b>8 914 793</b>	<b>75 064</b>
dar.: Frauenheilkunde	591	13 965	156	56,9	46,6	2 897 784	26 521
Geburtshilfe	498	9 403	37	69,6	89,1	2 388 167	12 027
<b>Hals-Nasen-Ohrenheilkunde</b>	<b>763</b>	<b>12 070</b>	<b>153</b>	<b>64,0</b>	<b>67,8</b>	<b>2 818 562</b>	<b>37 836</b>
<b>Haut- und Geschlechtskrankhei- ten</b>	<b>118</b>	<b>4 825</b>	<b>6</b>	<b>76,0</b>	<b>23,9</b>	<b>1 337 617</b>	<b>524</b>
<b>Herzchirurgie</b>	<b>66</b>	<b>3 811</b>	<b>955</b>	<b>87,2</b>	<b>85,0</b>	<b>1 212 998</b>	<b>296 228</b>
dar.: Thoraxchirurgie	9	288	92	88,0	86,5	92 496	29 049
<b>Innere Medizin</b>	<b>1 406</b>	<b>168 502</b>	<b>8 718</b>	<b>78,9</b>	<b>82,4</b>	<b>48 508 183</b>	<b>2 623 074</b>
dar.: Angiologie	35	1 071	41	74,2	84,3	290 151	12 620
Endokrinologie	31	1 110	20	78,0	69,1	316 108	5 041
Gastroenterologie	204	12 761	431	79,5	80,5	3 702 008	126 638
Hämatologie und internistische Onkologie	151	7 176	288	82,2	81,4	2 151 891	85 585
Kardiologie	261	18 611	1 942	86,1	84,9	5 846 419	601 629
Klinische Geriatrie	193	10 561	120	85,8	69,3	3 307 301	30 374
Nephrologie	110	3 588	214	80,7	91,1	1 056 998	71 143
Pneumologie	91	6 556	235	76,8	82,6	1 837 909	70 820
Rheumatologie	62	2 530	11	69,7	24,8	643 803	994
<b>Kinderchirurgie</b>	<b>75</b>	<b>1 964</b>	<b>136</b>	<b>60,7</b>	<b>68,8</b>	<b>435 116</b>	<b>34 133</b>
<b>Kinderheilkunde</b>	<b>372</b>	<b>20 131</b>	<b>2 519</b>	<b>67,5</b>	<b>79,6</b>	<b>4 958 005</b>	<b>731 880</b>
dar.: Kinderkardiologie	28	550	129	70,8	86,2	142 089	40 589
Neonatalogie	149	2 229	815	81,0	75,6	659 407	224 885
<b>Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie</b>	<b>202</b>	<b>2 284</b>	<b>46</b>	<b>64,6</b>	<b>73,1</b>	<b>538 554</b>	<b>12 274</b>
<b>Neurochirurgie</b>	<b>162</b>	<b>6 515</b>	<b>815</b>	<b>81,9</b>	<b>82,6</b>	<b>1 946 685</b>	<b>245 719</b>
<b>Neurologie</b>	<b>383</b>	<b>20 047</b>	<b>1 076</b>	<b>81,7</b>	<b>84,9</b>	<b>5 981 325</b>	<b>333 518</b>
<b>Nuklearmedizin</b>	<b>110</b>	<b>928</b>	<b>2</b>	<b>63,6</b>	<b>4,4</b>	<b>215 582</b>	<b>32</b>
<b>Orthopädie</b>	<b>409</b>	<b>23 876</b>	<b>467</b>	<b>74,0</b>	<b>67,2</b>	<b>6 448 177</b>	<b>114 496</b>
dar.: Rheumatologie	21	781	13	69,9	48,2	199 258	2 287
<b>Plastische Chirurgie</b>	<b>124</b>	<b>1 980</b>	<b>42</b>	<b>65,9</b>	<b>88,5</b>	<b>476 607</b>	<b>13 573</b>
<b>Strahlentherapie</b>	<b>160</b>	<b>3 283</b>	<b>1</b>	<b>71,8</b>	<b>245,2</b>	<b>860 173</b>	<b>895</b>
<b>Urologie</b>	<b>516</b>	<b>15 443</b>	<b>398</b>	<b>72,0</b>	<b>73,2</b>	<b>4 059 314</b>	<b>106 338</b>
<b>Sonstige Fachbereiche/ Allgemeinbetten</b>	<b>208</b>	<b>4 604</b>	<b>896</b>	<b>74,7</b>	<b>82,4</b>	<b>1 255 475</b>	<b>269 406</b>
<b>Psychiatrische Fachabteilungen zusammen</b>							
davon:							
<b>Kinder-/Jugendpsychiatrie und -psychotherapie</b>	<b>131</b>	<b>5 065</b>	<b>–</b>	<b>90,7</b>	<b>–</b>	<b>1 676 085</b>	<b>7</b>
<b>Psychiatrie und Psychotherapie</b>	<b>404</b>	<b>52 923</b>	<b>25</b>	<b>91,4</b>	<b>71,8</b>	<b>17 655 381</b>	<b>6 556</b>
<b>Psychotherapeutische Medizin</b>	<b>148</b>	<b>5 494</b>	<b>–</b>	<b>91,1</b>	<b>–</b>	<b>1 826 595</b>	<b>4</b>

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Fallzahl und Berechnungs-/Belegungstage enthalten ab 2002 Stundenfälle. Dies hat auch Auswirkungen auf die Kennziffern, die auf Basis dieser beiden Maßzahlen ermittelt werden.

<sup>3)</sup> Einrichtungsbezogene Fallzahl

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

Tab. 7.4.4: Behandlungsformen in Krankenhäusern					
Jahr	Behandlungsfälle <sup>1)</sup>				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

<sup>1)</sup> 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, 2008

Tab. 7.4.5: Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser, differenziert nach Größenklassen und Art des Trägers 2006			
Bettengrößenklasse/Art des Trägers	Krankenhäuser insgesamt	Aufgestellte Betten	Aufgestellte Betten je 100 000 Einwohner
	Anzahl		
<b>Krankenhäuser insgesamt</b>	<b>2 104</b>	<b>410 767</b>	<b>620</b>
KH bis 49 Betten	398	7 339	9
KH mit 50 bis 99 Betten	273	19 975	24
KH mit 100 bis 149 Betten	303	37 127	45
KH mit 150 bis 199 Betten	220	38 045	46
KH mit 200 bis 299 Betten	328	80 025	97
KH mit 300 bis 399 Betten	201	69 012	84
KH mit 400 bis 499 Betten	133	58 766	71
KH mit 500 bis 599 Betten	94	51 270	62
KH mit 600 bis 799 Betten	67	44 858	54
KH mit 800 und mehr Betten	87	104 350	127
<b>Öffentliche Krankenhäuser</b>	<b>717</b>	<b>260 993</b>	<b>317</b>
in privatrechtlicher Form	367	130 666	159
in öffentlich-rechtlicher Form	350	130 327	158
rechtlich unselbstständig	220	68 939	84
rechtlich selbstständig	130	61 388	75
<b>Freigemeinnützige Krankenhäuser</b>	<b>803</b>	<b>180 200</b>	<b>219</b>
<b>Private Krankenhäuser</b>	<b>584</b>	<b>69 574</b>	<b>84</b>

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

Tab. 7.4.6: Allgemeine Krankenhäuser nach Größenklassen 2006		
Allgemeine Krankenhäuser	Insgesamt 1 809	Betten 472 286
unter 100 Betten	514	22 442
100 bis < 200 Betten	458	66 162
200 bis < 500 Betten	595	187 010
500 bis < 800 Betten	156	93 164
800 und mehr Betten	86	103 508

Quelle: Krankenhausgrunddaten

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

**Tab. 7.4.7: Alters- und Geschlechtsverteilung der vollstationär behandelten Patienten in Deutschland (2000–2006) Kennzahlen der Patienten im Überblick**

Gegenstand der Nachweisung	Berichtsjahr						
	2006	2005 <sup>a</sup>	2004 <sup>a</sup>	2003	2002	2001	2000
	Anzahl						
<b>Behandlungsfälle insgesamt<sup>b</sup></b>	<b>17 142 476</b>	<b>17 033 775</b>	<b>17 233 624</b>	<b>17 313 222</b>	<b>17 363 164</b>	<b>17 259 596</b>	<b>17 187 527</b>
- Männer	7 995 913	7 923 621	7 968 271	7 907 222	7 899 881	7 813 749	7 754 764
- Frauen	9 146 276	9 110 081	9 265 287	9 405 898	9 462 283	9 445 553	9 432 580
<b>Behandlungsfälle ohne Personen mit ausländischem/unbekanntem Wohnort, unbekanntem Geschlecht und Alter</b>	<b>17 078 512</b>	<b>16 970 819</b>	<b>17 159 213</b>	<b>17 244 171</b>	<b>17 295 691</b>	<b>17 183 495</b>	<b>17 109 205</b>
- Männer	7 960 327	7 889 241	7 929 456	7 871 052	7 864 729	7 774 416	7 713 291
- Frauen	9 118 185	9 081 578	9 229 757	9 373 119	9 430 962	9 409 079	9 395 914
<b>Behandlungsfälle je 100 000 Einwohner<sup>e</sup></b>	<b>20 735</b>	<b>20 580</b>	<b>20 799</b>	<b>20 897</b>	<b>20 969</b>	<b>20 869</b>	<b>20 817</b>
- Männer	19 744	19 553	19 652	19 507	19 510	19 332	19 227
- Frauen	21 685	21 564	21 897	22 226	22 363	22 336	22 333
<b>Behandlungsfälle je 100 000 Einwohner (standardisiert)<sup>c, e</sup></b>	<b>19 651</b>	<b>19 629</b>	<b>19 962</b>	<b>20 030</b>	<b>20 213</b>	<b>20 230</b>	<b>20 293</b>
- Männer	17 753	17 744	17 992	17 859	18 051	18 066	18 130
- Frauen	21 144	21 122	21 549	21 821	22 015	22 057	22 134
<b>Durchschnittsalter der Patienten (in Jahren)<sup>d</sup></b>	<b>52,5</b>	<b>52,1</b>	<b>51,9</b>	<b>52,7</b>	<b>52,3</b>	<b>51,8</b>	<b>51,3</b>
- Männer	51,6	51,2	51,0	51,9	51,3	50,8	50,3
- Frauen	53,2	52,9	52,7	53,5	53,1	52,7	52,2
<b>Altersspezifische Rate je 100 000 Einwohner<sup>e</sup></b>							
- unter 15 Jahre	15 427	15 284	14 678	11 386	11 381	11 559	11 748
- 15 bis unter 45 Jahre	12 361	12 348	12 783	13 512	13 835	13 969	14 146
- 45 bis unter 65 Jahre	19 319	19 498	20 319	21 372	21 735	21 802	21 879
- 65 bis unter 85 Jahre	41 772	41 971	42 775	43 665	43 467	43 049	42 781
- 85 Jahre und älter	61 604	61 171	59 913	61 838	62 305	61 067	59 980
<b>Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)</b>	<b>8,4</b>	<b>8,6</b>	<b>8,6</b>	<b>9,0</b>	<b>9,3</b>	<b>9,4</b>	<b>9,7</b>
<b>Stundenfälle innerhalb eines Tages</b>	<b>493 861</b>	<b>506 891</b>	<b>606 418</b>	<b>687 725</b>	<b>730 578</b>	<b>740 280</b>	<b>777 404</b>
<b>Kurzlieger (1 bis 3 Tage)</b>	<b>5 631 308</b>	<b>5 401 207</b>	<b>5 406 254</b>	<b>5 262 823</b>	<b>5 072 670</b>	<b>4 896 539</b>	<b>4 710 656</b>
<b>Sterbefälle</b>	<b>389 339</b>	<b>392 715</b>	<b>384 805</b>	<b>404 526</b>	<b>399 519</b>	<b>391 408</b>	<b>399 413</b>
<b>Erfassungsgrad (in %)</b>	<b>98,9</b>	<b>100,9</b>	<b>100,0</b>	<b>100,1</b>	<b>99,6</b>	<b>99,6</b>	<b>99,6</b>

<sup>a</sup>Einschließlich gesunder Neugeborener.

<sup>b</sup>Behandlungsfälle einschließlich der Patienten mit unbekanntem Geschlecht.

<sup>c</sup>Standardisiert mit der Standardbevölkerung „Deutschland 1987“.

<sup>d</sup>Durchschnittsalter 2000 bis 2002 auf Basis einer 10-prozentigen Stichprobe.

<sup>e</sup>Ohne Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im Ausland, unbekanntem Geschlecht und unbekanntem Alter.

Quelle: Krankenhausdiagnosestatistik

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2008

<b>Tab. 7.4.8: Die häufigsten Operationen<sup>1)</sup>, differenziert nach Art des Eingriffs (2006; Viersteller)</b>				
<b>Rang</b>	<b>OPS-Schlüssel</b>	<b>Operation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
		<b>Operationen insgesamt<sup>2)</sup></b>	<b>12 617 955</b>	<b>100</b>
1	5812	Arthroskopische Operation am Gelenkknorpel und an den Menisken	281 943	2,2
2	5469	Andere Operationen am Darm	231 960	1,8
3	5758	Rekonstruktion weiblicher Geschlechtsorgane nach Ruptur, post partum [Dammriss]	224 404	1,8
4	5399	Andere Operationen an Blutgefäßen	210 755	1,7
5	5893	Chirurgische Wundtoilette [Wunddebridement] und Entfernung von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut	209 075	1,7
6	5820	Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk	199 040	1,6
7	5511	Cholezystektomie	188 510	1,5
8	5513	Endoskopische Operationen an den Gallengängen	185 382	1,5
9	5032	Zugang zur Lendenwirbelsäule, zum Os sacrum und zum Os coccygis	184 999	1,5
10	5787	Entfernung von Osteosynthesematerial	184 830	1,5
11	5530	Verschluss einer Hernia inguinalis	175 445	1,4
12	5790	Geschlossene Reposition einer Fraktur oder Epiphysenlösung mit Osteosynthese	159 786	1,3
13	5794	Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens mit Osteosynthese	154 481	1,2
14	5385	Unterbindung, Exzision und Stripping von Varizen	152 822	1,2
15	5749	Andere Sectio caesarea	138 030	1,1
16	5683	Uterusexstirpation [Hysterektomie]	137 786	1,1
17	5810	Arthroskopische Gelenkrevision	137 558	1,1
18	5470	Appendektomie	135 800	1,1
19	5822	Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk	135 393	1,1
20	5738	Episiotomie und Naht	133 872	1,1
21	5811	Arthroskopische Operation an der Synovialis	133 407	1,1
22	5831	Exzision von erkranktem Bandscheibengewebe	130 781	1,0
23	5144	Extrakapsuläre Extraktion der Linse [ECCE]	124 958	1,0
24	5215	Operationen an der unteren Nasenmuschel [Concha nasalis]	124 319	1,0
25	5793	Offene Reposition einer einfachen Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens	119 232	0,9
26	5892	Andere Inzision an Haut und Unterhaut	117 677	0,9
27	5800	Offen chirurgische Revision eines Gelenkes	116 614	0,9
28	5452	Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes	113 104	0,9
29	5573	Transurethrale Inzision, Exzision, Destruktion und Resektion von (erkranktem) Gewebe der Harnblase	106 901	0,8
30	5788	Operationen an Metatarsale und Phalangen des Fußes	102 462	0,8

<sup>1)</sup> Ohne Duplikate.

<sup>2)</sup> 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, 2008

<b>Tab. 7.4.9: Die häufigsten Operationen<sup>1)</sup>, differenziert nach Körperregionen (2006, Dreisteller)</b>				
<b>Rang</b>	<b>OPS-Schlüssel</b>	<b>Operation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
	<b>5</b>	<b>Operationen 1., 2)</b>	<b>12 617 955</b>	<b>100</b>
1	5–81	Arthroskopische Gelenkoperationen	675 889	5,4
2	5–78	Operationen an anderen Knochen	624 104	5,0
3	5–89	Operationen an Haut und Unterhaut	563 006	4,5
4	5–79	Reposition von Fraktur und Luxation	543 308	4,3
5	5–82	Endoprothetischer Gelenk- und Knochenersatz	426 019	3,4
6	5–51	Operationen an Gallenblase und Gallenwegen	392 324	3,1
7	5–83	Operationen an der Wirbelsäule	387 618	3,1
8	5–39	Andere Operationen an Blutgefäßen	345 577	2,7
9	5–39	Inzision, Exzision und Verschluss von Blutgefäßen	344 347	2,7
10	5–46	Andere Operationen an Dün- und Dickdarm	301 649	2,4
11	5–53	Verschluss abdominaler Hernien	281 673	2,2
12	5–03	Operationen an Rückenmark, Rückenmarkhäuten und Spinalkanal	276 842	2,2
13	5–80	Offen chirurgische Gelenkoperationen	272 793	2,2
14	5–21	Operationen an der Nase	266 947	2,1
15	5–45	Inzision, Exzision, Resektion und Anastomose an Dün- und Dickdarm	261 922	2,1
16	5–75	Andere geburtshilfliche Operationen	258 946	2,1
17	5–57	Operationen an der Harnblase	245 655	2,0
18	5–90	Operative Wiederherstellung und Rekonstruktion von Haut und Unterhaut	242 533	1,9
19	5–74	Sectio caesarea und Entwicklung des Kindes	233 776	1,9
20	5–73	Andere Operationen zur Geburtseinleitung und unter der Geburt	197 958	1,6
21	5–28	Operationen im Bereich des Naso- und Oropharynx	196 949	1,6
22	5–68	Inzision, Exzision und Exstirpation des Uterus	186 582	1,5
23	5–85	Operationen an Muskeln, Sehnen, Faszien und Schleimbeuteln	184 494	1,5
24	5–15	Operationen an Retina, Choroidea und Corpus vitreum	168 936	1,3
25	5–65	Operationen am Ovar	163 433	1,3
26	5–06	Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüse	162 736	1,3
27	5–54	Andere Operationen in der Bauchregion	152 879	1,2
28	5–47	Operationen an der Appendix	152 318	1,2
29	5–37	Rhythmuschirurgie und andere Operationen an Herz und Perikard	149 612	1,2
30	5–49	Operationen am Anus	146 111	1,2

<sup>1)</sup> Ohne Duplikate.

<sup>2)</sup> 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, 2008



## Autoren und Reviewer

### Dr. Eva Alešik

Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
 Infektions- und Seuchenmedizin, Tierärztliche Fakultät  
 Ludwig-Maximilians-Universität  
 Veterinärstraße 13, 80539 München  
 Tel.: 089-218 025 96  
 Fax: 089-218 059 04  
 Email: eva\_alesik@yahoo.com

---

### Doris Altmann

Robert Koch-Institut  
 Abteilung für Infektionsepidemiologie  
 Seestraße 10, 13353 Berlin  
 Tel.: 030-187 543 454  
 Fax: 030-187 543 533  
 Email: altmann@rki.de

---

### Dr. Antina Barger

Bundesministerium für Gesundheit, Referat 321,  
 Übertragbare Krankheiten, AIDS, Seuchenhygiene  
 11055 Berlin  
 Tel.: 030-184 413 257  
 Fax.: 030-184 414 862  
 Email: antina.barger@bmg.bund.de

---

### Prof. Dr. Reinhard Berner

Sektion Pädiatrische Infektiologie,  
 Immunologie und Vakzinologie  
 Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
 Universitätsklinikum Freiburg  
 Mathildenstraße 1, 79102 Freiburg  
 Tel.: 0761-270 448 0  
 Fax: 0761-270 459 8  
 Email: reinhard.berner@uniklinik-freiburg.de

---

### Ute Bölt

Statistisches Bundesamt  
 VIIIA Gesundheit  
 Postfach 17 03 77, 53029 Bonn  
 Tel.: 0228-996 448 107  
 Fax: 0228-991 064 481 07  
 Email: ute.boelt@destatis.de

---

### Prof. Dr. Margarete Borg-von Zepelin

Labor Lademannbogen  
 Lademannbogen 61-63, 22339 Hamburg  
 Tel.: 040-538 052 17  
 Fax: 040-538 051 26  
 Email: borg-von-zepelin@labor-lademannbogen.de

### Dr. Bonita Brodhun

Robert Koch-Institut  
 Abteilung für Infektionsepidemiologie  
 Seestraße 10, 13353 Berlin  
 Tel.: 030-187 543 445  
 Fax: 030-187 543 533  
 Email: brodhun@rki.de

---

### Dr. Dr. Katja de With

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
 Medizinische Klinik, Universitätsklinikum  
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
 Tel.: 0761-270 182 5  
 Fax: 0761-270 182 6  
 Email: katja.dewith@uniklinik-freiburg.de

---

### Dr. Eva S. Dietrich

WINEG - Wissenschaftliches Institut der TK  
 für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen  
 Habichtstraße 30, 22305 Hamburg  
 Tel.: 040-690 923 91  
 Fax: 040 690 923 07  
 Email: Eva.Susanne.Dietrich@wineg.de

---

### Dr. Johannes Elias

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
 Universitätsklinikum  
 Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg  
 Tel: 0931-201 469 05  
 Fax: 0931-201 464 45  
 Email: jeli@hygiene.uni-wuerzburg.de

---

### Dr. Anne-Marie Fahr

Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg  
 Tel.: 06221-343 212 5  
 Fax: 06221-343 226 3  
 Email: A.Fahr@labor-limbach.de

---

### Prof. Dr. Matthias Frosch

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
 Universitätsklinikum  
 Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg  
 Tel: 0931-201 468 02  
 Fax: 0931-201 464 45  
 Email: mfrosch@hygiene.uni-wuerzburg.de

---

**Dr. Christine Geffers**

Nationales Referenzzentrum für Surveillance  
von nosokomialen Infektionen  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
Heubnerweg 6 (Haus II), 14059 Berlin  
Tel.: 030-450 570 035  
Fax: 030-450-570 904  
Email: christine.geffers@charite.de

---

**Dr. Mirjam Grobbel**

Freie Universität Berlin  
Fachbereich Veterinärmedizin  
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Philippstraße 13, 10115 Berlin  
Tel.: 030-209 361 53  
Fax: 030-209 360 67  
Email: grobbel.mirjam@vetmed.fu-berlin.de

---

**Prof. Dr. Uwe Groß**

Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsmedizin  
Kreuzbergring 57, 37075 Göttingen  
Tel.: 0551-397 801  
Fax: 0551-395 861  
Email: ugross@gwdg.de

---

**PD Dr. Walter Haas**

Robert Koch-Institut  
Abteilung für Infektionsepidemiologie  
Seestraße 10, 13353 Berlin  
Tel: 030-187 543 431  
Fax: 030-187 543 533  
Email: HaasW@rki.de

---

**Prof. Dr. Hafez Mohamed Hafez**

Freie Universität Berlin  
Fachbereich Veterinärmedizin  
Institut für Geflügelkrankheiten  
Königsweg 63, 14163 Berlin  
Tel.: 030-838 626 76  
Fax: 030-838 626 90  
Email: gefluegelkrankheiten@vetmed.fu-berlin

---

**Dr. Wiebke Hellenbrand**

Robert Koch Institut  
Abteilung für Infektionsepidemiologie  
Seestraße 10, 13353 Berlin  
Tel.: 030-187 543 408  
Fax: 030-187 543 533  
Email: Hellenbrandw@rki.de

**Dr. Torsten Hoppe-Tichy**

Apotheke Universitätsklinikum  
Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg  
Tel.: 06221-566 760  
Fax: 06221-563 357 0  
Email: torsten.hoppe-tichy@med.uni-heidelberg.de

---

**Prof. Dr. Johannes Hübner**

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Medizinische Klinik, Universitätsklinikum  
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-270-182 8  
Fax: 0761-270-182 0  
Email: johannes.huebner@uniklinik-freiburg.de

---

**Dr. Matthias Imöhl**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen  
Tel. 0241-803 661 0  
Fax: 0241-808 248 3  
Email: mimoehl@ukaachen.de

---

**Dr. Kristina Kadlec**

Institut für Nutztiergenetik  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Höltystraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee  
Tel.: 05034-871 254  
Fax: 05034-871 246  
Email: kristina.kadlec@fli.bund.de

---

**Dr. Heike Kaspar**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Referatsgruppe Untersuchungen  
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin  
Tel.: 030-841 221 14  
Fax: 030-841 229 55  
Email: heike.kaspar@bvl.bund.de

---

**PD Dr. Corinna Kehrenberg**

Institut für Nutztiergenetik  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Höltystraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee  
Tel.: 05034-871 242  
Fax: 05034-871-246  
Email: corinna.kehrenberg@fli.bund.de

**Prof. Dr. Winfried V. Kern**

Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
 Medizinische Klinik, Universitätsklinikum  
 Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
 Tel.: 0761-270 181 9  
 Fax: 0761-270 182 0  
 Email: kern@if-freiburg.de

---

**Prof. Dr. Manfred Kist**

Nationales Referenzzentrum für Helicobacter pylori  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
 Universitätsklinikum  
 Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg  
 Tel.: 0761-203 659 0  
 Fax: 0761-203-656 2  
 Email: manfred.kist@uniklinik-freiburg.de

---

**Dr. Ingo Klare**

Robert Koch-Institut  
 Bereich Wernigerode  
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode  
 Tel.: 03943-679-247  
 Fax: 03943-679-207  
 Email: i.klare@rki.de

---

**Dr. Niels Kleinkauf**

Robert Koch-Institut  
 Abteilung für Infektionsepidemiologie  
 Seestraße 10, 13353 Berlin  
 Tel.: 030-187 543 755  
 Fax: 030-187 543 533  
 Email: kleinkaufn@rki.de

---

**Dr. Michael Kresken**

Antiinfectives Intelligence GmbH  
 Campus Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg  
 Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach  
 Tel.: 02226-908 912  
 Fax: 02226-908 918  
 Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

---

**Prof. Dr. C. Lass-Flörl**

Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin  
 Krankenhaushygiene  
 Medizinische Universität  
 Fritz Pregl Straße 3/III, A-6020 Innsbruck  
 Tel.: +43 (0) 512-900 370 725  
 Fax: +43 (0) 512 900 373 700  
 Email: cornelia.lass-floerl@i-med.ac.at

**Dr. Antina Lübke-Becker**

Freie Universität Berlin  
 Fachbereich Veterinärmedizin  
 Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
 Philippstraße 13, 10115 Berlin  
 Tel.: 030-209 360 04  
 Fax: 030-209 360 67  
 Email: luebke.antina@vetmed.fu-berlin

---

**Dr. Ulrich Marcus**

Robert Koch-Institut  
 Seestraße 10, 13353 Berlin  
 Tel.: 030-187 543 467  
 Fax: 030-187 543 522  
 Email: marcusu@rki.de

---

**PD Dr. Elisabeth Meyer**

Nationales Referenzzentrum für Surveillance  
 von nosokomialen Infektionen  
 Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin  
 Tel.: 030-844 548 83  
 Fax: 030-844 536 82  
 Email: elisabeth.meyer@charite.de

---

**Prof. Dr. Martin Mielke**

Robert Koch-Institut  
 Fachgebiet für Angewandte Infektions- und  
 Krankenhaushygiene  
 Nordufer 20, 13353 Berlin  
 Tel.: 01888-754 223 3  
 Fax: 01888 754 341 9  
 Email: mielkem@rki.de

---

**Katrin Nink**

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
 Kortrijker Straße 1, 53177 Bonn  
 Tel.: 0228-843 111  
 Fax: 0228-843-144  
 Email: katrin.nink@wido.bv.aok.de

ab 15. Oktober 2008

Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin  
 Tel.: 030-346 462 111  
 Fax: 030-346 462 144

**Prof. Dr. Ralf René Reinert**

International Scientific & Clinical Affairs Vaccines  
Wyeth Vaccines Research  
110 esplanade du Général de Gaulle  
92931 Paris La Défense Cedex  
Tel.: 0033-1-410 272 17  
Fax: 0033-1-410 275 34  
Email: reinerr@wyeth.com

---

**Dr. Martin Schneiderei**

Bundesverband für Tiergesundheit e.V.  
Aennchenplatz 6, 53173 Bonn  
Tel.: 0228-318 296  
Fax: 0228-318 298  
Email: m.schneiderei@bft-online.de

---

**Helmut Schröder**

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)  
Kortrijker Straße 1, 53177 Bonn  
Tel.: 0228-843 115  
Fax: 0228-843-144  
Email: helmut.schroeder@wido.bv.aok.de

ab 15. Oktober 2008

Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin  
Tel.: 030-346 462 115  
Fax: 030-346 462 144

---

**Prof. Dr. Stefan Schwarz**

Institut für Nutztiergenetik  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Hölytstraße 10, 31535 Neustadt-Mariensee  
Tel.: 05034-871 241  
Fax: 05034-871-246  
Email: stefan.schwarz@fli.bund.de

---

**Dr. Ulrike Steinacker**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Referatsgruppe Untersuchungen  
Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin  
Tel.: 030-841 221 14  
Fax: 030-841 229 55  
Email: ulrike.steinacker@bvl.bund.de

---

**Prof. Dr. Eberhard Straube**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Friedrich-Schiller-Universität / Universitätsklinikum  
Sammelweisstraße 4, 07740 Jena  
Tel.: 03641-933 106  
Fax: 03641-933 474  
Email: eberhard.straube@med.uni-jena.de

**Dr. Erhard Tietze**

Robert Koch-Institut  
Bereich Wernigerode  
Burgstraße 37, 38855 Wernigerode  
Tel.: 03943-679 238  
Fax: 03943-679 207  
Email: TietzeE@rki.de

---

**Dr. Timo Ulrichs**

Referat Übertragbare Erkrankungen, AIDS, Seuchenhygiene  
Bundesministerium für Gesundheit  
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
Tel.: 030-206 403 253  
Fax: 030-206 404 862  
Email: timo.ulrichs@bmg.bund.de

---

**Dr. Mark van der Linden**

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen  
Tel: 0241-808 994 6  
Fax: 0241-808 248 3  
Email: mlinden@ukaachen.de

---

**Prof. Dr. Ulrich Vogel**

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universitätsklinikum  
Josef-Schneider-Straße 2, E1, 97080 Würzburg  
Tel: 0931-201 468 02  
Fax: 0931-201 464 45  
Email: uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de

---

**Dr. Jürgen Wallmann**

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit  
Dienstszitz Berlin  
Mauerstraße 39-42, 10117 Berlin  
Tel.: 030-184 441 040 0  
Fax: 030-184 448 999 9  
Email: juergen.wallmann@bvl.bund.de

---

**PD Dr. Michael S. Weig**

Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsmedizin  
Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen  
Tel.: 0551-397 099  
Fax: 0551-395 861  
Email: mweig@gwdg.de

**Dr. Christiane Werckenthin**

Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
 Infektions- und Seuchenmedizin, Tierärztliche Fakultät  
 Ludwig-Maximilians-Universität  
 Veterinärstraße 13, 80539 München  
 Tel.: 089-218 025 96  
 Fax: 089-218 059 04  
 Email: werckenthin@lmu.de

**Prof. Dr. Lothar H. Wieler**

Freie Universität Berlin  
 Fachbereich Veterinärmedizin  
 Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
 Philippstraße 13, 10115 Berlin  
 Tel.: 030-209 361 34  
 Fax: 030-209 360 67  
 Email: imt@vetmed.fu-berlin.de

**PD Dr. Guido Werner**

FG 13 Nosokomiale Infektionen  
 Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode  
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode  
 Tel.: 03943-679 210  
 Fax: 03943-679 207  
 Email: wernerg@rki.de

**Prof. Dr. Wolfgang Witte**

Robert Koch-Institut  
 Bereich Wernigerode  
 Burgstraße 37, 38855 Wernigerode  
 Tel.: 03943-679-246  
 Fax: 03943-679-207  
 Email: wittew@rki.de

**PD Dr. Dr. Thomas A. Wichelhaus**

Institut für Medizinische Mikrobiologie  
 und Krankenhaushygiene  
 Klinikum der J.W. Goethe-Universität  
 Paul-Ehrlich-Straße 40, 60596 Frankfurt am Main  
 Tel.: 069-630 164 38  
 Fax: 069-630 157 67  
 Email: wichelhaus@em.uni-frankfurt.de

**Dr. Nicole Wüppenhorst**

Nationales Referenzzentrum für Helicobacter pylori  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
 Universitätsklinikum  
 Hermann-Herder-Straße 11, 79104 Freiburg  
 Tel.: 0761-203 653 9  
 Fax: 0761-203-656 2  
 Email: nicole.wueppenhorst@uniklinik-freiburg.de

**Institutionen****Bundesamt für Verbraucherschutz und  
Lebensmittelsicherheit (BVL)**

Dienstsitz Berlin  
 Postfach 11 02 60, 10832 Berlin  
 Tel.: 30-184 440 00 (Zentrale)  
 Fax: 030 184 448 999 9  
 Email: poststelle@bvl.bund.de  
 Web: www.bvl.bund.de

**Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und  
Verbraucherschutz (BMELV)**

Dienstsitz Bonn  
 Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
 Tel.: 0228-995 290  
 Fax: 0228-995 294 262  
 Email: poststelle@bmelv.bund.de  
 Web: www.bmelv.de

**Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte (BfArM)**

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn  
 Tel.: 0228-993 073 0 (Zentrale)  
 Fax: 0228-993 075 207  
 Email: poststelle@bfarm.de  
 Web: www.bfarm.de

**Bundesministerium für Gesundheit (BMG)**

Dienstsitz Bonn  
 Rochusstraße 1, 53123 Bonn  
 Tel.: 0228-999 410  
 Fax: 0228-994 411 921  
 Email: poststelle@bmg.bund.de  
 Web: www.bmg.bund.de

**Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT)**

Aennchenplatz 6, 53173 Bonn  
Tel.: 0228-318 296  
Fax: 0228-318 298  
Email: [bft@bft-online.de](mailto:bft@bft-online.de)  
Web: [www.bft-online.de](http://www.bft-online.de)

---

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

c/o Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße. 1, 30625 Hannover  
Tel: 0511-532 465 5  
Fax: 0511-532 435 5  
Email: [dghm@mh-hannover.de](mailto:dghm@mh-hannover.de)  
Web: [www.dghm.org](http://www.dghm.org)

---

**Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)**

c/o Medizinische Klinik/Infektiologie und Pneumologie  
Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
Tel./Fax: 030-450 536 38  
Email: [administration@dgi-net.de](mailto:administration@dgi-net.de)

---

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

Professor-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte  
St.-Jürgen-Straße 1, 28177 Bremen  
Tel. 0421-497 541 1  
Fax: 0421-497 331 1  
Email: [hans-iko.huppertz@klinikum-bremen-mitte.de](mailto:hans-iko.huppertz@klinikum-bremen-mitte.de)  
Web: [www.dgpi.de](http://www.dgpi.de)

---

**Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. (DVG)**

Friedrichstraße 17, 35392 Gießen  
Tel.: 0641-244 66  
Fax: 0641-253 75  
Email: [info@dvg.net](mailto:info@dvg.net)  
Web: [www.dvg.de](http://www.dvg.de)

---

**Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)**

Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems  
Tel: 038351-70  
Fax: 038351 721 9  
Email: [info@fli.bund.de](mailto:info@fli.bund.de)  
Web: [www.fli.bund.de](http://www.fli.bund.de)

---

**Infektiologie Freiburg (if)**

Medizinische Universitätsklinik  
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin  
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-270 181 9  
Fax: 0761-270 182 0  
Email: [info@if-freiburg.de](mailto:info@if-freiburg.de)  
Web: [www.if-freiburg.de](http://www.if-freiburg.de)

---

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

Campus Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach  
Tel.: 02226-908 916  
Fax: 02226-908 918  
Email: [geschaefsstelle@p-e-g.org](mailto:geschaefsstelle@p-e-g.org)  
Web: [www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)

---

**Robert Koch-Institut (RKI)**

Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030-187 540  
Fax: 030-187 542 328  
Email: [zentrale@rki.de](mailto:zentrale@rki.de)  
Web: [www.rki.de](http://www.rki.de)

---

**Wissenschaftliches Institut der AOK (Wido)**

Kortrijker Straße 1, 53177 Bonn  
Tel.: 0228-843 393  
Fax: 0228-843 144  
Email: [wido@wido.bv.aok.de](mailto:wido@wido.bv.aok.de)  
Web: [www.wido.de](http://www.wido.de)

---

ab 15. Oktober 2008

Rosenthaler Straße 31, 10178 Berlin  
Tel.: 030-346 462 393  
Fax: 030-346 462 144

