

Resistenzentwicklung in GENARS*-Kliniken

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

ABSTRACT

Seit Ende 2001 sind sechs Medizinisch Mikrobiologische Institute an Universitätskliniken in das GENARS-Projekt (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance) eingebunden. Diese Institute übersenden regelmäßig resistenzepidemiologische Daten der Laborroutine an die GENARS-Geschäftsstelle nach Bonn. Hier werden sie einer Datenbank zugeführt und ausgewertet, um Trends in der Resistenzentwicklung klinisch relevanter Erreger in deutschen Kliniken schnell zu erkennen. Die MHK-Werte folgender Spezies wurden ausgewertet, weil für diese besonders hohe Zahlen vorliegen und eine Beurteilung statistischen Kriterien genügt: *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* (Ciprofloxacin, Gentamicin, Ampicillin, Piperacillin und Cefotaxim), *P. aeruginosa* (Ciprofloxacin, Impipenem, Ceftazidim, Gentamicin und Piperacillin) und *S. aureus* (Penicillin, Oxacillin, Erythromycin, Doxycyclin und Linezolid). Nur Erstisolate aus fünf GENARS Kliniken wurden in die Auswertung einbezogen. Bei den meisten Antibiotika-Spezies Paaren konnten keine interessanten Veränderungen in der Resistenzrate gefunden werden. Einige zeigten aber signifikante Änderungen: Bei *E. coli* ist gegenüber Ciprofloxacin eine signifikante Zunahme resistenter Stämme festzustellen. Betrag der Prozentsatz resistenter Stämme im Mittel im 1. Halbjahr (HJ) 2002 noch 9,6 %, so erreicht er im 1. HJ 2004 bereits 13,8 %. Dieser Trend ist mit einer Ausnahme in allen Kliniken, wenn auch nicht immer signifikant, so doch erkennbar. Die Daten eines Labors zeigen eine gegenläufige Entwicklung. Ähnlich verhält es sich bei *P. aeruginosa* und der Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin. Hier betrug im 1. HJ 2002 der Anteil resistenter Stämme noch 11,5 %, der bis zum 1. HJ 2004 auf 18,8 % angewachsen ist. Bei *S. aureus* findet sich im Mittel eine signifikante Zunahme Oxacillin resistenter Stämme (MRSA). Bei dieser Spezies nahm die Resistenz gegenüber Oxacillin von 9,0 % im 1. HJ 2002 auf 11,6 % zu. Dies, obwohl in 2 Kliniken ein deutlicher abnehmender Trend erkennbar ist. Das Resistenzniveau und die Resistenzentwicklung in den einzelnen Kliniken kann jedoch bei allen drei Spezies von Klinik zu Klinik erheblich variieren.

EINLEITUNG

Die Resistenz humanpathogener Mikroorganismen gegenüber antimikrobiellen Chemotherapeutika hat in den vergangenen 15 Jahren weltweit deutlich zugenommen. Vor dem Hintergrund, dass nur noch wenige neue Antibiotika Marktreife erlangen und zum Wohle des Patienten möglichst viele therapeutische Optionen gegen bakterielle Infektionen erhalten bleiben sollten, gilt der Beobachtung der Resistenzentwicklung ein besonderes Interesse.

Mit Ausnahme des Instituts für Med. Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie der Universität Leipzig, das erst zum 2. HJ 2002 in das GENARS-Projekt [1] integriert wurde, liegen seit Ende 2001 bis in die Gegenwart von allen GENARS-Kliniken lückenlose, resistenzepidemiologische Daten vor. Damit können gegenwärtig 2,5 Jahre der Resistenzentwicklung in GENARS-Kliniken überschaut werden. In dieser Arbeit werden für ausgesuchte Spezies und Antibiotika die Resistenzentwicklungen in Halbjahresabständen aufgezeigt.

METHODEN

Alle an GENARS teilnehmenden 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 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 von 12 festgelegten Kontrollstämmen in regelmäßigen Abständen wird ein hohes Qualitätsniveau erzielt.

Für die Bewertung der Isolate in "resistent", "intermediär empfindlich" und "sensibel" werden aktuelle DIN-Grenzwerte herangezogen [2]. 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 ging in die gezeigten Auswertungen ein. Die Ergebnisse wurden mit dem Chi²-Test statistisch abgesichert.

Aus methodischen Gründen wurden nur Daten von fünf GENARS-Kliniken ausgewertet.

ERGEBNISSE

Die Tabelle 1 gibt die Resistenzentwicklung ausgesuchter Spezies gegenüber ausgesuchten Antibiotika für den Zeitraum 1. HJ 2002 bis 1. HJ 2004 wieder. Für die meisten der Spezies/Antibiotika-kombinationen konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine signifikanten Resistenzveränderungen festgestellt werden. Auffällig ist jedoch eine zunehmende Resistenz von *E. coli* und *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin (CIP) und von *S. aureus* gegenüber Oxacillin (in Tab. 1 gelb hinterlegt).

Spezies	Antibiotikum	1. HJ 02		2. HJ 02		1. HJ 03		2. HJ 03		1. HJ 04	
		n	% R	n	% R	n	% R	n	% R	n	% R
<i>E. coli</i>	Ampicillin	2287	43,9	2472	40,9	3099	42,9	3186	42,7	3068	44,5
	Cefotaxim	2288	1,0	2955	1,1	3154	1,0	3181	1,3	3066	1,6
	Piperacillin	2285	26,2	2475	25,8	3101	26,1	3184	24,7	3069	26,0
	Ciprofloxacin	2287	9,6	3037	11,5	3229	11,9	3255	12,8	3140	13,8
<i>E. cloacae</i>	Gentamicin	2279	4,5	3078	4,8	3225	5,2	3260	4,8	3137	5,1
	Ampicillin	335	95,4	514	88,5	498	83,0	634	81,2	498	77,9
	Cefotaxim	342	29,9	628	24,7	506	26,5	634	24,0	498	29,5
	Piperacillin	338	25,1	518	21,4	498	24,8	634	21,5	500	25,8
<i>P. mirabilis</i>	Ciprofloxacin	346	2,0	617	1,3	512	1,8	638	2,0	502	1,8
	Gentamicin	347	4,3	618	1,5	513	1,9	639	1,6	502	1,6
	Ampicillin	372	28,0	491	32,2	611	28,2	666	26,7	645	30,2
	Cefotaxim	375	0,8	624	1,3	614	1,1	668	0,9	647	1,1
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin	371	7,8	489	5,7	611	6,5	667	7,5	646	5,4
	Ciprofloxacin	385	2,5	646	4,0	623	3,8	678	3,7	658	6,2
	Gentamicin	384	7,8	645	10,1	632	8,9	676	8,6	656	8,5
	Cefotaxim	1143	9,0	1777	6,2	1629	6,8	1810	6,0	1615	7,2
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin	1143	11,5	1775	10,9	1608	14,9	1809	14,4	1616	18,8
	Impipenem	868	23,1	1736	20,0	1603	16,9	1799	16,2	1609	22,0
	Gentamicin	1143	25,9	1775	21,0	1610	23,2	1811	20,4	1618	21,6
	Piperacillin	1134	10,6	1432	10,1	1580	9,7	1810	8,6	1614	8,2
<i>S. aureus</i>	Penicillin	3030	75,0	3786	72,9	3955	73,1	4335	72,9	4272	73,3
	Oxacillin	3010	9,0	3793	10,0	3952	10,8	4319	10,9	4265	11,6
	Erythromycin	3058	19,2	3210	16,6	3161	21,2	3484	21,8	3397	21,8
	Doxycyclin	2282	4,3	3268	2,2	3165	2,5	3607	2,2	3554	2,5
<i>S. aureus</i>	Linezolid	1931	0,0	2861	0,0	3165	0,0	3607	0,0	3893	0,0

Tab. 1 Resistenzentwicklung ausgesuchter Spezies und Antibiotika für den Zeitraum 1. Halbjahr (HJ) 2002 bis 1. Halbjahr 2004. Auffällige Veränderungen sind gelb hinterlegt. n = Zahl der Isolate; % R = Prozentsatz resistenter Stämme

Die Entwicklung der Resistenz von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin ist in Abb. 1a graphisch dargestellt. Dieser Trend findet sich mehr oder weniger ausgeprägt auch in den einzelnen Kliniken wieder. In Klinik A ist bei CIP die Resistenzzunahme allerdings erheblich (Abb. 1b). Demgegenüber bleibt die Situation in Klinik D nahezu unverändert (Abb. 1c).

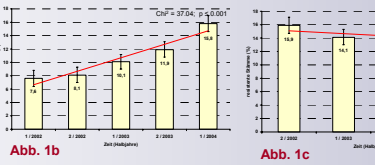
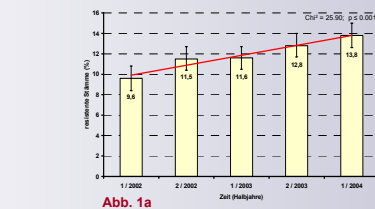


Abb. 1a-c Resistenzentwicklung von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin für alle GENARS-Kliniken (1a), für Klinik A (1b) und für Klinik D (1c)

Die Betrachtung aller GENARS-Kliniken zusammen zeigt auch bei *P. aeruginosa* einen deutlichen zunehmenden Trend der Resistenz gegenüber CIP (Abb. 2a). Wie die Abb. 2b am Beispiel der Klinik E zeigt, muss dieses Bild jedoch nicht zwangsläufig auf jede einzelne Klinik zutreffen.

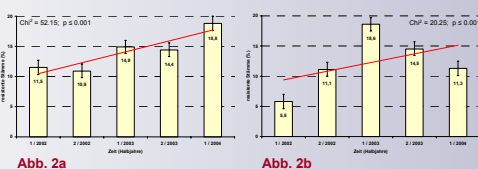


Abb. 2a-b Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin für alle GENARS-Kliniken (2a) und für Klinik E (2b)

Ebenfalls statistisch signifikant ist die Zunahme der Resistenz von *S. aureus* gegenüber Oxacillin (Abb. 3a). Sie erreicht im 1. HJ 2004 einen Wert von 11,6 %, der im Vergleich zu den 20,7 %, die in der multizentrischen Studie der PEG von 2001 [2] ermittelt wurden, sehr gering erscheint. Obwohl bei *S. aureus* und Oxacillin ein allgemein zunehmender Trend in der Resistenzentwicklung zu verzeichnen ist, kann in einzelnen Kliniken auch eine gegenläufige Entwicklung eintreten (Abb. 3b).

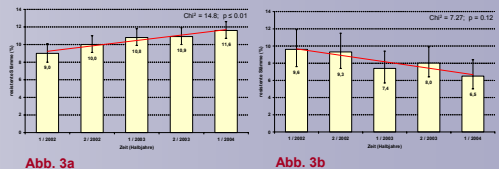


Abb. 3a-b Resistenzentwicklung von *S. aureus* gegenüber Oxacillin für alle GENARS-Kliniken (3a) und für Klinik A (3b)

Nicht nur die Resistenzentwicklung, sondern auch das Resistenzniveau kann je nach Situation, Patientenkollektiv und ausgeübten Selektionsdruck von Klinik zu Klinik erheblich variieren. Dies verdeutlicht die Abb. 4 in der für *P. aeruginosa* und CIP für fünf GENARS-Kliniken vergleichend die Resistenzsituationen für das 1. HJ 2002 und das 1. HJ 2004 gegenübergestellt wurden. Erkennbar ist neben der Zunahme der Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber CIP in den Kliniken B, D und E, auch eine Abnahme der Resistenz in Klinik A und eine nahezu unveränderte Situation in Klinik C. Das Resistenzniveau der Klinik D weicht für das 1. HJ 2004 erheblich von dem Niveau der übrigen Kliniken ab.

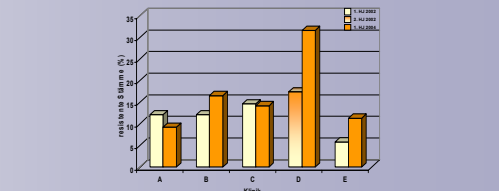


Abb. 4 Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin in den Halbjahren 1/2002 und 1/2004 in den verschiedenen GENARS-Kliniken (A – E). Bedingt durch die Integration der Klinik D in das GENARS-Projekt während des 1. HJ 2002, werden für diese Klinik nur Zahlen ab dem 2. HJ 2002 gezeigt.

ZUSAMMENFASSUNG

- Für den Zeitraum 1. HJ 2002 bis 1. HJ 2004 konnten in den GENARS-Kliniken für die meisten ausgewählten Spezies/Antibiotikakombinationen keine nennenswerten Resistenzveränderungen festgestellt werden.
- Statistisch höchst signifikant ($p \leq 0.001$) ist die zunehmende Resistenz von *E. coli* und *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin und hoch signifikant ($p \leq 0.01$) die von *S. aureus* gegenüber Oxacillin.
- Die Resistenzentwicklung in einzelnen Kliniken kann zum Teil erheblich von einem allgemeinen Trend abweichen.
- Einzelne Kliniken können sich in Ihrem Resistenzniveau erheblich voneinander unterscheiden.

LITERATUR

- Huppertz K, Wiedemann B. GENARS-Projekt etabliert. Chemotherapie Journal 2000;9:200-12
- Deutsches Institut für Normung e. V. Medizinische Mikrobiologie – Empfindlichkeitsprüfung von mikrobiellen Krankheitsregenern gegen Chemotherapeutika - Teil 4: Bewertungsstufen für die minimale Hemmstoffkonzentration - MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen; DIN 58940-4, Bbl.1 Berlin: Beuth Verlag, 2004
- Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus T.A. PEG-Resistenzstudie 2001. Bonn: Antifectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, 2003.

PROJEKTGRUPPE

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