

## GENARS\*:

## Aktuelle Resistenzsituation in Deutschland

Huppertz K., Noll I., Wiedemann B. and the GENARS-group

Geschäftsstelle der GENARS-Projektgruppe; Pharmazeutische Mikrobiologie; Universität Bonn; Meckenheimer Allee 168; 53115 Bonn

KMP051

### REVISED ABSTRACT

The increasing resistance of human pathogens against antibiotics worldwide is of great concern. Due to the establishment of the GENARS-project (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) in Germany reports on the current status of antimicrobial resistance are available independent from special studies. In this project in all medical microbiological laboratories participating, every day routine data, measured in a standardised and quality controlled method for MIC-determination are used for continuous resistance surveillance.

Data on antimicrobial resistance are not only for presenting the status quo in Germany, but they are also helpful for reporting of trends and changes in antimicrobial resistance in the GENARS-centres. Between January 2002 and June 2003 in one of the six GENARS hospitals in *Pseudomonas aeruginosa* a continuous increase in resistance against Ciprofloxacin (5.1 % 1st quarter of 2002; 17.9 % 2nd quarter 2003) could be observed. However, comparing the centres participating in GENARS rates and trends on anti-microbial resistance are often different. Therefore, observing all centres together in *Pseudomonas aeruginosa* only a slight increase in antimicrobial resistance against Ciprofloxacin can be detected (10.3 % 1st quarter of 2002; 12.1 % 2nd quarter 2003).

For most common gram-negative and gram-positive pathogens the current status of antimicrobial resistance is presented for the first half of 2003. Deviations from the second half of 2002 are indicated.

With the establishment of the GENARS-project a continuous surveillance of antimicrobial resistance of human pathogens started, which is based on a high quality method and on every day data from the laboratory routine.

### EINLEITUNG

Abgesehen von den Erkenntnissen der Referenzlaboratorien für bestimmte Krankheitserreger und den lokalen, häufig klinikspezifischen Resistenzsituationen beruht die Kenntnis über die aktuelle Resistenzsituation in Deutschland im Wesentlichen auf den Angaben der PEG-Resistenzstudien [1,2] und dem GENARS-Projekt [3,4,5,6]. Während in den PEG-Resistenzstudien in regelmäßigen Zeitabständen von zuvor festgelegten Spezies nur Stichproben erhoben werden, wird durch das GENARS-Projekt eine kontinuierliche Erfassung der Resistenzentwicklung von allen klinischen Isolaten sichergestellt. Die hier vorgestellten Ergebnisse aus dem GENARS-Projekt zeigen die prozentuale Häufigkeit sensibler und resistenter Stämme der häufigsten Spezies für das 1. Halbjahr 2003.

### METHODEN

Gegenwärtig nehmen in Deutschland sechs Medizinisch Mikrobiologischen Institute am GENARS-Projekt teil. Alle Institute bestimmen die Empfindlichkeit bakterieller Erreger durch Ermittlung der minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK). Folgende Systeme werden hierzu eingesetzt: Micronaut® der Firma Merlin (4 Teilnehmer), Vitek2® der Firma BioMérieux (1 Teilnehmer) und eine Eigenentwicklung des Labors (1 Teilnehmer). MHK-Bestimmungen für ca. 60 Antibiotika werden kontinuierlich für alle klinischen Isolate durchgeführt. Das Spektrum der getesteten Antibiotika kann entsprechend den Bedürfnissen je nach Resistenz- oder Marktsituation verändert werden. Die Ergebnisse der MHK-Bestimmung werden zusammen mit dem Identifizierungsergebnis, Einsender (Klinik, klinische Abteilung, Stationstyp), Materialart, Belegdatum, Patientendaten (Patienten-ID, Geburtsdatum, Geschlecht) einmal wöchentlich an die GENARS-Geschäftsstelle nach Bonn übertragen [3].

Nur unvalidierte MHK-Werte werden von GENARS akzeptiert. In der Geschäftsstelle werden die Daten für Auswertungen einer Datenbank zugeführt.

Zum Zweck der Qualitätssicherung werden von jedem Labor regelmäßig Kontrollstämme mitgeführt. Die Daten der Kontrollstammtestungen werden ebenfalls regelmäßig zentral in der Geschäftsstelle ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertungen werden an die Zentren zurückgemeldet und ggf. auf den regelmäßig stattfindenden GENARS-Projektgruppensitzungen diskutiert.

Die hier vorgestellten Ergebnisse resultieren ausschließlich aus dem Datenbestand der GENARS-Datenbank.

\* gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

	<i>E. cloacae</i>			<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>P. mirabilis</i>			<i>P. aeruginosa</i>							
	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]					
Ampicillin	-	R	-	3166	42.0	34.8	+1.7	623	89.1	1.4	-0.3	620	26.6	71.0	-6.6	-	-	-		
Ampicillin/Clavulansäure	-	R	-	1892	20.5	31.1	-5.9	306	11.1	71.6	-5.9	305	2.6	93.6	-5.3	-	-	-		
Piperacillin	530	23.6	63.4	+0.4	3167	25.4	59.4	+0.1	624	15.2	48.1	-1.4	621	6.1	88.6	+0.4	1436	8.9	57.0	-1.3
Piperacillin/Tazobactam	539	17.6	69.4	+2.0	3205	2.0	93.1	+0.1	633	5.1	85.8	-0.6	624	0.5	98.9	+0.5	1468	7.0	63.7	-0.4
Cefalorin	-	R	-	2125	8.9	38.7	-0.8	393	11.7	78.1	-5.7	362	11.6	58.3	-5.0	-	-	-	-	-
Cefamandol	425	44.6	40.1	+7.3	2450	2.8	95.9	+1.1	477	5.9	92.9	-3.5	458	1.3	98.7	-0.3	-	-	-	-
Cefotaxim	539	25.0	70.1	+0.1	3207	0.9	98.6	-0.2	632	2.7	95.9	-2.0	624	0.8	98.4	-0.6	-	-	-	-
Cefotaxim	-	R	-	2128	9.9	81.9	-0.6	393	12.2	82.4	-4.9	365	3.3	93.4	0.0	-	-	-	-	-
Cefotaxim/Pravast	331	38.5	42.0	+5.3	2124	2.6	94.9	-0.3	391	6.4	91.0	-5.5	384	0.8	97.8	-2.2	-	-	-	-
Ceftazidim	544	23.2	71.9	+1.1	3276	0.6	98.6	-0.2	645	2.6	96.4	-4.0	642	0.9	98.9	-0.1	1468	6.3	85.0	+0.2
Cefuroxim	545	55.8	19.8	-0.8	3280	7.3	78.4	-0.6	646	10.1	84.7	-7.0	640	5.9	93.3	-2.3	-	-	-	-
Meropenem	540	0.2	99.6	+0.2	3208	0.0	99.9	0.0	634	0.2	99.7	+0.2	625	0.2	99.8	+0.2	1465	2.6	88.9	+0.8
Ciprofloxacin	545	1.8	82.6	-0.4	3277	10.7	88.6	-0.5	644	2.8	96.0	-0.2	642	3.6	93.8	-0.6	1466	13.9	80.7	+2.3
Moxifloxacin	359	3.9	93.3	0.0	2180	11.9	87.8	-1.5	479	4.4	93.7	+0.8	418	9.6	90.0	-0.2	1117	36.4	47.7	0.0
Gentamicin	546	2.4	96.9	+0.1	3274	4.9	89.0	+0.3	646	2.8	96.0	-0.9	641	8.6	76.9	-2.0	1449	19.3	23.1	+0.3
Doxycyclin	444	14.6	10.1	+4.4	2888	34.9	49.0	0.0	548	19.7	57.5	-3.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Co-trimoxazol	446	4.7	92.2	-1.4	2944	25.5	72.8	-0.1	557	6.6	90.8	-6.3	545	29.7	65.6	-2.9	-	-	-	-
Trimethoprim ****	270	10.0	87.4	+4.6	2014	27.6	72.0	-0.7	367	11.7	86.4	-5.6	346	36.7	53.5	-3.6	-	-	-	-

	<i>S. aureus</i>			<i>S. epidermidis</i>			<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]	n	R [%]	S [%]
Ampicillin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxacillin	3865	16.8	89.2	-0.6	1421	68.8	31.2	-1.1	-	-	-	-
Penicillin G	3887	73.4	26.6	0.0	1422	87.3	12.7	+0.6	-	-	-	-
Meropenem	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ciprofloxacin	3170	17.3	81.5	+2.3	1231	59.2	32.3	-2.5	1157	31.9	49.8	+9.0
Moxifloxacin	3001	11.5	85.3	+0.4	909	17.2	81.6	-0.1	978	33.9	64.7	+5.0
Gentamicin	3871	6.6	88.9	+0.4	1421	43.9	53.1	-3.2	-	-	-	-
Erythromycin	3152	21.2	78.1	+2.6	1139	65.5	34.2	-4.0	828	56.0	19.7	+8.0
Doxycyclin	3070	2.4	92.8	-0.1	981	10.8	82.9	+1.6	1126	65.5	24.7	+7.4
Clindamycin	3868	9.5	90.1	-0.1	1420	41.6	57.5	-3.8	-	-	-	-
Co-trimoxazol	3071	1.0	98.0	+0.1	982	27.4	52.1	-2.2	1122	14.3	83.9	+12.0
Fosfomycin ***	3124	1.1	98.9	-0.6	1127	15.8	84.2	-7.2	263	27.8	72.2	+5.1
Linezolid *	3069	0.0	100.0	0.0	980	0.0	100.0	0.0	889	0.0	100.0	0.0
Quinolone/Carbapenem **	3839	0.1	96.7	-0.4	1366	0.3	99.4	0.0	-	-	-	-
Rifampicin	3833	0.4	99.5	-0.6	1370	4.8	95.0	-0.4	990	27.5	41.8	-3.7
Mupirocin ****	2276	1.1	98.9	-0.5	628	10.4	89.6	-0.7	-	-	-	-
Tellithromycin **	3059	9.5	90.0	-0.7	974	41.6	58.2	-5.1	1117	19.4	65.7	+8.8
Vancomycin	3869	0.0	100.0	-0.1	1419	0.0	100.0	0.0	1420	0.0	99.9	-0.2

Tab. 1 Prozentuale Häufigkeit sensibler (S) und resistenter (R) gramnegativer (Tab. 1a) und grampositiver (Tab. 1b) Stämme im ersten Halbjahr 2003.

ΔR Veränderungen der Resistenz gegenüber dem 2. Halbjahr 2002  
n Zahl der getesteten Stämme  
R natürlich resistenter oder resistenter bis intermediär  
x nach DIN werden Oxacillin resistente Staphylokokken unabhängig von dem Testergebnis gegenüber Cephalosporinen als resistent bewertet  
+ nach DIN ist für Staphylokokken bei Ampicillin das Testergebnis von Penicillin G zu übernehmen  
\* Grenzwert nach Beschluss der GENARS-Projektgruppe  
\*\* Grenzwert nach NCCLS [7]  
\*\*\* Grenzwert nach SFM [8]  
\*\*\*\* Grenzwert entsprechend des Erfahrungswertes der Arbeitsgruppe „Resistenz“ der PEG

### ERGEBNISSE

Für die häufigsten klinischen Erreger sind in den Tabellen 1a und 1b für das erste Halbjahr 2003 die prozentualen Häufigkeiten sensibler und resistenter Stämme angegeben. In diese Tabellen sind die Auswertungen aller sechs am GENARS-Projekt teilnehmenden Kliniken eingegangen. Die Abweichungen (ΔR) zum Vergleichszeitraum (2. Halbjahr 2002) sind überwiegend marginal. Daraus lässt sich eine zur Zeit relativ konstante Resistenzsituation für die GENARS-Teilnehmer ableiten. Im Vergleich zur der Resistenzstudie 2001 der PEG sind jedoch vereinzelt stärkerer Abweichungen festzustellen. So liegen z.B. die Prozentsätze Trimethoprim resistenter Stämme von *E. cloacae* (16,2 %), *E. coli* (34,2 %) und *K. pneumoniae* (19,8 %) deutlich über denen des GENARS-Projektes. Auch die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin (CIP) liegt bei *E. cloacae* mit 1,8 % deutlich unter den von der PEG Arbeitsgruppe „Resistenz“ gefundenen Wert von 7,7 %. Abgesehen von ein paar wenigen Ausnahmen, so ist auch im Allgemeinen festzuhalten, dass der Anteil resistenter Stämme aus dem GENARS-Projekt in den meisten Fällen mehr oder weniger deutlich unter den von der PEG vorgestellten Zahlen liegt.

Die Resistenz von *Staphylococcus aureus* gegenüber Oxacillin (MRSA) wird auf dem Poster KMP050, „MRSA in Deutschland“ separat abgehandelt.

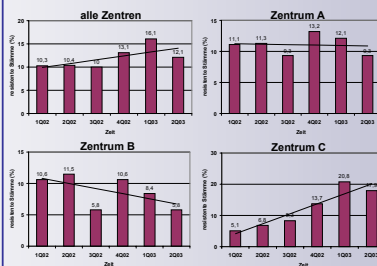


Abb. 1 Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin seit Anfang 2002

Eindeutige zu- oder abnehmende Trends in der Resistenzentwicklung einzelner Spezies, die für alle GENARS-Zentren gleichermaßen zutreffen, konnten - nicht zuletzt auch wegen des relativ kurzen Beobachtungszeitraums - bislang nicht erkannt werden.

Auf der Ebene einzelner Zentren lassen sich hingegen durchaus einzelne Trends aufzeigen. In der Abb. 1 ist die Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* gegenüber CIP ab dem 1. Quartal 2002 aufgetragen. Während im Zentrum C eine kontinuierliche Zunahme dieser Resistenz erkennbar ist, nimmt im Zentrum B die Empfindlichkeit dieses Erregers gegenüber CIP zu. Ein weiteres Zentrum (Zentrum A) hält über den Beobachtungszeitraum eine vergleichsweise konstante Resistenzrate. Für alle sechs GENARS-Zentren zusammen (alle Zentren) ergibt sich dann ein wenig stabiler, leicht ansteigender Trend einer zunehmenden Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* gegenüber CIP.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die in den Tabellen 1a und 1b vorgestellten Zahlen geben für die häufigsten Erreger die gegenwärtige (1. Halbjahr 2003) Resistenzsituation in den sechs GENARS-Kliniken an. Im Vergleich zum 2. Halbjahr 2002 sind keine wesentlichen Veränderungen feststellbar. Eindeutige allgemeine Trends der Resistenzentwicklung konnten im Zeitraum zwischen dem 1. Quartal 2002 und dem 2. Quartal 2003 nicht festgestellt werden. Lokal, auf der Ebene einzelner Kliniken hingegen konnte im Einzelfall durchaus eine zu- bzw. abnehmende Empfindlichkeit einzelner Erreger innerhalb dieses Zeitraums nachgewiesen werden.

### LITERATUR

- Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemotherapie Journal* 2000;2:51-86.
- Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus T A. PEG-Resistenzstudie 2001. Bonn: Antifibiotisches Intelligente Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, 2003.
- Huppertz K, Wiedemann B. GENARS-Projekt etabliert. *Chemotherapie Journal* 2000;9:200-12.
- Huppertz K, Wiedemann B. und die GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik - 1. Halbjahr 2001. *Chemotherapie Journal* 2002;11:102-4.
- Huppertz K, Wiedemann B. und die GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik - 2. Halbjahr 2001. *Chemotherapie Journal* 2002;11:148-50.
- Huppertz K, Wiedemann B. und die GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik - 1. Halbjahr 2002. *Chemotherapie Journal* 2002;11:174-7.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS document M100-S12, 2002.
- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Communiqué. *Stament. Pathologie et Biologie* 46, I-XVI; 1998.