

# GENARS-Projekt etabliert

Klaus Huppertz und Bernd Wiedemann, Bonn

Durch das Engagement der wissenschaftlichen Gesellschaften wurde es möglich, das Projekt zur Erfassung der Epidemiologie Antibiotika-resistenter Krankheitserreger zu etablieren.

Am 5. Juli 1996 haben die deutschen Gesellschaften, die sich mit Infektionskrankheiten beschäftigen – die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) und die Vereinigung für allgemeine und angewandte Mikrobiologie e.V. (VAAM) –, ein Memorandum mit dem Titel „Aufklärungs- und Forschungsinitiative Antibiotikaresistenz“ veröffentlicht. Solch ein Memorandum war erforderlich geworden, da die zunehmende Resistenz bakterieller Erreger gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen ein weltweites Phänomen darstellt, das mit großer Besorgnis verfolgt wird [1–4]. Gleichzeitig haben diese Gesellschaften die Presse nach Bonn ins Wissenschaftszentrum zu einem Aufklärungsforum eingeladen. Dieser Initiative folgten intensive Diskussionen mit dem Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit und dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. Einhellig wurde die Auffassung vertreten, dass es unbedingt notwendig wäre, epidemiologische Forschungen durchzuführen, um gezielt auf die Veränderungen in der Resistenzlage reagieren zu können. Damit sollte dem Trend der wachsenden Probleme durch multiresistente Mikroorganismen Einhalt geboten werden. Die Initiatoren der Aufklärungs- und Forschungsinitiative „Antibiotikaresistenz“ stellten daher an das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie im Rahmen der Bekanntmachung über die „Förderung der Infektionsepidemiologischen Forschung

und Forschungsnetzwerke“ einen Antrag zur Errichtung eines Netzwerkes „German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance, GENARS; Frühwarnsystem zur Überwachung der Antibiotikaresistenz“ [5, 6]. Durch GENARS sollten resistenzepidemiologische Daten mit zuverlässigen mikrobiologischen Methoden erhoben und aufbereitet werden. Weiterhin sollte über die Resistenz und Resistenzentwicklung klinisch relevanter Mikroorganismen informiert werden. Durch dieses Projekt sollte es erstmals möglich sein, mit einer aufwendigen Methode routinemäßig reproduzierbare Empfindlichkeitstestungen für das gesamte klinische Material aus allen teilnehmenden Instituten zeitnah zu erfassen und auszuwerten. Unverständlicherweise wurde dieser Antrag abgelehnt, obwohl die Notwendigkeit für ein solches Projekt aus sozialer, medizinischer und ökonomischer Sicht offenkundig war. Die wissenschaftlichen Gesellschaften haben daraufhin beschlossen das Projekt – wenn auch in bescheidenerer Form – trotzdem zu starten, auch wenn eine öffentliche Förderung versagt wurde. Aus diesem Grunde setzten die wissenschaftlichen Gesellschaften zur Bündelung ihrer Kräfte die Antiinfektiva-Kommission ein, deren vordringliche Aufgabe unter anderem die Etablierung des GENARS-Projektes ist [5, 6].

Der Aufwand, eine solche Überwachung durchzuführen und als „Frühwarnsystem“ zu benutzen, ist außerordentlich groß. Der methodische Standard, der auch heute noch in den medizinisch mikrobiologischen Instituten angelegt wird, ist den Erfordernissen eines solchen Projektes nicht gewachsen. Neben einer zu-

verlässigen, aussagefähigen und reproduzierbaren diagnostischen Methode zur Identifizierung und zur Bestimmung der Empfindlichkeit der Krankheitserreger, müssen Datenübertragungen stattfinden, die zentral gesammelt und zeitnah ausgewertet werden. Anhand dieser Daten können ggf. kurzfristig Warnungen ausgesprochen und langfristig Strategien entwickelt werden, um das Ziel der Eindämmung der Resistenzentwicklung zu erreichen.

Die aufwendige klinisch-mikrobiologische Diagnostik ist inzwischen in mehreren Laboratorien etabliert, wobei der größte Wert darauf gelegt wurde, für möglichst viele Antibiotika MHK-Werte für jeden isolierten Krankheitserreger zu erstellen. Die größere und anfangs stark unterschätzte Schwierigkeit bestand aber in der Organisation der Datenübertragung. Um dies zu ermöglichen, war ein erheblicher, ebenfalls deutlich unterschätzter programmieretechnischer Aufwand für die Datenkommunikation der verschiedenen Systeme erforderlich. Ähnlich aufwendig stellte sich der Aufwand für den Export der Datensätze aus dem jeweiligen Laborinformationssystem in die Auswertesoftware und GENARS-Datenbank dar. Durch intensive Diskussionen der Beteiligten und langwieriges Umschreiben von Software sind inzwischen die größten Schwierigkeiten überwunden und wir können heute die ersten Daten vorstellen. Hierbei handelt es sich nach wie vor um die Initialphase mit zwei beteiligten Instituten und einem engen Zeitfenster. Durch die Übermittlung von Daten aus den ersten funktionsfähigen Laboratorien an die Zentrale im Jahr 2000 ist sichergestellt, dass für das Jahr 2001 tatsächlich ein Netzwerk mit

#### Anschrift der Verfasser:

Dr. Klaus Huppertz, Prof. Dr. Bernd Wiedemann, Geschäftsstelle der Antiinfektiva-Kommission, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn

Tab. 1. Grenzwerte der verwendeten Antibiotika (H = Herstellerangaben)

Antiinfektivum	MHK [mg/l]		Quelle
	Sensibel	Resistent	
Amikacin	£ 4	32	DIN
Amoxicillin/Clavulansäure	£ 2/2	16/2	DIN
Ampicillin	£ 2	16	DIN
Aztreonam	£ 2	32	DIN
Cefaclor	£ 1	8	DIN
Cefazolin	£ 4	16	DIN
Cefepim	£ 8	32	DIN
Cefixim	£ 1	4	DIN
Cefotaxim	£ 2	16	DIN
Cefotiam	£ 4	16	DIN
Cefoxitin	£ 4	16	DIN
Cefpodoxim-Proxetil	£ 1	8	DIN
Ceftazidim	£ 4	32	DIN
Ceftriaxon	£ 4	32	DIN
Cefuroxim	£ 4	16	DIN
Cefuroxim-Axetil	£ 1	8	DIN
Ciprofloxacin	£ 1	4	DIN
Clindamycin	£ 1	8	DIN
Co-trimoxazol	£ 16	128	DIN
Doxycyclin	£ 1	8	DIN
Erythromycin	£ 1	8	DIN
Fosfomycin	£ 32	64	SFM
Fusidinsäure	£ 1	4	DIN
Gentamicin	£ 1	8	DIN
Imipenem	£ 2	8	DIN
Kanamycin	£ 16	128	H
Levofloxacin	£ 1	4	DIN
Lincomycin	£ 2	16	SFM
Meropenem	£ 2	16	DIN
Mezlocillin	£ 4	32	DIN
Moxifloxacin	£ 1	4	H
Oxacillin	£ 1	4	DIN
Penicillin G	£ 0,125	2	DIN
Piperacillin	£ 4	64	DIN
Piperacillin/Tazobactam	£ 4/4	64/4	DIN
Rifampicin	£ 1	4	NCCLS
Quinupristin/Dalfopristin	£ 1	4	NCCLS
Teicoplanin	£ 8	32	NCCLS
Tobramycin	£ 1	8	DIN
Vancomycin	£ 4	16	DIN

lichkeitsbestimmung erfolgt durch die MHK-Bestimmungen im Mikrodilutionsverfahren mit dem Micronaut-System (Merlin GmbH; Bornheim-Hersel). Hierbei werden in einem automatischen Verfahren Mikrotiterplatten mit 384 Kavitäten, die Vakuum-getrocknete Antibiotika enthalten, mit frisch beimpfter Müller-Hinton Bouillon befüllt. Alle GENARS-Teilnehmer verwenden die gleiche Charge der Bouillon (Becton Dickinson/Difco; Heidelberg), die für das Projekt reserviert wurde. Das Inokulum ist DIN-konform und entspricht etwa  $5 \times 10^5$  KBE/ml. Von 32 Antiinfektiva, die für jeden gramnegativen Stamm getestet werden, werden 26 Antiinfektiva für eine MHK-Bestimmung und 5 für eine Grenzwertestung herangezogen. Dementsprechend werden für jeden grampositiven Stamm 33 Antiinfektiva getestet, von denen 28 der MHK-Bestimmung und ebenfalls 5 der Grenzwertestung dienen. Die Auswertung der bewachsenen Mikrotiterplatten erfolgte photometrisch. Das Spektrum der eingesetzten Antiinfektiva ist variabel und kann den jeweiligen Bedürfnissen, Resistenz- und Marktsituationen mit jedem Chargenwechsel bei der Produktion der Mikrotiterplatten angeglichen werden.

Daneben ist auch die Übernahme von Daten, die mit VITEK II (bioMérieux, Nürtingen) gemessen werden, vorgesehen.

### Grenzwerte

Die Einstufung der Bakterien in sensibel, intermediär oder resistent erfolgte anhand der vom DIN-Normenausschuss festgelegten Grenzwerte [7]. Antibiotika für die keine DIN-Grenzwerte festgelegt sind, wurden nach amerikanischen (NCCLS) [8] oder französischen (SFM) [9] Standards bewertet. Wenn auch diese Standards keine Bewertung ermöglichten, wurden Herstellerangaben herangezogen. Die Grenzwerte der verwendeten Antibiotika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Qualitätssicherung

Qualitätssicherung wird durch die Einhaltung der DIN-Vorschriften in allen beteiligten Laboratorien erzielt. Durch die regelmäßige Testung von Kontrollstämmen ist es möglich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den teilnehmenden Laboratorien zu bewerten und ggf. methodische Fehler aufzudecken.

ständiger Datenerhebung und der dazugehörigen Datenkommunikation entstehen kann, wenn es möglich sein wird dieses Projekt zu finanzieren.

## Material und Methoden

### Mikrobiologie

Alle klinischen Isolate werden bis auf Speziesebene differenziert. Die Empfind-

**Tab. 2. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für Escherichia coli (ATCC 25922)**

	MHK [mg/l]													n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	
Amoxicillin/Clavulansäure	-	-	-	-	0	0	8	4	0	0	0	0	-	12
Ampicillin	-	-	-	-	0	1	17	2	1	0	0	0	-	21
Piperacillin	-	-	-	-	20	0	0	0	0	0	0	1	-	21
Piperacillin/Tazobactam	-	-	-	-	21	0	0	0	0	0	0	0	-	21
Cefaclor	-	-	-	-	3	18	0	0	0	-	-	-	-	21
Cefepim	-	-	-	-	21	0	0	0	-	-	-	-	-	21
Cefixim	-	-	-	12	7	2	0	0	-	-	-	-	-	21
Cefotaxim	-	-	21	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	21
Cefoxitin	-	-	-	-	-	19	2	0	0	0	-	-	-	21
Cefpodoxim-Proxetil	-	-	20	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	21
Ceftazidim	-	-	21	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	21
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	21	0	0	0	0	-	-	-	21
Cefuroxim	-	-	-	0	0	18	2	0	0	0	0	0	1	21
Imipenem	-	14	4	1	1	1	0	0	0	-	-	-	-	21
Meropenem	-	21	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	21
Ciprofloxacin	20	1	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	21
Levofloxacin	-	-	-	21	0	0	0	-	-	-	-	-	-	21
Moxifloxacin	5	15	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	21
Amikacin	-	-	-	-	-	19	1	1	0	-	-	-	-	21
Gentamicin	-	-	0	15	4	2	0	0	0	0	-	-	-	21
Tobramycin	-	-	0	5	15	1	0	0	0	0	-	-	-	21
Co-trimoxazol	-	-	-	-	20	0	0	1	0	0	0	0	-	21
Doxycyclin	-	-	-	16	4	0	0	0	1	-	-	-	-	21

- : Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Sollbereiche nach DIN sind blau hinterlegt.

Die Konzentrationen der Beta-Lactamase-Inhibitoren betrug konstant für Clavulansäure 2 mg/l und für Tazobactam 4 mg/l.

### Datenmanagement

In den teilnehmenden Laboratorien werden GENARS-relevante Daten aus der Krankenhaus-EDV, Laborcode und Patientendaten, sowie die Identifizierungsergebnisse und MHK-Werte in dem jeweiligen Laborinformationssystem zusammengestellt und in die GENARS-Auswertesoftware und -Datenbank importiert. Aus diesem Programm werden

von den GENARS-Teilnehmern zunächst wöchentlich Export-Datensätze erzeugt, die unter Wahrung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen an die Geschäftsstelle der Antinfektiva-Kommission in Bonn online übermittelt werden. Dort werden die Datensätze der GENARS-Datenbank zugeführt, ausgewertet und archiviert.

### Ergebnisse und Diskussion

In den Tabellen 2 und 3 sind exemplarisch für die Kontrollstämme *Escherichia coli* (ATCC 25922) und *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) die Häufigkeitsverteilungen der gemessenen MHK-Werte dargestellt. Insgesamt wurde jeder der beiden Stämme 21-mal untersucht.

Tab. 3. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)

	MHK [mg/l]											n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	
Amoxicillin/Clavulansäure	–	3	9	0	0	0	–	–	–	–	–	12
Ampicillin	–	–	5	2	1	8	4	0	1	0	–	21
Oxacillin	–	–	20	1	0	0	0	0	0	0	–	21
Penicillin G	0	0	1	2	14	3	0	0	1	–	–	21
Cefaclor	–	–	–	–	19	1	1	0	–	–	–	21
Cefazolin	–	0	0	0	0	1	20	0	0	–	–	21
Cefuroxim-Axetil	–	–	–	–	21	0	0	0	–	–	–	21
Imipenem	–	18	3	0	0	0	0	0	0	–	–	21
Meropenem	–	20	1	0	0	0	0	0	0	–	–	21
Ciprofloxacin	–	–	21	0	0	0	0	0	0	0	–	21
Levofloxacin	–	19	2	0	0	0	0	0	0	–	–	21
Moxifloxacin	13	8	0	0	0	0	0	0	–	–	–	21
Gentamicin	–	–	3	17	1	0	0	0	0	–	–	21
Kanamycin	–	–	–	–	–	–	–	21	0	0	0	21
Tobramycin	–	–	–	–	21	0	0	0	–	–	–	21
Clindamycin	0	10	11	0	0	0	0	0	–	–	–	21
Co-trimoxazol	–	–	–	–	–	–	–	18	2	1	0	21
Doxycyclin	–	–	–	20	0	0	0	1	–	–	–	21
Erythromycin	0	0	0	7	14	0	0	0	–	–	–	21
Fosfomycin	–	–	–	–	–	–	–	21	0	0	0	21
Lincomycin	–	–	–	7	14	0	0	–	–	–	–	21
Linezolid	–	0	1	0	5	15	0	0	0	–	–	21
Rifampicin	–	–	–	21	0	0	0	–	–	–	–	21
Quinupristin/Dalfopristin	–	–	–	18	3	0	0	–	–	–	–	21
Teicoplanin	–	–	8	6	2	5	0	0	0	0	–	21
Vancomycin	–	–	–	5	15	1	0	0	0	0	0	21

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Sollbereiche nach DIN sind blau hinterlegt.

Die Konzentrationen des Beta-Lactamase-Inhibitors Clavulansäure betrug konstant 2 mg/l.

Wie aus den Tabellen ersichtlich, liegen die Verteilungen der MHK-Werte für die meisten Antibiotika im Sollbereich der DIN-Vorgaben. Dieses spricht für die Qualität der Methode. Auffällig erscheint die Verteilung beim Imipenem für beide Stämme, da hier je drei Werte aus dem Sollbereich herausfallen. Die Ursache hierfür muss in der bekannten Instabilität

der Substanz gesucht werden. Bei *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ist die niedrigste gemessene Konzentration 0,125 mg/l, so dass der eigentliche Sollbereich nicht erreicht wird. Die 18 anderen Messungen liegen wahrscheinlich im angegebenen Bereich. Die schmale Verteilung bei *Staphylococcus aureus* und Penicillin zeigt für diesen Beta-Lactama-

se-bildenden Stamm die gute Reproduzierbarkeit der MHK-Werte. Aufgrund leicht unterschiedlicher Inokula und der unterschiedlichen Ausprägungen der Beta-Lactamasen tritt im Gegensatz dazu beim Ampicillin eine sehr breite Verteilung der MHK-Werte dieser Kontrollstämme auf.

Tab. 4. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Escherichia coli*

	MHK [mg/l]													n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	
Amoxicillin/Clavulansäure	-	-	-	-	12	46	113	39	42	15	10	31	11	319
Ampicillin	-	-	-	-	33	243	266	51	12	14	21	228	155	1023
Piperacillin	-	-	-	-	561	44	19	43	62	120	56	81	37	1023
Piperacillin/Tazobactam	-	-	-	-	500	30	19	10	3	5	0	7	2	576
Cefaclor	-	-	-	-	514	346	59	52	0	31	-	-	-	1002
Cefepim	-	-	-	-	1004	11	5	2	-	-	-	-	-	1022
Cefixim	-	-	-	762	167	37	25	0	12	-	-	-	-	1003
Cefotaxim	-	-	980	7	8	10	4	6	3	5	0	-	-	1023
Cefoxitin	-	-	-	-	-	581	279	67	52	0	21	-	-	1000
Cefpodoxim-Proxetil	-	-	859	82	20	8	6	1	3	19	0	3	-	1001
Ceftazidim	-	-	950	33	11	6	5	9	6	1	0	1	-	1022
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	1003	4	5	8	0	1	-	-	1021
Cefuroxim	-	-	-	42	184	558	145	39	24	12	13	0	3	1020
Imipenem	-	505	291	147	36	20	9	9	5	1	-	-	-	1023
Meropenem	-	970	46	6	0	0	1	0	0	-	-	-	-	1023
Ciprofloxacin	826	13	36	13	12	10	38	34	40	-	-	-	-	1022
Levofloxacin	-	20	-	877	7	36	27	16	39	-	-	-	-	1022
Moxifloxacin	140	546	137	37	21	10	41	40	32	-	-	-	-	1004
Amikacin	-	-	-	-	-	500	41	3	0	1	-	-	-	545
Gentamicin	-	-	297	544	104	15	15	8	15	20	5	-	-	1023
Tobramycin	-	-	147	411	383	40	25	14	3	0	-	-	-	1023
Co-trimoxazol	-	-	-	-	570	39	79	28	11	5	18	128	145	1023
Doxycyclin	-	-	-	385	236	30	222	0	149	-	-	-	-	1022

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentrationen der Beta-Lactamase-Inhibitoren betragen konstant für Clavulansäure 2 mg/l und für Tazobactam 4 mg/l.

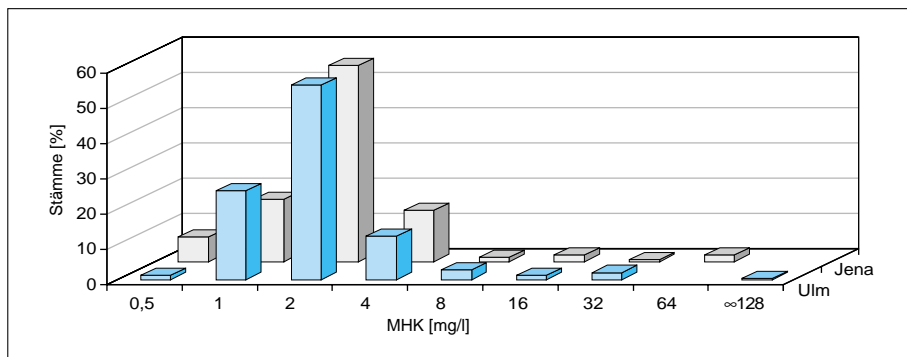


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte von *Escherichia coli* aus Urinen für Cefuroxim

Auch der Vergleich der Häufigkeitsverteilungen der MHK-Werte von klinischen Isolaten zwischen teilnehmenden Instituten, wie dies in der Abbildung 1 exemplarisch für *Escherichia coli* aus Urinen für Cefuroxim gezeigt ist, belegt die gute Reproduzierbarkeit der Methode, da die Verteilungen identisch sind.

Die Tabellen 4 bis 10 zeigen Häufigkeitsverteilungen der MHK-Werte für einige ausgesuchte grampositive und gramnegative Spezies. Der intermediäre Bereich ist hellblau und der resistente

Tab. 5. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Proteus mirabilis*

	MHK [mg/l]													n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	
Amoxicillin/Clavulansäure	–	–	–	–	21	7	1	4	0	0	0	3	3	39
Ampicillin	–	–	–	–	64	27	0	4	8	10	10	25	11	159
Piperacillin	–	–	–	–	119	11	4	2	2	2	0	13	6	159
Piperacillin/Tazobactam	–	–	–	–	73	2	1	0	0	0	0	1	–	77
Cefaclor	–	–	–	–	104	16	2	20	0	13	–	–	–	155
Cefepim	–	–	–	–	153	1	1	2	–	–	–	–	–	157
Cefixim	–	–	–	147	1	2	3	0	3	–	–	–	–	156
Cefotaxim	–	–	148	2	2	1	1	1	1	3	0	–	–	159
Cefoxitin	–	–	–	–	–	117	28	1	3	0	5	–	–	154
Cefpodoxim-Proxetil	–	–	144	3	1	0	0	0	1	4	0	2	–	155
Ceftazidim	–	–	152	2	1	2	0	0	0	2	0	–	–	159
Ceftriaxon	–	–	–	–	–	151	3	3	2	0	–	–	–	159
Cefuroxim	–	–	–	83	45	7	5	3	0	1	12	0	3	159
Imipenem	–	22	31	46	40	12	2	1	4	1	–	–	–	159
Meropenem	–	125	26	5	2	0	0	0	1	–	–	–	–	159
Ciprofloxacin	132	4	2	1	10	9	0	1	–	–	–	–	–	159
Levofloxacin	–	4	0	137	16	0	2	–	–	–	–	–	–	159
Moxifloxacin	1	5	41	85	3	2	11	7	1	–	–	–	–	156
Amikacin	–	–	–	–	–	54	13	3	1	–	–	–	–	71
Gentamicin	–	–	13	81	42	10	4	1	1	6	1	–	–	159
Tobramycin	–	–	17	74	48	10	8	2	0	0	–	–	–	159
Co-trimoxazol	–	–	–	–	32	42	1	3	1	4	3	39	34	159
Doxycyclin	–	–	–	1	3	7	81	0	67	–	–	–	–	159

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentrationen der Beta-Lactamase-Inhibitoren betragen konstant für Clavulansäure 2 mg/l und für Tazobactam 4 mg/l.

Bereich blau hinterlegt. Die Aussagekraft solcher Tabellen, bei denen die Zahl der untersuchten Stämme unter 100 liegt, ist gering.

Für eine erste Abschätzung der Resistenzlage anhand der GENARS-Daten sind in den Tabellen 11 und 12 die Prozentsätze resistenter Stämme dargestellt. Die nähere Betrachtung der Zahlen am

Beispiel von *Escherichia coli* zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der letzten PEG-Studie [1]. Diese Studie gibt für *Escherichia coli* ein Prozentsatz von 40,9% resistenter Stämme bei Ampicillin an, der mit dem Wert von 42,0% des GENARS-Projektes gut übereinstimmt. Auch bei fast allen anderen untersuchten Antibiotika wie z. B.

beim Cefotaxim (0,3% PEG; 0,8% GENARS), Ceftazidim (0,3% PEG; 0,2% GENARS), Cefuroxim (4,1% PEG; 5,1% GENARS), Co-trimoxazol (26,7% PEG; 26,7% GENARS), Gentamicin (5,1% PEG; 4,7% GENARS) und beim Imipenem (0,1% PEG; 1,5% GENARS) ist der Prozentsatz resistenter Stämme nahezu identisch.

Tab. 6. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Enterobacter cloacae*

	MHK [mg/l]													n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	
Amoxicillin/Clavulansäure	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	57	6	63
Ampicillin	-	-	-	-	0	0	0	2	6	5	10	46	6	75
Piperacillin	-	-	-	-	21	21	1	2	0	2	3	22	2	74
Piperacillin/Tazobactam	-	-	-	-	7	1	0	1	0	0	2	5	1	17
Cefaclor	-	-	-	-	1	0	1	60	0	13	-	-	-	75
Cefepim	-	-	-	-	58	5	10	2	-	-	-	-	-	75
Cefixim	-	-	-	6	9	13	42	0	5	-	-	-	-	75
Cefotaxim	-	-	41	3	2	2	1	2	0	21	0	3	-	75
Cefoxitin	-	-	-	-	-	1	0	0	60	0	14	-	-	75
Cefpodoxim-Proxetil	-	-	5	15	15	3	6	1	2	25	0	3	-	75
Ceftazidim	-	-	36	7	4	1	0	1	1	22	0	3	-	75
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	49	1	1	21	0	3	-	-	75
Cefuroxim	-	-	-	1	0	1	18	15	8	0	29	0	3	75
Imipenem	-	12	15	22	14	8	1	0	3	-	-	-	-	75
Meropenem	-	67	5	2	1	0	0	0	0	-	-	-	-	75
Ciprofloxacin	61	3	7	1	0	1	1	1	-	-	-	-	-	75
Levofloxacin	-	-	-	72	0	1	0	0	2	-	-	-	-	75
Moxifloxacin	2	21	39	6	4	0	2	1	-	-	-	-	-	75
Amikacin	-	-	-	-	-	13	1	0	0	-	-	-	-	14
Gentamicin	-	-	19	49	5	0	0	0	0	1	1	-	-	75
Tobramycin	-	-	15	31	24	2	1	2	0	0	-	-	-	75
Co-trimoxazol	-	-	-	-	30	28	8	4	0	2	0	0	3	75
Doxycyclin	-	-	-	2	7	42	20	0	4	-	-	-	-	75

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentrationen der Beta-Lactamase-Inhibitoren betragen konstant für Clavulansäure 2 mg/l und für Tazobactam 4 mg/l.

Der Vergleich der ersten Ergebnisse des GENARS-Projektes mit den zuletzt vorgelegten Zahlen der PEG-Studie einerseits, und die guten Ergebnisse der Kontrollstammtestung andererseits, belegen den Wert der im GENARS-Projekt gewählten Methode. Abweichungen der Ergebnisse für Amoxicillin/Clavulansäure, die bei fast allen vorgestellten Spezies offensichtlich sind, haben möglicherweise

ihre Ursache in der nur geringen Stammzahl, die für dieses Antibiotikum getestet wurde. Aus datentechnischen Gründen lag diese immer deutlich unter den Stammzahlen der anderen untersuchten Antibiotika. Zudem können epidemiologische Ursachen für diesen Tatbestand verantwortlich sein, da die MHK-Werte für diese Substanz nur aus einem Klinikbereich stammen. Dennoch lässt

sich anhand der MHK-Verteilungen für *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* sehr gut erkennen, wie die Clavulansäure Ampicillin-resistente Stämme größtenteils in den intermediären bzw. sensiblen Bereich zurückführt.

Auch bei *Enterobacter cloacae* stimmen die Prozentsätze resistenter Stämme

Tab. 7. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Pseudomonas aeruginosa*

	MHK [mg/l]													n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	
Amoxicillin/Clavulansäure	-	-	-	-	0	0	0	4	0	0	2	143	70	219
Ampicillin	-	-	-	-	1	0	0	5	3	6	6	151	142	314
Piperacillin	-	-	-	-	27	128	47	53	28	13	8	7	3	314
Piperacillin/Tazobactam	-	-	-	-	21	78	29	15	6	7	4	2	1	163
Cefaclor	-	-	-	-	0	0	4	151	0	159	-	-	-	314
Cefepim	-	-	-	-	69	99	56	82	8	-	-	-	-	314
Cefixim	-	-	-	0	2	2	152	0	156	-	-	-	-	312
Cefotaxim	-	-	1	3	1	5	26	128	47	81	0	22	-	314
Cefoxitin	-	-	-	-	-	0	0	4	150	0	158	-	-	312
Cefpodoxim-Proxetil	-	-	0	1	0	1	5	0	3	148	0	154	-	312
Ceftazidim	-	-	12	15	128	65	51	25	7	10	0	1	-	314
Ceftriaxon	-	-	-	-	-	10	14	94	153	0	42	-	-	313
Cefuroxim	-	-	-	0	0	0	0	7	0	3	149	0	155	314
Imipenem	-	5	6	46	102	58	31	23	36	6	-	-	-	313
Meropenem	-	83	43	63	68	19	21	12	4	1	-	-	-	314
Ciprofloxacin	25	38	91	25	53	52	10	17	3	-	-	-	-	314
Levofloxacin	-	3	-	157	34	45	40	21	14	-	-	-	-	314
Moxifloxacin	1	3	2	25	107	55	68	41	10	-	-	-	-	312
Amikacin	-	-	-	-	-	138	7	6	4	3	-	-	-	158
Gentamicin	-	-	92	149	33	7	10	4	7	11	1	-	-	314
Tobramycin	-	-	218	59	7	7	6	6	8	3	-	-	-	314
Co-trimoxazol	-	-	-	-	3	4	7	2	3	40	80	120	55	314
Doxycyclin	-	-	-	5	8	14	175	0	112	-	-	-	-	314

-: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentrationen der Beta-Lactamase-Inhibitoren betragen konstant für Clavulansäure 2 mg/l und für Tazobactam 4 mg/l.

für Ampicillin und Amoxicillin/Clavulansäure mit denen der PEG-Studie nicht überein. Dennoch ist in dieser Studie, besser als in der PEG-Studie die natürliche Resistenz erkennbar. Clavulansäure zeigt hier keinen Effekt, da sich die natürliche, chromosomal codierte Beta-Lactamase dieser Stämme nicht hemmen lässt. Weitere Abweichungen zur PEG-Studie zeigen sich bei dieser Spezies bei

der Betrachtung von Ceftazidim und Ceftriaxon. Läge die resistente Population bei Ceftazidim nur eine Titerstufe niedriger und somit im intermediären Bereich, so wären für diese beiden Substanzen identische Prozentsätze resistenter Stämme anzugeben, was der bekannten Kreuzresistenz entsprechen würde. Problematisch für eine Bewertung erscheint hier der Umstand, dass der Grenzwert

sehr nahe an der resistenten Population liegt und diese aufgrund unterschiedlicher Mutationen zur Regulation der Beta-Lactamasen extrem breit ausfällt. Die Betrachtung der MHK-Verteilung für Piperacillin bei *Enterobacter cloacae* zeigt, dass die für diese Substanz gültigen Grenzwerte sensible und resistente Populationen gut voneinander trennen.

Tab. 8. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Staphylococcus aureus*

	MHK [mg/l]												n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	
Amoxicillin/Clavulansäure	–	24	9	14	25	16	–	–	–	–	–	–	88
Ampicillin	–	–	78	9	5	15	21	79	37	27	44	–	315
Oxacillin	–	–	196	72	20	11	8	3	6	1	2	–	319
Penicillin G	73	8	5	3	21	20	33	57	99	–	–	–	319
Cefaclor	–	–	–	–	135	86	36	28	22	–	–	–	307
Cefazolin	–	11	0	1	0	9	242	40	9	2	–	–	314
Cefuroxim-Axetil	–	–	–	–	258	19	13	5	7	–	–	–	302
Imipenem	–	271	27	6	3	1	2	0	7	–	–	–	317
Meropenem	–	255	30	11	7	5	2	1	1	2	–	–	314
Ciprofloxacin	–	–	151	2	1	1	4	1	7	25	5	–	197
Levofloxacin	–	202	44	10	1	7	8	30	12	–	–	–	314
Moxifloxacin	154	86	7	3	21	25	11	0	–	–	–	–	307
Gentamicin	–	–	181	99	14	3	2	1	2	16	–	–	318
Kanamycin	–	–	–	–	–	–	–	250	1	5	23	28	307
Tobramycin	–	–	–	–	260	4	4	9	31	–	–	–	308
Clindamycin	22	191	91	2	0	1	2	4	5	–	–	–	318
Co-trimoxazol	–	–	–	–	–	–	–	298	7	6	4	2	317
Doxycyclin	–	–	–	283	13	8	13	1	–	–	–	–	318
Erythromycin	10	0	5	149	98	1	5	21	29	–	–	–	318
Fosfomycin	–	–	–	–	–	–	–	290	5	5	2	5	307
Lincomycin	–	–	–	160	135	2	6	5	–	–	–	–	308
Rifampicin	–	–	–	304	3	0	0	–	–	–	–	–	307
Quinupristin/Dalfopristin	–	–	–	265	39	2	0	–	–	–	–	–	306
Teicoplanin	–	–	60	108	115	32	3	1	0	0	–	–	319
Vancomycin	–	–	–	52	148	26	1	0	0	0	0	–	227

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentration des Beta-Lactamase-Inhibitors Clavulansäure betrug konstant 2 mg/l.

Die MHK-Verteilung bei *Staphylococcus aureus* für Oxacillin ist unbefriedigend breit und entspricht der der PEG-Studie, wo ebenfalls keine klare bimodale Verteilung erkennbar ist. Aus diesem Grund werden im GENARS-Projekt Oxacillin-Screening-Platten nach NCCLS eingesetzt, damit der Prozentsatz

resistenter Stämme genauer erfasst werden kann.

Mit diesen ersten Ergebnissen des GENARS-Projektes wird deutlich, welche Möglichkeiten der Auswertung sich ergeben, wenn in der medizinischen Labor-Routine MHK-Werte gemessen werden, MHK-Verteilungen betrachtet

und Kontrolluntersuchungen gemacht werden. Dieser hohe methodische Standard zur Überwachung der Antibiotika-Resistenz am gesamten klinischen Material aus der klinisch mikrobiologischen Routine heraus ist bislang unerreicht [10]. Erst im nächsten Jahr, wenn höhere Stammzahlen vorliegen und weitere

Tab. 9. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Staphylococcus epidermidis*

	MHK [mg/l]												n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	
Amoxicillin/Clavulansäure	–	15	2	15	48	35	–	–	–	–	–	–	115
Ampicillin	–	–	59	10	11	16	17	82	51	31	32	–	309
Oxacillin	–	–	88	16	24	45	29	19	27	29	31	–	308
Penicillin G	29	12	13	13	30	29	27	61	96	–	–	–	310
Cefaclor	–	–	–	–	94	36	39	76	47	–	–	–	292
Cefazolin	–	19	0	2	5	19	133	107	14	11	–	–	310
Cefuroxim-Axetil	–	–	–	–	169	36	36	27	26	–	–	–	294
Imipenem	–	149	34	24	22	15	29	7	13	15	–	–	308
Meropenem	–	84	13	13	23	26	43	56	32	19	–	–	309
Ciprofloxacin	–	–	56	2	3	22	23	13	36	29	7	–	191
Levofloxacin	–	91	13	4	13	64	70	28	9	17	–	–	309
Moxifloxacin	35	55	17	34	98	31	7	5	8	–	–	–	290
Gentamicin	–	–	143	1	8	5	38	28	30	57	–	–	310
Kanamycin	–	–	–	–	–	–	–	122	9	26	48	84	289
Tobramycin	–	–	–	–	138	26	34	48	49	–	–	–	295
Clindamycin	38	129	25	0	0	1	16	31	69	–	–	–	309
Co-trimoxazol	–	–	–	–	–	–	–	143	11	22	70	64	310
Doxycyclin	–	–	–	243	18	10	29	10	–	–	–	–	310
Erythromycin	15	0	9	47	25	1	28	62	123	–	–	–	310
Fosfomycin	–	–	–	–	–	–	–	195	18	17	29	28	287
Lincomycin	–	–	–	172	6	3	33	73	–	–	–	–	287
Rifampicin	–	–	–	263	0	0	8	18	–	–	–	–	289
Quinupristin/Dalfopristin	–	–	–	268	17	0	3	1	–	–	–	–	289
Teicoplanin	–	–	62	36	58	93	45	10	3	0	–	–	307
Vancomycin	–	–	–	27	149	68	2	1	0	0	0	–	247

–: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentration des Beta-Lactamase-Inhibitors Clavulansäure betrug konstant 2 mg/l.

Zentren angeschlossen sind, wird man über weitere Auswertungsschritte, wie zum Beispiel Multiresistenz, eine immer bessere Information über die epidemiologische Lage in Deutschland erhalten.

#### Literatur

1. Kresken M, Hafner D, und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 2000;2: 51-86.
2. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resist-

ance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(3): 373-8.

3. Thornsberry C, Jones ME, Hickey ML, Mauriz Y, Kahn J, Sahn DF. Resistance Surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(6):749-59.

Tab. 10. Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte für *Enterococcus faecalis*

	MHK [mg/l]												n
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	
Amoxicillin/Clavulansäure	-	0	2	7	13	3	-	-	-	-	-	-	25
Ampicillin	-	-	0	3	46	16	3	0	1	0	-	-	69
Oxacillin	-	-	0	0	0	0	2	14	35	7	11	-	69
Penicillin G	0	0	0	4	33	19	7	1	3	-	-	-	67
Cefaclor	-	-	-	-	0	0	2	3	64	-	-	-	69
Cefazolin	-	0	0	0	0	0	0	0	37	32	-	-	69
Cefuroxim-Axetil	-	-	-	-	2	4	1	2	59	-	-	-	68
Imipenem	-	2	14	24	18	5	3	0	2	1	-	-	69
Meropenem	-	0	0	0	2	5	49	7	5	1	-	-	69
Ciprofloxacin	-	-	0	25	31	1	0	0	6	4	2	-	69
Levofloxacin	-	0	0	41	16	0	0	1	5	6	-	-	69
Moxifloxacin	0	5	40	12	0	1	2	7	2	-	-	-	69
Gentamicin	-	-	0	1	0	2	5	8	27	26	-	-	69
Kanamycin	-	-	-	-	-	-	-	6	4	23	4	32	69
Tobramycin	-	-	-	-	1	3	4	25	35	-	-	-	68
Clindamycin	0	0	0	0	1	0	3	7	58	-	-	-	69
Co-trimoxazol	-	-	-	-	-	-	-	61	1	0	0	7	69
Doxycyclin	-	-	-	32	0	7	21	9	-	-	-	-	69
Erythromycin	0	0	0	1	1	9	10	17	31	-	-	-	69
Fosfomycin	-	-	-	-	-	-	-	0	4	49	14	2	69
Lincomycin	-	-	-	0	0	0	0	69	-	-	-	-	69
Rifampicin	-	-	-	0	0	0	1	68	-	-	-	-	69
Quinupristin/Dalfopristin	-	-	-	0	0	3	5	61	-	-	-	-	69
Teicoplanin	-	-	41	24	4	0	0	0	0	0	-	-	69
Vancomycin	-	-	-	8	34	24	2	0	0	0	0	-	68

--: Nicht gemessen

0: Keine Stämme gefunden

Zahlenwerte bei der niedrigsten gemessenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK bei dieser oder einer niedrigeren Konzentration liegt.

Zahlenwerte bei der höchsten angegebenen Konzentration geben die Zahl der Stämme an, deren MHK größer oder gleich der angegebenen Konzentration ist.

Die Konzentration des Beta-Lactamase-Inhibitors Clavulansäure betrug konstant 2 mg/l.

4. Containing Antimicrobial Resistance: Review of the Literature and Report of a WHO Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, Switzerland, 4–5 February 1999.

5. Bitter-Suermann D, Marre R, Ullmann U, Wiedemann B. GENARS (German Network on Antimicrobial Resistance Surveillance). Frühwarnsystem „Mikrobielle Resistenz“ – Projekt der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mi-

krobiologie und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Chemotherapie Journal 1998;7:155-6.

6. Bitter-Suermann D, Marre R, Ullmann U, Wiedemann B. GENARS (German Network on Antimicrobial Resistance Surveillance). Frühwarnsystem „Mikrobielle Resistenz“ - Projekt der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Hygiene und Mikrobiologie 1998;4:22-3.

7. Deutsches Institut für Normung e. V. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern gegen Chemotherapeutika. Teil 4: Bewertungsstufen der minimalen Hemmkonzentration; Beiblatt 1: MHK-Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen. DIN 58940-4, Bbl 1. Berlin: Beuth Verlag, 1998.

8. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance standards for antimicrobial susceptibility testings; Ninth infor-

Tab. 11. Prozentsatz resistenter gramnegativer Stämme

	<b>E. coli</b> % R	<b>P. mirabilis</b> % R	<b>E. cloacae</b> % R	<b>P. aeruginosa</b> % R
Amoxicillin/Clavulansäure	34,2	15,4	R	R
Ampicillin	42,0	40,3	R	R
Piperacillin	17,0	11,9	36,5	5,7
Piperacillin/Tazobactam	1,6	1,3	–	4,3
Cefaclor	8,3	21,3	R	R
Cefepim	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefixim	3,7	3,8	R	R
Cefotaxim	0,8	2,5	32,0	R
Cefoxitin	7,3	5,2	R	R
Cefpodoxim-Proxetil	2,6	4,5	41,3	R
Ceftazidim	0,2	1,3	33,3	3,5
Ceftriaxon	0,1	0,0	4,0	R
Cefuroxim	5,1	10,1	53,3	R
Imipenem	1,5	3,8	4,0	20,8
Meropenem	0,0	0,6	0,0	1,6
Ciprofloxacin	11,0	0,6	2,7	9,6
Levofloxacin	8,0	1,3	2,7	23,9
Moxifloxacin	11,3	12,2	4,0	38,1
Amikacin	0,2	0,0	0,0	1,9
Gentamicin	4,7	5,7	2,7	7,3
Tobramycin	1,7	1,3	2,7	5,4
Co-trimoxazol	26,7	45,9	4,0	R
Doxycyclin	14,6	42,1	5,3	R

R = natürlich resistent oder resistent bis intermediär

mational supplement. NCCLS document M100-S9, 1999.

9. Antibiogram Committee of the French Society for Microbiology. Statement 1998. Pathol Biol 1998;46:1-16.

10. Monnet DL. Toward multinational antimicrobial resistance surveillance systems in Europe. Int J Antimicrob Agents 2000;15:91-101.

Tab. 12. Prozentsatz resistenter grampositiver Stämme

	S. aureus % R	S. epidermidis % R	E. faecalis % R
Amoxicillin/Clavulansäure	–	–	–
Ampicillin	–	–	1,4
Oxacillin	9,7	58,4	R
Penicillin G	74,6	86,8	R
Cefaclor	–	–	R
Cefazolin	–	–	R
Cefuroxim-Axetil	–	–	R
Imipenem	–	–	4,3
Meropenem	–	–	8,7
Ciprofloxacin	21,3	56,5	17,4
Levofloxacin	15,9	40,1	17,4
Moxifloxacin	3,6	6,9	15,9
Gentamicin	6,0	37,1	R
Kanamycin	9,1	29,1	R
Tobramycin	13,0	32,9	R
Clindamycin	2,8	32,4	R
Cotrimoxazol	0,6	20,6	10,1
Doxycyclin	0,3	3,2	13,0
Erythromycin	15,7	59,7	R
Fosfomycin	2,3	19,9	23,2
Lincomycin	0,0	0,0	R
Rifampicin	0,0	9,0	R
Quinupristin/Dalfopristin	0,0	1,4	R
Teicoplanin	0,0	0,0	0,0
Vancomycin	0,0	0,0	0,0

R = natürlich resistent oder resistent bis intermediär