

German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance

Huppertz K.¹, Beer J.², Noll I.¹, Pfister W.³, Pietzcker T.⁴, Schubert S.⁵, Wichelhaus T.A.⁶, Ziesing S.⁷ und Wiedemann B.¹
 Geschäftsstelle der GENARS-Projektgruppe; Pharmazeutische Mikrobiologie; Universität Bonn; Meckenheimer Allee 168; 53115 Bonn

* gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

REVISED ABSTRACT

Diese GENARS-Resistenzstatistik (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) gibt für den Jahreszeitraum Juli 2003 bis Juni 2004 die aktuelle Resistenzsituation der häufigsten, klinisch relevanten grampositiven und gramnegativen Erreger in Universitätskliniken, die an GENARS teilnehmen, wieder. Die MHK-Werte folgender Spezies wurden für 23 Antibiotika für gramnegative Bakterien, 21 für Staphylokokken, 11 für Nonfermenter und 15 für Enterokokken unter Berücksichtigung der relevanten Klassen ausgewertet: *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis* und *E. faecium*. Für die Auswertungen wurden ausschließlich Erstisolate aus sechs teilnehmenden GENARS-Kliniken herangezogen. Die Bewertung in resistent, intermediär empfindlich und sensibel erfolgte anhand aktueller DIN-Grenzwerte. Nur bei solchen Antibiotika, für die keine DIN-Grenzwerte benannt sind, wurden Grenzwerte anderer Richtlinien benutzt. Alle Laboratorien sind verpflichtet zur Qualitätssicherung Kontrollstäme in regelmäßigen Abständen zu testen.

Im Einzelnen werden für den Untersuchungszeitraum folgende Resistenzraten beobachtet. Die Rate der Oxacillin resistenten *Staphylococcus aureus* Stämme (MRSA) ist für die GENARS-Kliniken mit 10,7 % (n=8213) anzugeben. Der prozentuale Anteil Vancomycin resistenter Enterokokkenstämme beträgt bei *E. faecalis* 0,2 % (n=2599) und bei *E. faecium* 2,2 % (n=927). Die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin bei *E. coli* beträgt 13,0 % (n=6338) und bleibt daher hinter den Angaben anderer Berichte zurück. Bei *P. aeruginosa* sind 15,8 % (n=3093) der Stämme resistent gegenüber Ciprofloxacin und 5,8 % (n=3093) resistent gegenüber Ceftazidim. Linezolid resistente Stämme wurden nicht beobachtet. Neben diesen zur Zeit besonders wichtigen Resistenzraten, werden für alle genannten Spezies und Antibiotika die Zahl sensibler, resistenter und intermediärer Stämme angegeben.

EINLEITUNG

Mit dem Ziel in Deutschland ein flächendeckendes resistenzepidemiologisches Netzwerk hoher Qualität aufzubauen, wurde das GENARS-Projekt gegründet. Gegenwärtig nehmen sechs Universitätskliniken in Deutschland an dem Projekt teil [2, 3]. Dieses Poster informiert über die aktuelle Resistenzsituation (Juli 2003 bis Juni 2004).

METHODEN

Alle an GENARS teilnehmenden Institute bestimmen die Empfindlichkeit bakterieller Erreger durch Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Folgende Systeme werden hierzu eingesetzt: Micronaut® der Firma Merlin (4 Teilnehmer), Vitek2® der Firma BioMérieux (1 Teilnehmer) und ein manuelles Verfahren gemäß DIN (Entwurf) 58940-8 (1 Teilnehmer). In der Laborroutine werden pro Isolat MHK-Bestimmungen für ca. 25 Antibiotika kontinuierlich für alle klinischen Isolate durchgeführt. Die unvalidierten Ergebnisse eines jeden Labors werden für Auswertungen einer zentralen Datenbank zugeführt. Durch die für alle Teilnehmer verbindliche Testung einer bestimmten Anzahl von Kontrollstämmen in regelmäßigen Abständen wird ein hohes Qualitätsniveau erzielt.

Für die Bewertung der Isolate in "resistent", "intermediär empfindlich" und "sensibel" werden aktuelle DIN-Grenzwerte [1] herangezogen. Nur bei solchen Antibiotika, für die keine DIN-Grenzwerte benannt sind, wurden Grenzwerte anderer Richtlinien benutzt. Ausschließlich das jeweils erste Isolat eines Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums (Erstisolat) ging in die gezeigten Auswertungen ein.

ERGEBNISSE

Die Resistenzsituation in den GENARS-Kliniken hat sich im Vergleich zu früheren Auswertungen [2, 3] nur geringfügig verändert. Die Resistenz von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin ist mit 13,0 % anzugeben (Tab. 1a). Dieser Wert ist deutlich niedriger, als in anderen Studien für Deutschland berichtet wird [4, 5]. Bei *P. aeruginosa* beträgt die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin 15,8 % und gegenüber Ceftazidim 5,8 % (Tab. 1b). Erstmals gezeigt werden Daten für *Citrobacter freundii*, *Morganella morgani*, *Proteus vulgaris*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Staphylococcus haemolyticus* (Tab. 1a - c). Bei *S. maltophilia* fällt im Vergleich zu fast allen anderen Substanzen mit nur 3,7 % resistenter Stämme eine scheinbar relativ hohe Empfindlichkeit gegenüber Doxycyclin auf (Tab. 1b). Bedingt durch die verwendeten DIN-Grenzwerte für Doxycyclin, die die natürliche Population dieser Spezies schneiden, entfallen jedoch mehr als 50 % der Stämme aus der natürlichen Population auf den intermediär empfindlichen Bereich. Die Resistenz gegenüber den Chinolonen bei *S. maltophilia* (Tab. 1b) liegt bereits um 3 % - 12 % über den Werten der letzten Studie der PEG von 2001 [4].

Von besonderem klinischen Interesse gilt die Resistenz von *S. aureus* gegenüber Oxacillin (MRSA). Die Rate Oxacillin resistenter Stämme bleibt in den GENARS-Kliniken jedoch mit 10,7 % (Tab. 1c) weit hinter den Werten, die in der multizentrischen Studie der PEG von 2001 [4] angegeben werden zurück. Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) werden zwar in GENARS-Kliniken gefunden, die Resistenzraten sind jedoch mit 0,2 % für *E. faecalis* und 2,2 % für *E. faecium* (Tab. 1c) vergleichsweise gering und entsprechen mit Ausnahme von Italien und dem United Kingdom der Situation in den meisten europäischen Ländern in 2001 [6]. Linezolid resistente Stämme wurden bei grampositiven Spezies nicht beobachtet.

ZUSAMMENFASSUNG

- ▶ Erstmals werden GENARS-Daten für *C. freundii*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *S. maltophilia* und *S. haemolyticus* gezeigt.
- ▶ In GENARS-Kliniken ist der Prozentsatz Chinolon resistenter Stämme von *E. coli* mit 13 % vergleichsweise niedrig.
- ▶ Mit 10,7 % liegt die Rate der Oxacillin resistenten Stämme von *S. aureus* (MRSA) in GENARS-Kliniken weit hinter den Angaben anderer Studien zurück.
- ▶ Die Zahl der Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) ist mit 0,2 % für *E. faecalis* und 2,2 % für *E. faecium* verhältnismäßig gering.
- ▶ Linezolid resistente Stämme wurden nicht gefunden.

Tab. 1a	<i>E. coli</i> (n = 3727 - 6338)		<i>E. cloacae</i> (n = 616 - 1145)		<i>C. freundii</i> (n = 232 - 422)		<i>K. pneumoniae</i> (n = 771 - 1497)		<i>M. morgani</i> (n = 201 - 334)	
	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]
Ampicillin	43,1	35,7	R	-	R	-	R	-	R	-
Ampicillin/Sulbactam	24,0	59,9	R	-	36,5	49,9	20,9	60,0	R	-
Amoxicillin/Clavulansäure	21,7	33,2	R	-	R	-	R	-	14,5	63,2
Piperacillin	25,1	58,2	23,2	65,3	27,7	60,0	20,6	47,7	15,1	73,1
Piperacillin/Tazobactam	2,6	93,3	15,0	70,0	14,3	68,3	7,1	80,7	2,7	92,7
Cefador	11,2	36,2	R	-	R	-	15,0	68,3	R	-
Cefaxim	3,6	95,2	40,7	46,1	33,1	55,2	8,3	90,7	R	-
Cefotaxim	1,4	97,7	26,2	70,4	24,2	68,1	5,4	91,1	6,6	84,0
Cefotaxim	7,5	81,6	R	-	R	-	12,3	78,3	R	-
Cefepidim/Clavulansäure	2,2	95,9	45,8	23,2	32,3	31,5	2,7	95,6	R	-
Cefepidim/Proxetil	3,6	93,4	35,2	43,9	26,7	26,7	9,6	87,5	R	-
Ceftazidim	0,9	98,0	23,4	72,3	27,8	68,3	8,2	92,0	5,1	84,7
Cefuroxim	8,3	77,3	54,4	17,2	36,7	56,9	16,6	76,8	R	-
Meropenem	0,0	99,9	0,1	99,9	0,2	99,5	0,0	99,9	0,0	100,0
Ciprofloxacin	13,0	86,4	2,0	96,7	11,9	85,7	4,1	93,3	4,8	94,0
Gatifloxacin	13,1	96,4	1,3	96,6	13,2	83,9	3,2	95,1	6,0	94,0
Levofloxacin	13,1	86,9	1,8	98,2	13,3	86,7	3,1	96,9	4,5	95,5
Moxifloxacin	14,5	85,1	3,0	94,8	17,7	80,0	3,5	93,4	7,3	92,3
Amikacin	0,3	94,9	0,7	96,6	0,3	95,5	2,4	95,2	0,7	96,0
Gentamicin	4,8	89,0	1,5	96,4	9,0	87,4	4,7	91,9	4,2	85,9
Tobramycin	3,5	80,2	1,6	89,1	8,4	78,1	4,9	85,4	1,8	88,5
Doxycyclin	36,0	49,5	8,2	9,5	20,1	25,4	21,9	53,0	33,5	21,5
Co-trimoxazol	25,3	70,7	3,3	95,2	13,8	85,7	11,5	85,2	12,9	85,9

Tab. 1b	<i>P. mirabilis</i> (n = 662 - 1320)		<i>P. vulgaris</i> (n = 125 - 264)		<i>P. aeruginosa</i> (n = 2065 - 3098)		<i>S. maltophilia</i> (n = 369 - 383)	
	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]
Ampicillin	23,2	68,1	R	-	R	-	R	-
Ampicillin/Sulbactam	3,9	85,1	3,2	44,4	R	-	R	-
Amoxicillin/Clavulansäure	5,4	76,7	13,6	33,6	R	-	R	-
Piperacillin	6,6	86,7	8,1	88,4	7,8	59,4	R	-
Piperacillin/Tazobactam	0,3	98,9	0,0	99,2	6,5	65,6	R	-
Cefador	13,5	47,6	R	-	R	-	R	-
Cefaxim	1,1	98,2	3,7	94,5	R	-	R	-
Cefotaxim	1,0	98,6	3,1	94,6	R	-	R	-
Cefaxim	2,8	91,8	3,2	89,5	R	-	R	-
Cefepidim/Clavulansäure	1,7	97,8	5,9	92,8	R	-	R	-
Cefepidim/Proxetil	2,5	96,6	11,7	78,6	R	-	R	-
Ceftazidim	0,3	99,1	0,4	98,5	5,8	85,4	52,1	26,7
Cefuroxim	6,4	92,8	R	-	R	-	R	-
Meropenem	0,0	99,8	0,0	100,0	2,8	86,8	R	-
Ciprofloxacin	5,0	90,9	1,1	97,7	15,8	77,9	43,3	22,5
Gatifloxacin	7,5	88,4	1,2	97,0	22,9	63,1	15,2	70,7
Levofloxacin	3,4	96,6	1,1	98,9	23,1	76,9	16,7	83,3
Moxifloxacin	12,6	86,3	2,5	95,0	40,0	42,1	10,8	79,9
Amikacin	0,9	90,6	0,4	95,6	7,8	67,5	R	-
Gentamicin	8,4	78,9	1,5	87,9	18,1	28,8	R	-
Tobramycin	4,8	77,1	1,9	85,2	9,5	75,7	R	-
Doxycyclin	R	-	R	-	R	-	3,7	43,9
Co-trimoxazol	26,4	67,5	6,8	90,2	R	-	6,5	79,3

Tab. 1c	<i>S. aureus</i> (n = 3967 - 8243)		<i>S. epidermidis</i> (n = 1256 - 3203)		<i>S. haemolyticus</i> (n = 197 - 432)		<i>E. faecalis</i> (n = 488 - 2602)		<i>E. faecium</i> (n = 241 - 931)	
	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]	R [%]	S [%]
Ampicillin	+	+	+	+	+	+	0,7	93,8	R	-
Oxacillin	10,7	89,3	70,0	30,0	80,3	19,7	R	-	R	-
Penicillin G	73,0	27,0	88,4	11,6	86,3	13,7	R	-	R	-
Meropenem	x	x	x	x	x	x	8,9	33,4	R	-
Ciprofloxacin	17,6	89,9	R	-	R	-	33,3	44,4	R	-
Gatifloxacin	12,5	84,2	10,3	67,0	27,4	27,9	36,8	62,4	R	-
Levofloxacin	17,3	82,6	R	-	R	-	34,8	65,2	R	-
Moxifloxacin	13,2	83,5	16,6	57,8	26,2	36,4	33,6	65,5	R	-
Gentamicin	5,1	89,6	45,4	49,7	R	-	35,7	64,3	R	-
Kanamycin	8,6	91,1	55,9	41,3	R	-	R	-	R	-
Tobramycin	7,0	83,5	46,1	38,4	36,8	25,9	R	-	R	-
Erythromycin	21,0	78,6	R	-	R	-	R	-	R	-
Doxycyclin	2,4	93,2	8,4	85,5	10,8	87,2	R	-	18,3	74,8
Clindamycin	10,4	89,3	42,8	56,1	40,4	58,5	R	-	R	-
Co-trimoxazol	0,7	98,9	25,2	55,9	15,0	74,8	12,5	81,1	10,3	81,1
Fosfomycin	1,3	98,7	22,2	77,8	R	-	15,0	85,0	R	-
Linezolid	0,0	99,6	0,0	99,7	0,0	99,7	0,0	99,0	0,0	99,4
Quinupristin/Dalfopristin	0,1	97,0	0,3	99,3	1,0	98,3	R	-	8,5	80,0
Rifampicin	0,4	99,5	4,8	95,1	3,8	95,4	27,0	43,3	R	-
Mupirocin	0,7	99,3	16,5	83,5	3,6	96,4	R	-	2,5	97,5
Tellithromycin	10,8	89,0	42,1	57,4	37,8	61,4	20,4	66,4	34,5	31,2
Tetraposin	0,0	100,0	0,2	97,6	1,2	97,5	0,2	98,8	0,9	98,7
Vancomycin	0,0	100,0	0,1	99,9	0,2	99,8	0,2	99,7	2,2	97,3

Tab. 1a - c Häufigkeiten sensibler (S [%]) und resistenter (R [%]) gramnegativer (Tab. 1a und 1b) und grampositiver (Tab. 1c) Stämme in Prozent

n = Zahl der getesteten Stämme
 R = natürlich resistent oder resistent bei intermediär empfindlich
 + = nach DIN ist bei Staphylokokken für Ampicillin das Testergebnis von Penicillin zu übernehmen
 x = nach DIN werden Oxacillin resistente Staphylokokken unabhängig von dem Testergebnis gegenüber Cephalosporinen und Carbapenemen als resistent bewertet

LITERATUR

- 1 Deutsches Institut für Normung e. V. Medizinische Mikrobiologie – Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika - Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmkonzentration - MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen; DIN 58940-4, Bbl.1 Berlin: Beuth Verlag, 2004
- 2 Huppertz K, Wiedemann B. GENARS-Projekt etabliert. Chemotherapie Journal 2000; 9:200-12
- 3 Huppertz K, Wiedemann B. und die GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik - 1. Halbjahr 2002. Chemotherapie Journal 2002;11:174-7
- 4 Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus T A. PEG-Resistenzstudie 2001. Bonn: Antifungives Intelligenz Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, 2003.
- 5 EARSS-Datenbank auf der Homepage von EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) www.earss.rivm.nl; updated September 2004
- 6 Goossens H, et al., European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 51, Suppl. S3, iii5-iii12

PROJEKTGRUPPE

- 1 Geschäftsstelle: Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn
- 2 Institut für Med. Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie der Universität Leipzig
- 3 Institut für Med. Mikrobiologie der Universität Jena
- 4 Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Universität Ulm
- 5 Institut für Med. Mikrobiologie und Virologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein; - Campus Kiel
- 6 Institut für Med. Mikrobiologie der Universität Frankfurt/Main
- 7 Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Med. Hochschule Hannover