

Bad Honnef-Symposium 2013

**Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.) in Zusammenarbeit
mit der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM e.V.)
und dem Robert Koch-Institut (RKI)**

25./26. April 2013, Königswinter

Abstractband

© 2013



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 3.0 License.

Herausgeber:
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
Wissenschaftlicher Sekretär
Prof. Dr. Michael Kresken
Von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
Tel.: 02226/908 912
Fax: 02226/908 918
Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Die Online-Veröffentlichung dieses Abstractbandes finden Sie im Portal German Medical Science unter <http://www.egms.de/de/meetings/bhs2013/>.

Vorträge

01

Aktuelle Resistenzsituation

Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Bei der Beurteilung der Resistenzsituation im Krankenhaussektor richtet sich das Interesse v. a. auf diejenigen Erreger, die häufige Verursacher von lebensbedrohlichen Infektionen sind und bei denen Multiresistenz ein Problem darstellt. Die Resistenzsituation bei den multiresistenten Gram-positiven Bakterien (MRSA, VRE) stellt sich vor dem Hintergrund der Einführung neuer Antibiotika mit guter Wirksamkeit gegen Gram-positive Erreger heute insgesamt günstiger dar als vor 10 Jahren. Dem gegenüber hat bei *Escherichia coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich die Resistenzhäufigkeit gegen zahlreiche, häufig verwendete Antibiotikagruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone) in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Der Anteil der *E. coli*-Stämme, die eine Extended-Spektrum- β -Lactamase (ESBL) bilden, dürfte im bundesweiten Durchschnitt bereits deutlich über 10% liegen. Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus (ca. 30%) nur noch bedingt zur kalkulierten Therapie von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht. Dem gegenüber besitzen die Carbapeneme aufgrund der vergleichsweise günstigen Resistenzsituation weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Aber auch hier ist bereits eine Zunahme resistenter Organismen erkennbar.

Das Resistenzniveau für den ambulanten Versorgungsbereich kann nur sehr grob geschätzt werden, da ein Großteil der aus diesem Bereich an das mikrobiologische Labor versendeten Proben von Patienten mit Risikofaktoren für resistente Erreger stammt, zum Beispiel von Patienten mit vorangegangenem Krankenhausaufenthalt oder mit Antibiotika vorbehandelten Patienten [1]. Hieraus resultiert eher eine Überschätzung des Resistenzniveaus. Gleichwohl scheint eine Zunahme der Infektionen durch multiresistente Stämme von *E. coli* in den zurückliegenden Jahren bei Patienten im ambulanten Versorgungsbereich sehr wahrscheinlich. Der Gesamtpool resistenter Bakterien wird aber auch durch den Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin und Landwirtschaft gespeist. So konnte in einer niederländischen Studie gezeigt werden, dass Extended-Spektrum- β -Laktamase-bildende (ESBL) Stämme von *Escherichia coli* über Geflügelfleisch auf den Menschen übertragen werden können [2]. Ein vergleichbarer Zusammenhang konnte bereits früher für Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* sowie MRSA, insbesondere vom Typ ST398 gezeigt werden.

Literatur

1. Kronenberg A, Koenig S, Droz S, Mühlemann K. Active surveillance of antibiotic resistance prevalence in urinary tract and skin infections in the outpatient setting. Clin Microbiol Infect. 2011 Dec;17(12):1845-51. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03519.x.
2. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius DJ; National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clin Microbiol Infect. 2011 Jun;17(6):873-80. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03497.x.

Bitte zitieren als: Kresken M. Aktuelle Resistenzsituation. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs01.

DOI: 10.3205/13bhs01, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs014

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs01.shtml>

02

Nosokomiale Infektionen in Deutschland und Häufigkeit von Infektionen durch multiresistente Erreger

Petra Gastmeier

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) hat ein einheitliches europäisches Protokoll für die Durchführung von Punkt-Prävalenz-Studien erarbeitet und alle europäischen Länder aufgefordert, im Zeitraum 2011/12 nationale Prävalenzstudien zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Antibiotika-Anwendung durchzuführen. Dabei hat das ECDC die verschiedenen europäischen Länder gebeten, eine repräsentative Stichprobe von Patienten zu untersuchen. In Deutschland sollten 46 nach der Krankenhausgröße repräsentativ ausgewählte Krankenhäuser eingeschlossen werden. Eine entsprechende Zufallsstichprobe wurde ermittelt, und die ausgewählten Krankenhäuser um Teilnahme gebeten. Darüber hinaus wurden weitere interessierte Akut-Krankenhäuser zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Insgesamt beteiligten sich 132 Krankenhäuser an dieser Untersuchung. Die Tabelle zeigt die eingeschlossenen Patienten und die Ergebnisse der Studie. Da sich die Definitionen und Methoden der ersten nationalen Prävalenzstudie 1994 und der Prävalenzstudie 2011 nur geringfügig unterscheiden, werden die Daten von beiden Untersuchungen gegenüber gestellt (Tabelle 1).

Zur Beschreibung der Resistenzsituation sind Prävalenzstudien weniger geeignet, weil Infektionen mit multiresistenten Erregern vor allem bei solchen Patienten auftreten, die schwere Grundkrankheiten haben und damit längere stationäre Aufenthaltszeiten. Das führt zur Überschätzung des Problems im Rahmen von Punktprävalenzstudien. Deshalb werden zur Beschreibung der Situation hier die Daten des Krankenhausinfektionssurveillance-Systems (KISS) herangezogen.

Parameter	Alle Teilnehmer 2011	Repräsentative Krankenhäuser 2011	NIDEP 1 1994
Krankenhäuser	132	46	72
Median Bettenzahl	359	216	<400
Patienten	41 539	9 626	14 966
Prävalenz NI in % (CI95)	5,08 (4,68–5,49)	5,07 (4,41–5,77)	–
Prävalenz NI aktueller KH- Aufenthalt in % (CI95)	3,76 (3,44–4,08)	3,37 (2,93–3,84)	3,46 (3,1–3,9)

Tabelle 1: Vergleich der Prävalenz der nosokomialen Infektionen in der NIDEP 1-Studie und der aktuellen Studie

Bitte zitieren als: Gastmeier P. Nosokomiale Infektionen in Deutschland und Häufigkeit von Infektionen durch multiresistente Erreger. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs02.
DOI: 10.3205/13bhs02, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs029
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs02.shtml>

03

ESBL & Carbapenemasen – Gram-negative Erreger rüsten auf

Thomas A. Wichelhaus

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

Infektionskrankheiten stellen nach wie vor eine Bedrohung für die Gesundheit und das Leben vieler Menschen dar. Trotz großer Erfolge in der Antibiotikatherapie bakterieller Infektionen haben sich resistente Keime zu einem ernsthaften Problem im nosokomialen aber auch ambulanten Bereich entwickelt.

Seit Mitte der 80er Jahre ist im Klinikbereich bei zahlreichen Bakteriengruppen eine stetige Zunahme der Resistenz gegenüber vielen Antibiotika zu beobachten, nachdem die Resistenzsituation zuvor über ein Jahrzehnt unverändert oder sogar rückläufig war.

Von besonderer klinischen Relevanz sind Infektionen durch multiresistente Gram-negative Erreger wie *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, die sich durch den Erwerb von Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum sowie Carbapenemasen den wichtigsten Antibiotikagruppen entziehen.

Infektionserreger kennen keine Grenzen. Die Resistenzentwicklung in verschiedenen Ländern ist sehr unterschiedlich und hängt neben Aspekten des Hygienemanagements vor allem auch mit dem Umgang und Gebrauch von Antibiotika zusammen. In einigen Ländern haben die Resistenzraten im Vergleich zu Deutschland, mit relativ günstigen Resistenzverhältnissen, auch bei ambulanten Patienten bereits bedrohliche Ausmaße erreicht und der Import resistenter Keime stellt deshalb ein ernstzunehmendes Problem dar.

Die Verschlechterung der Resistenzsituation hat therapeutische Konsequenzen, da sich mit der Zunahme der Resistenz das Risiko eines Therapieversagens für die Patienten erhöht.

Bitte zitieren als: Wichelhaus TA. ESBL & Carbapenemasen – Gram-negative Erreger rüsten auf. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs03.
DOI: 10.3205/13bhs03, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs031
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs03.shtml>

04

MRSA & VRE – weiterhin eine Bedrohung oder Entspannung in Sicht?

Guido Werner, Franziska Layer, Birgit Strommenger, Christiane Cuny, Ingo Klare

NRZ für Staphylokokken und Enterokokken, Fachgebiet Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Wernigerode

Das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken (NRZ) ist in das RKI-Fachgebiet „Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen“ (FG 13) integriert. Primäre Zielstellung ist das Erkennen und Erfassung der Häufigkeit des Auftretens von Epidemiestämmen mit bestimmten Resistenz- und Virulenzeigenschaften. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Infektionsepidemiologie des RKI (FG 37) sowie lokalen und regionalen Gesundheitsämtern wird die komplexe Typisierung der Erreger zur Identifizierung von Transmissionsketten und zur Charakterisierung von Ausbruchsstämmen bearbeitet.

Bei MRSA setzt sich der Trend der letzten Jahre in der Verbreitung bestimmter Hospital-assoziiierter Epidemiekclone (HA-MRSA) fort, wobei die beiden vorherrschenden Typen (t002, ST225, „Rhein-Hessen MRSA“, t032, ST22, „Barnim MRSA“) deutschlandweit verbreitet sind [1]. Damit gehen statistisch weiter rückläufige Raten bei bestimmten Antibiotikaresistenzen wie gegen Tetracycline (2012: leichter Anstieg durch leicht häufigeres Auftreten von Livestock-assoziierten MRSA, s. unten), Makrolide und Aminoglykoside einher, da diese beiden Haupttypen im Gegensatz zu früheren Epidemietypen ein schmales Resistenzspektrum aufweisen. Community-assoziierte MRSA (CA-MRSA) traten nach wie vor nur sporadisch und wenn gehäuft, im familiären Umfeld betroffener Personen auf; die meisten Fälle zeigten bestimmte Risikofaktoren für CA-MRSA (Reiseanamnese, etc.). Livestock-assoziierte LA-MRSA erfuhren in den letzten Jahren anhand der Daten des NRZ einen leichten Anstieg, haben aber bisher keine größere Bedrohung. Sie zeigten in Gebieten intensiver Nutztierhaltung eine durchaus stärkere Gesamtprävalenz [2].

Bei VRE ist seit einigen Jahren ein verstärktes Auftreten von VanB Typ *E. faecium* zu erkennen (bei gleichbleibenden Einsendezahlen an VanA Typ VRE) [3], [4]. Einzelne VanB Stammvarianten sind mitunter schwierig zu detektieren (schwache Vancomycin-resistenzexpression) [5]. Eine Untersuchung an einer repräsentativen Sammlung an VanB *E. faecium* Stämmen hat gezeigt, dass sie

sich prinzipiell phänotypisch und genotypisch mittels etablierter Screeningmethoden, als auch primärdiagnostisch (Laborautomaten, MHK Testung) gut erkennen lassen [6]. Bestimmte Stammvarianten zeigten auch hier wie bei HA-MRSA eine überregionale Verbreitung.

Resistenzen gegen Reserveantibiotika (Daptomycin, Linezolid, Tigecyclin) waren bei Staphylokokken und Enterokokken nach wie vor selten und werden, wenn eingeschickt, im Detail analysiert.

Analysen von MRSA- und VRE-Stämmen aus den Resistenzstudien der PEG stimmten mit Ergebnissen und Trends aus dem NRZ überein.

Literatur

1. Layer F, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Witte W. Aktuelle Daten und Trends zu Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bundesgesundheitsblatt Sonderheft: "Nosokomiale Infektionen und antimikrobielle Resistenz". 2012;55:1377-86.
2. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, Jurke A, Becker K, Friedrich AW. Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as Causes of Human Infection and Colonization in Germany. PLoS One. 2013;8(2):e55040. DOI: 10.1371/journal.pone.0055040.
3. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken: Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. Bundesgesundheitsblatt Sonderheft: "Nosokomiale Infektionen und antimikrobielle Resistenz". 2012;55:1387-400.
4. Werner G. Vancomycin-resistente Enterokokken – Epidemiologie, Diagnostik, Typisierung, Trends. Krankenh hyg up2date. 2012;07(04):291-304.
5. Werner G, Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, Just HM, Ziegler R. Vancomycin-resistant vanB-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. Antimicrob Resist Infect Control. 2012 May 30;1(1):21. DOI: 10.1186/2047-2994-1-21.
6. Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, Werner G. Performance of three chromogenic VRE screening agars, two Etest® vancomycin protocols, and different microdilution methods in detecting vanB genotype *Enterococcus faecium* with varying vancomycin MICs. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Oct;74(2):171-6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.020.

Bitte zitieren als: Werner G, Layer F, Strommenger B, Cuny C, Klare I. MRSA & VRE – weiterhin eine Bedrohung oder Entspannung in Sicht?. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs04. DOI: 10.3205/13bhs04, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs048

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs04.shtml>

05

Die Entwicklung von EUCAST

Bernd Wiedemann

Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Bonn

Seit Einführung der Antibiotika wurden Methoden entwickelt, die die Wirksamkeit dieser Substanzen gegen Erreger von Infektionskrankheiten in vitro testen. In verschiedenen Ländern kam es zu separaten Entwicklungen, die zu diskrepanten Ergebnissen führten. Besonders groß waren die Unterschiede zwischen Amerika und den europäischen Ländern. Das galt nicht nur für die Methoden sondern auch für die Interpretation der Ergebnisse. In manchen europäischen Ländern kam es zum Nebeneinander von nationalen und amerikanischen Richtlinien. Das machte eine Vergleichbarkeit von Resistenzstatistiken unmöglich.

Die ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) hat daher 1997 eine Kommission namens EUCAST (European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing) gegründet um für neu eingeführte Antibiotika einheitliche Methoden und einheitliche Bewertungen für Europa vorzuschlagen. Aus jedem europäischen Land sollte ein Fachvertreter in die Kommission geschickt werden. Unter der Leitung von Ian Philips wurden für mehrere neue Antibiotika Grenzwerte vorgeschlagen. Ebenso begann die Entwicklung von Vorschriften für die Testung und die Bewertung der Ergebnisse. Hierzu liegen eine Reihe von Publikationen aus dem Jahr 2000 im Clin Microbiol Infec vor.

Im Jahr 2002 übernahm Gunnar Kahlmeter den Vorsitz von EUCAST. Das Ziel veränderte sich in Richtung auf eine allgemeine Harmonisierung der Methoden und Bewertung für die Bestimmung der Empfindlichkeit von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika in Europa. Es wurden EUCAST Gremien gebildet: das General Committee, das Steering Committee, Subcommittees für spezielle Methoden oder Aufgabengebiete, wie die Testung anaerob wachsender Bakterien, und national AST Committees. Zusätzlich wurde ein Informationsaustausch mit der Industrie, die einerseits Methoden und andererseits die Antibiotika selbst herstellen und vertreiben, etabliert.

Das von der ESCMID berufene Steering Committee besteht aus dem Vorsitzenden, dem wissenschaftlichen Sekretär, dem clinical data coordinator, einem Repräsentanten von jedem europäischen NAC und zwei Repräsentanten vom EUCAST General Committee. Das Steering Committee tagt mehrmals im Jahr und erstellt vorläufige Dokumente, die vom General Committee verabschiedet werden.

Die Arbeit wird hauptsächlich durch die ehrenamtliche Tätigkeit der Fachleute erledigt. Die anfallenden Kosten für Verwaltung Reisekosten usw. werden durch ESCMID, nationale Komitees und die Europäische Union gesponsert.

Unter <http://www.eucast.org/> findet man alle erarbeiteten Daten, die jedermann im Internet kostenfrei zugänglich sind. Methoden für die Dilutions- und die Diffusions- Methoden sowie deren Bewertung. Hier findet man auch Tabellen und Grafiken zur Normalverteilung der MHK Werte bei den verschiedenen Spezies, Tabellen mit den Grenzwerten für die Beurteilung der einzelnen Spezies für alle gängigen Antibiotika. Die Methoden werden ausführlich dargestellt, Sollwerte für Referenzstämme findet man genauso wie eine umfangreiche Dokumentation, in der die Grundlagen für die Beschlüsse über die Vorschriften. Diese umfangreiche Darstellung ist bisher von keiner vergleichbaren Organisation präsentiert worden.

EUCAST arbeitet eng mit der EMA (European Medicines Agency) zusammen. Es gibt eine SOP der EMA für die Erstellung durch EUCAST. Dies verleiht den EUCAST Grenzwerten einen offiziellen europäischen Charakter.

Bitte zitieren als: Wiedemann B. Die Entwicklung von EUCAST. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs05. DOI: 10.3205/13bhs05, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs053

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs05.shtml>

Der Weg von CLSI zu EUCAST

Michael Lefmann

Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, HELIOS Klinikum Emil-von-Behring, Berlin

Im Verlauf des Jahres 2010 haben sich mehrere mikrobiologische Labore einer großen Klinikgruppe für den Wechsel von CLSI zu EUCAST entschieden.

Der Weg zur Entscheidung, die Implementierung und die Erfahrungen mit EUCAST in der mikrobiologischen Routinediagnostik werden dargestellt. Dabei stehen Probleme und Lösungen im Umstellungs-Prozess als auch bei der Anwendung von EUCAST im Vordergrund. Der Einfluss des Wechsels auf die Resistenzdaten der Folgejahre war gering und wird anhand einzelner Beispiele diskutiert.

EUCAST hat sich in der Praxis bewährt. Die Vorteile – Transparenz, Verfügbarkeit, Plausibilität – überwiegen deutlich die Probleme bei der Umstellung im Routinebetrieb.

Bitte zitieren als: Lefmann M. Der Weg von CLSI zu EUCAST. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs06.

DOI: 10.3205/13bhs06, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs069

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs06.shtml>

ISO 20776-1 (2006) – Anwendung und Fallstricke

Barbara Körber-Irrgang, Michael Kresken

Antinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung & Kommunikation mbH Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Für die Bestimmung und Bewertung der Empfindlichkeit bakterieller Krankheitserreger gegen Antibiotika finden in Deutschland seit vielen Jahren zwei unterschiedliche Normen Anwendung. Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) bemüht sich schon seit längerer Zeit um die Etablierung einheitlicher Grenzwerte und Richtlinien zur Empfindlichkeitstestung in Europa, mit dem Ziel, die Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus verschiedenen Laboren und Studien zu verbessern. In zahlreichen Laboren wurde mit der Umstellung auf den EUCAST-Standard bereits begonnen. Das EUCAST hat eine eigene Richtlinie für den Agardiffusionstest erstellt und empfiehlt für die MHK-Bestimmung die Mikrobouillondilution entsprechend der Norm ISO 20776-1:2006 [1]. Die ISO 20776-1:2006 nimmt jedoch nicht zu allen Punkten Stellung, die für die Empfindlichkeitstestung von Bedeutung sind: a) Als Testmedium für Streptokokken wird Kationen-supplementierte Mueller-Hinton Bouillon (MHB) mit 2,5–5% lysiertem Pferdeblut (LP) empfohlen, während das EUCAST die Verwendung von MHB mit 5% LP und 20 mg/l β -Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (β -NAD) empfiehlt. b) Die Testbedingungen für andere anspruchsvolle Bakterien wie z.B. *Haemophilus influenzae* werden nicht beschrieben. c) Die Toleranzbereiche der Kontrollstämme für Amoxicillin/Clavulansäure beziehen sich auf die Testung im Verhältnis 2:1, obwohl das EUCAST Grenzwerte auf der Basis einer fixen Clavulansäure-Konzentration (2 mg/l) veröffentlicht hat. d) Es fehlen genauere Angaben zur Einstellung des Inokulums bei verschiedenen Bakteriengruppen. e) Als Referenzmethode zur Bestimmung der Empfindlichkeit gegen Fosfomycin wird primär die Agardilution empfohlen. Vergleichende Untersuchungen für Fosfomycin mit der Agar- und Mikrodilution in unserem Labor ergaben jedoch vergleichbare MHK-Werte für Gram-negative Bakterien. Diese und weitere Punkte bedürfen der Klarstellung, um die Vergleichbarkeit von Messergebnissen aus verschiedenen Laboren und Studien zu ermöglichen.

Literatur

1. DIN EN ISO 20776-1: Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme – Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung – Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1). Deutsche Fassung EN ISO 20776-1. DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag 2006.

Bitte zitieren als: Körber-Irrgang B, Kresken M. ISO 20776-1 (2006) – Anwendung und Fallstricke. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs07.

DOI: 10.3205/13bhs07, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs079

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs07.shtml>

Detektion von MRSA mit mecA-Homologen

Karsten Becker

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster

Der Goldstandard zur Identifizierung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Isolaten beruht neben der Detektion eines taxonspezifischen Gens auf dem Nachweis des *mecA*-Gens als Teil des SCC_{mec}-Elements. Kürzlich wurde ein *mecA*-Homolog (*mecA*_{LG251}) als Bestandteil des bisher unbekanntes Kassettyps XI beschrieben, das nur ca. 70% Homologie auf DNA- und 63% Homologie auf Aminosäure-Ebene aufweist und nach neuer Nomenklatur als *mecC* bezeichnet wird.

mecC-tragende Isolate exprimieren ein PBP2a-Homolog, das auch phänotypisch zur Methicillinresistenz führt. In *in vitro*-Testen reicht die Bandbreite von niedrigen, „empfindlichen“ MHK-Werten für Oxacillin bzw. Cefoxitin bis hin zu relativ hohen Werten für Oxacillin (bis 32 mg/l) bzw. Cefoxitin (bis 64 mg/l). Die diagnostische Herausforderung besteht in der Diskrepanz im Testausfall kulturbasierter und DNA-basierter Verfahren. Unabhängig davon ob *mecA*- oder SCC_{mec}/*orfX*-basierte Amplifikationsstrategien eingesetzt werden, erkennen diese Tests derzeit nicht *mecC*-MRSA. Auch anti-PBP2a-Agglutinationsteste versagen hier.

Zwischenzeitlich konnten *mecC*-MRSA in mehreren europäischen Ländern identifiziert werden. Für Deutschland konnte in Auswertung multizentrischer Studienisolate gezeigt werden, dass *mecC*-positive Isolate in verschiedenen klonalen Komplexen bei Mensch und Tier vorkommen und in den letzten Jahren ca. 0,05% der humanen MRSA-Isolate ausmachen [1], [2], [3]. Für den Bereich Veterinärmedizin und Lebensmittel lässt sich der Anteil derzeit nicht abschätzen. Die britischen und deutschen *mecC*-MRSA erwiesen sich mehrheitlich dem MLST-Komplex CC130 zugehörig, seltener fanden sich Isolate anderer klonaler Komplexe. Unter den *spa*-Typen, die dem CC130-MLST-Komplex zugeordnet werden, findet sich häufig der *spa*-Typ t843.

Bis zur Marktverfügbarkeit kommerzieller Assays mit entsprechender Targetausweitung sollte bei diskrepanten MRSA-Testergebnissen eine Abklärung mit *mecC*-nachweisenden in house-PCR-Verfahren angestrebt werden.

Literatur

1. Kriegeskorte A, Ballhausen B, Idelevich EA, Köck R, Friedrich AW, Karch H, Peters G, Becker K. Human MRSA isolates with novel genetic homolog, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jun;18(6):1016-8. DOI: 10.3201/eid1806.110910
2. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriegeskorte A, Friedrich AW, Gatermann S, Peters G, von Eiff C, Becker K; study group. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol.* 2012 Oct;50(10):3186-92. DOI: 10.1128/JCM.01174-12
3. Sabat AJ, Koksai M, Akkerboom V, Monecke S, Kriegeskorte A, Hendrix R, Ehrlich R, Köck R, Becker K, Friedrich AW. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains that carry a novel genetic homologue and important virulence determinants. *J Clin Microbiol.* 2012 Oct;50(10):3374-7. DOI: 10.1128/JCM.01121-12

Bitte zitieren als: Becker K. Detektion von MRSA mit *mecA*-Homologen. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs08.
DOI: 10.3205/13bhs08, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs088
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs08.shtml>

09

Phänotypische & genotypische Detektion von Beta-Laktamasen

Yvonne Pfeifer

Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

Beta-Laktamasen sind bakterielle Enzyme, die in der Lage sind verschiedene Beta-Laktam-Antibiotika (u.a. Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) zu hydrolysieren. Die daraus folgende Erregerresistenz stellt den behandelnden Arzt im Falle einer Infektion vor Probleme, denn die Anzahl therapeutisch wirksamer Substanzen ist dadurch deutlich reduziert. Anlass zur Sorge ist die zunehmende Häufigkeit von multiresistenten gram-negativen Erregern mit Bildung von Extended-Spektrum Beta-Laktamasen (ESBL), die Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Penicillinen vermitteln und Carbapenemase-Bildner, die resistent gegen nahezu alle Beta-Laktam-Antibiotika inklusive der Carbapeneme sind. Schnelles und zuverlässiges Erkennen und sofortige Umsetzung der empfohlenen Hygienemaßnahmen sind daher unerlässlich, um die Weiterverbreitung solcher Erreger zu verhindern. Nach dem Erreger-Screening, für das spezielle Medien mit Cephalosporinen (Detektion ESBL-Bildner) und Carbapenemen (Detektion Carbapenemase-Bildner) verfügbar sind, werden im klinisch diagnostischen Labor vor allem Methoden zur phänotypischen Bestätigung von ESBL und Carbapenemasen angewendet. Hierzu zählen der modifizierte Hodge-Test oder der Carba-NP-Test zum generellen Nachweis einer Carbapenemase-Bildung sowie Disc-Tests oder Etests (Agardiffusions-Verfahren) unter Verwendung von Inhibitoren für spezielle Carbapenemase-Typen (Borsäurederivate zum KPC-Nachweis; EDTA-Derivate zum Nachweis von Metallo-Beta-Laktamasen). Für ESBL-Bildner sind verschiedenste Disc-Tests und Etests im Handel, die auf der Wirkung von ESBL-Inhibitoren (Clavulansäure) funktionieren oder zusätzlich ESBL von anderen Beta-Laktamasen abgrenzen können, z.B. Kombinationstests mit Cloxacillin zum Nachweis von AmpC-Beta-Laktamasen. Bedingt durch die z.T. sehr unterschiedliche Höhe der ESBL- und Carbapenemase-Produktion im Erreger sind falsch-negative oder auch falsch-positive Ergebnisse bei phänotypischen Nachweisverfahren immer möglich. Die sicheren Methoden zur genotypischen Bestätigung der ESBL- oder Carbapenemase-Präsenz sind generell PCR-basierte Verfahren, wobei der Nachweis der entsprechenden Gene per Microarray oder ELISA erfolgt. Diese noch relativ kostenintensiven Tests identifizieren den exakten ESBL- oder Carbapenemase-Typ, ein Ergebnis, das z.B. bei der Infektionskontrolle im Ausbruchfall sowie für die lokale Infektionsepidemiologie erhebliche Vorteile bringt. In Deutschland können Isolate derzeit zur kostenfreien genotypischen ESBL/Carbapenemase-Bestätigung in mehrere Speziallabore eingeschendet werden.

Bitte zitieren als: Pfeifer Y. Phänotypische & genotypische Detektion von Beta-Laktamasen. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs09.
DOI: 10.3205/13bhs09, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs094
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs09.shtml>

10

Sollen die MHK-Werte von ESBL-Bildnern interpretiert werden? Pro- und Contra-Diskussion

Ernst Molitor¹, Martin Kaase²

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

²Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Traditionell wird in vielen mikrobiologischen Laboratorien eine Interpretation von Antibiogrammen vorgenommen. Insbesondere bei ESBL-bildenden *K. pneumoniae* und *E. coli* wurde in vielen Laboratorien eine Interpretation in vitro sensibler gemessener Werte bei Piperacillin/Tazobactam und Cephalosporinen der dritten Generation auf resistent vorgenommen. Die neuen EUCAST-Empfehlungen weichen nun von diesem traditionellen Konzept ab und sehen vor, dass eine Befundung entsprechend der gemessenen MHK erfolgen soll, ggf. also auch eine Befundung oben genannter Antibiotika als sensibel. Diese neue Position der EUCAST wird in der Fachwelt kontrovers diskutiert und in diesem Beitrag sollen Vor- und Nachteile dieser Empfehlung aufgezeigt werden.

Bitte zitieren als: Molitor E, Kaase M. Sollen die MHK-Werte von ESBL-Bildnern interpretiert werden? Pro- und Contra-Diskussion. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs10.
DOI: 10.3205/13bhs10, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs108

11

Vorgehen bei MRE-Ausbruch – Praxis der Unterstützung durch das Robert Koch-Institut (RKI) bei Ausbrüchen nosokomialer Infektionen

Julia Hermes

Robert Koch-Institut, Fachgebiet 32, Berlin

Nosokomiale MRE-Ausbrüche sind ein Problem, das zunehmend in das öffentliche Interesse tritt. Nosokomiale Infektionen im Rahmen von Ausbrüchen machen eher einen kleinen Teil aller nosokomialen Infektionen aus, doch wird bei Auftreten nosokomialer Ausbrüche im Krankenhaus der Widerspruch zwischen dem Krankenhaus als Ort der Heilung und dem Krankenhaus als mögliche Gefahrenquelle besonders deutlich.

Gemäß Infektionsschutzgesetz § 4 Absatz 1 berät das Robert Koch-Institut (RKI) auf Ersuchen einer obersten Landesgesundheitsbehörde die zuständigen Stellen bei Maßnahmen zur Vorbeugung, Erkennung und Verhinderung der Weiterverbreitung von schwerwiegenden übertragbaren Krankheiten. Dies wird umgesetzt, indem die obersten Landesgesundheitsbehörden das RKI einladen, die lokalen Gesundheitsbehörden bei der Aufklärung und dem Management von Ausbrüchen zu unterstützen. In den letzten Jahren ist dies immer häufiger auch bei nosokomialen MRE-Ausbrüchen vorgekommen.

Für Ausbruchsmanagement und -untersuchung ist wichtig, dass ein Ausbruchsteam zusammengestellt wird, in dem alle verantwortlichen Institutionen und wichtigen Disziplinen vertreten sind und die Aufgaben eindeutig zugeordnet werden.

Eine Ausbruchsbeschreibung ist hilfreich, um Hypothesen zu möglichen Infektionsquellen und Übertragungswegen zu formulieren. Oft werden im Rahmen dieser Zusammenarbeit vom RKI zusätzlich analytische Studien durchgeführt. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass die Datengrundlage nicht immer für eine analytische Studie zur Überprüfung der Hypothesen ausreicht, vor allem, wenn im Rahmen des Ausbruchs zu spät oder zu wenig gescreent wurde. Typische Probleme in solchen Fällen sind, dass unklar bleibt wann ein Patient den Ausbrucherreger erworben hat, wie der relevante Expositionszeitraum zu definieren ist oder Patienten zu identifizieren, die als Kontrollen geeignet sind, also sicher nicht den Ausbruchserreger tragen.

Bitte zitieren als: Hermes J. Vorgehen bei MRE-Ausbruch – Praxis der Unterstützung durch das Robert Koch-Institut (RKI) bei Ausbrüchen nosokomialer Infektionen. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs11.

DOI: 10.3205/13bhs11, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs113

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs11.shtml>

12

Keimpektrum und Resistenzen in der Neurologischen Frührehabilitation

R. Thomas

Asklepios Kliniken Schildautal, Seesen

Einrichtungen der Neurologischen Frührehabilitation (NFR) in Deutschland zeichnen sich durch verhältnismäßig hohe Anteile an multi-resistenten Keime aus, sowohl im gram-positiven als auch im gram-negativen Bereich. Ursächlich für diese hohen Prävalenzraten sind die Patientenzusammensetzung und der nicht selten vorausgegangene Aufenthalt auf einer Intensivstation, der häufig mit einer Langzeitbeatmung und mehrfachen antibiotischen Behandlungen einhergeht. Viele Patienten sind außerdem immun kompromittiert und weisen Fremdmaterial (TK, ZVK, DK, etc.) auf.

Prävalenzraten zwischen 12 und 14% MRSA-positive Patienten wurden in Untersuchungen festgestellt. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten bringen ihre Keime aus dem vorbehandelnden Krankenhaus mit. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten ist besiedelt und hat keine Infektionszeichen.

Daten zum Vorkommen von gram-negativen Erregern, VRE und CDAD aus diesem Bereich sind bisher nicht veröffentlicht. Erste eigene Untersuchungsergebnisse zum Keimpektrum und Resistenzen aus einer Einheit für NFR werden berichtet.

Die hohe Anzahl von Patienten mit multi-resistenten und z. T. isolier-pflichtigen Erregern stellt eine besondere Herausforderung bei der Versorgung von Patienten in der Neurologischen Frührehabilitation dar.

Bitte zitieren als: Thomas R. Keimpektrum und Resistenzen in der Neurologischen Frührehabilitation. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs12.

DOI: 10.3205/13bhs12, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs121

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs12.shtml>

Poster

13

Epidemiologie der β -Laktamasen – eine intelligente Datenbank

Thomas Fischer¹, Christian Brandt², Claudia Stein², Oliwia Makarewicz^{2,3}, Mathias W. Pletz^{2,3}

¹Lehrstuhl für Wirtschaftsinformatik, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

²Zentrum für Infektionskrankheiten und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena

³Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Jena

Die Ausbreitung von Resistenzen, insbesondere der β -Laktamasen mit ESBL und Carbapenemase-Phänotypen hat in den letzten Jahrzehnten sichtbar zugenommen. Mittlerweile sind über 800 verschiedene Varianten von β -Laktamasen bekannt. Nicht alle dieser Varianten sind dabei von klinischem Interesse. Viele sind im Zug von Laborexperimenten entstanden, andere sind natürlichen Ursprungs und kommen bislang nur in Umweltkeimen vor. Man geht davon aus, dass viele der neu beobachteten, klinisch relevanten Varianten ihren Ursprung in β -Laktamasen von nicht-pathogenen Bakterien haben und sich durch selektionsdruck-bedingte Mutagenese und mobile Elemente verändern und ausbreiten. Die Menge an zugänglichen Informationen ist mittlerweile zu groß, um die Dynamik der Ausbreitung von β -Laktamasen zu erfassen und zu verstehen, z.B. ergibt der Suchbegriff „ESBL“ in PubMed 2.889 Treffer (02.03.2013). Wir arbeiten daher an einem computergestützten Algorithmus, der in der Lage ist, die bereits vorhandenen Informationen und Quellen (z.B. PubMed) zu sortieren und in einer sich selbständig erweiternden Datenbank abzubilden. So können komplexe Zusammenhänge verschiedener Parameter (z.B. Resistenzprofil, Spezies, Region, Zeitraum) vereinfacht dargestellt und die Entwicklung der Ausbreitung besser verfolgt und evtl. sogar vorhergesagt werden.

Hier stellen wir das Prinzip der Datenerfassung und Verarbeitung vor und zeigen erste Auswertungen.

Bitte zitieren als: Fischer T, Brandt C, Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. Epidemiologie der β -Laktamasen – eine intelligente Datenbank. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs13.

DOI: 10.3205/13bhs13, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs130

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs13.shtml>

14

m-RNA basierte Differenzierung von β -Laktamasen aus Patientenmaterial

Claudia Stein, Christian Brandt, Mareike Klinger, Oliwia Makarewicz, Mathias Pletz

Zentrum für Infektionskrankheiten und Krankenhaushygiene/Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Jena

Bei kritisch kranken Patienten ist eine schnelle Diagnostik von Resistenzen überlebenswichtig. Klassische Methoden erfordern jedoch meist die Anreicherung der Erreger (Blutkultur), da sie nicht sensitiv genug sind, diese direkt (z.B. in Blutproben) zu erfassen. So können bis zur Detektion resistenter Erreger bis zu 72 Stunden vergehen, wodurch sich eine adäquate Therapie ggf. deutlich verzögert. Die rasche Ausbreitung neuer β -Laktamasevarianten mit ESBL und CHDL (carbapenem-hydrolyzing class D β -Lactamase) Phänotypen erschwert den Nachweis zusätzlich, da einige Resistenzen (z.B. gegen Carbapeneme) übersehen werden können oder sich durch Maskierungseffekte phänotypisch nicht abbilden lassen. Derzeit verfügbare NAT-basierte Methoden (SeptiFast von Roche Diagnostics oder VYOO PCR von SIRS-Lab) sind auf der anderen Seite arbeitsaufwendig und kostspielig. Ferner erfassen diese nicht alle klinisch relevanten β -Laktamasen, was an der hohen Sequenzvariabilität vieler β -Laktamasegruppen (CTX-M, OXA, AmpC) liegt. Ein weiteres Problem ist die Diskrepanz zwischen genotypischem Nachweis von Resistenzdeterminanten und phänotypischer Resistenz.

Wir entwickeln eine mRNA-basierte Methode, bei der Erreger direkt aus EDTA-Blut detektiert werden. Dabei wird die mRNA bereits im ersten Schritt spezifisch nach der Vollblut-Lyse gereinigt werden. Anschließend wird durch reverse Transkription eine c-DNA Abschrift generiert, die durch Pyrosequenzierung zur Bestimmung der vorliegenden Varianten verwendet wird. Nachdem „proof of principle“ an mit Teststämmen versehenen Blutproben erfolgt nun die Optimierung der Methode für die klinische Anwendung.

Bitte zitieren als: Stein C, Brandt C, Klinger M, Makarewicz O, Pletz M. m-RNA basierte Differenzierung von β -Laktamasen aus Patientenmaterial. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs14.

DOI: 10.3205/13bhs14, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs146

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs14.shtml>

15

Mutationsdynamik von CTX-M-ESBLs – kann man der MHK trauen?

Joao Costa Ramos¹, Claudia Stein¹, Yvonne Pfeifer², Christian Brandt¹, Cora Assmann³, Oliwia Makarewicz^{3,4}, Mathias W. Pletz^{4,5}

¹Zentrum für Infektionskrankheiten und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena

²Robert-Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

³Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Jena

⁴Zentrum für Infektionskrankheiten und Krankenhaushygiene

⁵Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Jena

Die derzeitige globale Ausbreitung von Gram-Negativen mit einem ESBL-Phänotyp hat zu einem gesteigerten Gebrauch von Carbapenemen – die als Mittel der Wahl bei ESBL-bildenden Erregern gelten – mit konsekutiver Ausbreitung von Carbapenemase geführt. Um den Carbapenemverbrauch zu reduzieren, wurden von EUCAST und CLSI 2011/2013 neue Richtlinien für den Gebrauch von Cephalosporinen verfasst [1]. Diese empfehlen sich stärker an die MHK-Werte zu halten und eine Cephalosporin-Therapie zu beginnen, auch wenn der vorliegende Erreger gegen ein anderes Cephalosporin resistent getestet wurde, vorausgesetzt, es liegt eine Suszeptibilität gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure vor. Diese Empfehlung stützen sich auf einige Studien, aus denen hervorgeht, dass das therapeutische ‚outcome‘ stärker mit dem MHK korreliert als mit dem ursprünglichen Kategorisierung [2], [3].

Allerdings stellt sich die Frage, wie zuverlässig die *in vitro* MHK-Testung (z.B. der Inokulumeffekt) bei den hochvariablen und häufigen CTX-M ESBL ist, die Inhibitor-sensitive sind. Wir haben deshalb eine *in vitro* Evolution unter verschiedenen selektiven Bedingungen mit drei CTX-M Varianten: CTX-M1 (resistent gegen Ceftriaxon und Cefepim), -14 (resistent gegen Ceftriaxon und Cefepim) und 15 (resistent gegen Ceftriaxon, Ceftazidim und Cefepim) durchgeführt und die Veränderungen der Resistenzspektren der Klone gegen Ceftriaxon, Ceftazidim und Cefepim der in Abhängigkeit von der Zeit (Zellteilung) verfolgt. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Tendenz -auch ohne Antibiotika-Selektionsdruck- von CTX-M1 und -14 zum CTX-M15-Phänotypen. Dabei mutiert die CTX-M-14 schneller als CTX-M-1 in Richtung CTX-M-15. Somit ist die o.g. neue EUCAST-Empfehlung kritisch zu werten und sollte vor einer generellen Umsetzung zunächst durch weitere Studien geprüft werden.

Literatur

1. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Feb;19(2):141-60. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
2. Andes D, Craig WA. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Nov;11 Suppl 6:10-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01265.x
3. Maglio D, Ong C, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP. Determination of the *in vivo* pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):1941-7. DOI: 10.1128/AAC.48.6.1941-1947.2004

Bitte zitieren als: Costa Ramos J, Stein C, Pfeifer Y, Brandt C, Assmann C, Makarewicz O, Pletz MW. Mutationsdynamik von CTX-M -ESBLs – kann man der MHK trauen?. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs15.

DOI: 10.3205/13bhs15, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs159

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs15.shtml>

16

12 Jahre Resistenzmonitoring für tierpathogene Bakterien GERM Vet-System des nationalen Resistenzmonitoring des BVL

Heike Kaspar, Ulrike Steinacker, Katrin Heidemanns, Antje Römer, Jürgen Wallmann, Joachim Mankertz

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Berlin

Jeder Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe fördert die Selektion von Resistenzen, dennoch sind Antibiotika unverzichtbar in der Therapie und zur Gesunderhaltung von Mensch und Tier. Sie können jedoch in der Tierhaltung kein Ersatz für suboptimale Haltungsbedingungen und mangelnde Hygiene sein. Es muss vielmehr auf einen intelligenten und gerechtfertigten Einsatz gemäß der Antibiotikaleitlinien hin gearbeitet werden.

Als ein wichtiges Werkzeug dient hierzu die Erfassung der aktuellen Resistenzlage, deren Veränderungen und die frühzeitige Aufdeckung von Resistenzen gegenüber der als „critically important“ eingestuften Substanzen. Hierfür hat sich seit mittlerweile 12 Jahren das Nationale Resistenzmonitoring für tierpathogene Bakterien als valide Datenbasis etabliert. Diese Daten können epidemiologische Zusammenhänge über den Stand, die Entwicklung und die Ausbreitung bakterieller Resistenzen ableiten. Außerdem können so eventuelle regionale Resistenzunterschiede erkannt und aktuelle Empfehlungen für eine "kalkulierte" Therapie beim Einsatz antibakterieller Substanzen gegeben werden.

Seit dem Jahr 2001 wird vom BVL eine jährliche Multicenterstudie bei erkrankten, Lebensmittel liefernden Tieren, seit 2005 auch bei Heimtieren, durchgeführt. Es wird eine repräsentative Stichprobe nach einem definierten Stichprobenplan entsprechend der festgelegten Bakterienspezies, Indikationen und Tierarten gezogen. Hierbei wird auf die regionale Verteilung der Stichprobe entsprechend der Tierbestandszahlen in den einzelnen Bundesländern geachtet, zudem werden zahlreiche epidemiologische Parameter wie Tieralter, Herdengröße und Antibiotikavorbehandlung etc. abgefragt. An der Studie beteiligt sind zurzeit 35 staatliche, universitäre und private Laboratorien. Die Untersuchung und Bewertung erfolgt mittels Bouillon-Mikrodilutionsverfahren zur Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) nach CLSI Standard M31-A3 [1].

Aufgrund dieser soliden wissenschaftlichen Datenbasis wird es möglich, die Resistenzlage im veterinärmedizinischen Bereich zu bewerten und in Bezug zur Einschätzung des Risikos für die Humanmedizin zu setzen. Diese Einschätzung stellt einen wichtigen Gesichtspunkt in der Gefährdungsbeurteilung für den Menschen dar, da grundsätzlich davon ausgegangen werden muss, dass sowohl resistente Bakterien selbst als auch bakterielle Resistenzgene vom Tier auf den Menschen übertragen werden können.

Literatur

1. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. CLSI document M31-A3. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

Bitte zitieren als: Kaspar H, Steinacker U, Heidemanns K, Römer A, Wallmann J, Mankertz J. 12 Jahre Resistenzmonitoring für tierpathogene Bakterien GERM Vet-System des nationalen Resistenzmonitoring des BVL. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs16.

DOI: 10.3205/13bhs16, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs165

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs16.shtml>

Does the change in the EUCAST ESBL Expert rules help the patient?

M. Hoeck¹, B. Wiedemann²

¹DRK Kliniken Berlin/Westend, Institut für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Berlin

²Schaalby

Objectives: ESBL producing E.coli strains become a serious problem, as these strains often leave little therapeutic options especially in intensive care units. The therapeutic options seem further limited if the former EUCAST expert rule was used to convert sensitivity to beta lactams to intermediate and intermediate to beta lactams to resistant, if an ESBL was recorded for the respective strain. The change for 2010 is: "Cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect clinically important resistance mechanisms (including ESBL). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility."

We analysed isolates in order to see if the change in the EUCAST expert rule opens new therapeutic options.

Methods: The laboratory used the automated BD PHOENIX-systems measuring MICs. The BD EPICENTER Data-Management-System is used for the evaluation of the data in the laboratory and for the transfer of the data for joint analysis. For this study we analysed the MICs of ESBL producing E.coli isolates in a period from 2006 to 2010. The ESBL production was checked with the associated BD-expert system, as the Phoenix shows excellent performance as far as the ESBL detection is concerned [1].

Copy strains are excluded. Quality control assays are routinely performed.

Results: With the MICs of the ESBL producing strains to ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefepime (FMC), and Azthreonam (ATM) we calculated the sensitivity, using the new EUCAST breakpoints (Table 1, Table 2).

Sensitivity of ESBL producing <i>K. pneumoniae</i>			
	%S	%I	n
ATM		16.1	684
CTX	11	3.4	684
CAZ	2.3	16.8	683
FEP	0.2	23.3	476

Table 1

Sensitivity of ESBL producing <i>E. coli</i>			
	%S	%I	n
ATM	0.2	28	1,846
CTX	21.4	4	1,828
CAZ	6	47	1,845
FEP	0.4	28	1,537

Table 2

Conclusion: There is no doubt, that the knowledge of the underlying mechanism is of great value for epidemiological and infection control reasons. However in the every day routine laboratory, and in favour of the patient the new breakpoints together with a reliable system for the detection of ESBLs is beneficial for the patient, as it opens treatment alternatives and at the same time gives a warning for the infection control.

References

1. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Paauw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J. Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum beta-lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol.* 2002 Oct;40(10):3703-11. DOI: 10.1128/JCM.40.10.3703-3711.2002

Please cite as: Hoeck M, Wiedemann B. Does the change in the EUCAST ESBL Expert rules help the patient?. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs17.

DOI: 10.3205/13bhs17, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs174

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs17.shtml>

Raman-spektroskopische Charakterisierung der Interaktion von *Enterococcus faecalis* mit Vancomycin

Cora Assmann¹, Sophia Kostudis¹, Claudia Beleites², Wolfgang Pfister³, Jürgen Popp^{1,2,4}, Michael Bauer¹, Ute Neugebauer^{1,2}

¹Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC), Universitätsklinikum Jena, Jena

²Institute für Photonische Technologien e. V. (IPHT), Jena

³Institute für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena

⁴Institute für Physikalische Chemie und Abbe Center of Photonics, Jena

Enterococcus faecalis ist ein Gram-positives Bakterium, welches Urininfektionen, Endokarditis und in seltenen Fällen Sepsis verursachen kann. Enterokokkeninfektionen werden häufig mit Vancomycin behandelt, jedoch wurden in den letzten Jahren zunehmend Resistenzen beobachtet. Klassische mikrobiologische Methoden benötigen bis zu drei Tage für die Erstellung eines Resistenzprofils. Neue spektroskopische Methoden könnten hier einen großen Zeitgewinn bringen. Wir verwenden Raman-Spektroskopie, als zerstörungsfreie schwingungsspektroskopische Methode, um die Wechselwirkung von Vancomycin mit *E. faecalis* zu untersuchen. Die Raman-Spektren der Bakterien setzen sich aus den Schwingungen der molekularen Komponenten wie DNA/RNA, Lipide, Peptide und Polysaccharide zusammen. Die resultierenden Spektren sind so spezifisch, dass sie bereits zur Bakterienidentifizierung teilweise bis auf Stammesebene verwendet werden können [1]. In unserem Projekt haben wir *E. faecalis* ATCC 29212 in Flüssigkultur mit verschiedenen Vancomyinkonzentrationen inkubiert und Raman-Spektren aufgenommen. Bereits nach 30 Minuten Einwirkung von Vancomycin konnten spektrale Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Proben beobachtet werden. Basierend auf diesen Unterschieden wurde ein Klassifikationsmodell erstellt, das die Bakterienspektren nach Art der Behandlung klassifiziert [2]. Mit diesem Modell konnten Spektren der Kontrollgruppe mit einer Genauigkeit von 100%, sowie die Spektren der mit Vancomycin behandelten Bakterien mit einer 98%igen Genauigkeit zugeordnet werden. Diese ersten Ergebnisse sind vielversprechend, so dass in Zukunft, basierend auf spektralen Signaturen, Klassifikationsmodelle erstellt werden können, die in der Lage sind, Spektren von resistenten und sensitiven Bakterienstämmen zu unterscheiden. Aus diesem Grund werden wir uns in der Weiterführung des Projekts auf Vancomycin-resistente *E. faecalis* und *E. faecium* Stämme konzentrieren.

Danksagung

Besonderer Dank gilt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zur finanziellen Unterstützung des Projekts sowie Frau Saupe vom Institut für Medizinische Mikrobiologie Jena.

Literatur

1. Harz M, Rösch P, Popp J. Vibrational spectroscopy – a powerful tool for the rapid identification of microbial cells at the single-cell level. *Cytometry A*. 2009 Feb;75(2):104-13. DOI: 10.1002/cyto.a.20682
2. Neugebauer U, Assmann C, Schröder U, Ramoji A, Glaser U, Beleites C, Pfister W, Popp J, Bauer M. Raman spectroscopic investigation of the interaction of *Enterococcus faecalis* and vancomycin: towards a culture-independent antibiotic susceptibility test. *Critical Care*. 2012;16(Suppl 3):P85. DOI: 10.1186/cc11772

Bitte zitieren als: Assmann C, Kostudis S, Beleites C, Pfister W, Popp J, Bauer M, Neugebauer U. Raman-spektroskopische Charakterisierung der Interaktion von *Enterococcus faecalis* mit Vancomycin. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs18.

DOI: 10.3205/13bhs18, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs182

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs18.shtml>

Extended-Spektrum β -Laktamasen (ESBL) in *Escherichia coli* aus Krankenhäusern, ambulantem Bereich und Allgemeinbevölkerung

Christoph Eller¹, Yvonne Pfeifer¹, Rasmus Leistner², Giuseppe Valenza³, Constanze Wendt⁴, Guido Werner¹

¹Robert Koch-Institut, FG13 Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Wernigerode

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Berlin

³Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), Erlangen und Oberschleißheim

⁴Labor Limbach, Heidelberg

Die zunehmende 3-fach-Multiresistenz bei Enterobakterien, d.h. Resistenz gegen Penicilline, 3. Generation Cephalosporine und Fluorochinolone (3MRGN, KRINKO-Definition), stellt ein wachsendes Problem für unser Gesundheitssystem dar. Die häufigste Ursache der Resistenz gegenüber 3. Generation Cephalosporinen ist die Bildung von Extended-Spektrum β -Laktamasen (ESBL), deren Gene sehr leicht zwischen den verschiedenen enterobakteriellen Spezies übertragbar sind.

Als Teil des interdisziplinären, BMBF-geförderten Forschungsprojektes „RESET“ (<http://www.reset-verbund.de/>) wurden im Robert Koch-Institut (RKI) in drei Studien 528 ESBL-bildende *Escherichia coli* Isolate aus dem klinischen Bereich (Krankenhaus, Ambulanz) sowie von gesunden Probanden (Normalbevölkerung) molekular charakterisiert. Zunächst wurden im Rahmen einer Fall Kontroll-Studie im Zeitraum 2011–2012 der Charité-Klinik 85 Isolate ambulant erworbener *E. coli* mit ESBL-Phänotyp (Resistenz gegen Cefotaxim und/oder Cefprozidim + Hemmbarkeit durch Clavulansäure) gesammelt. In einer Laborstudie im gleichen Zeitraum wurden dem RKI 228 ESBL-positive *E. coli* (124 nosokomiale *E. coli* sowie 104 *E. coli*-Isolate aus Ambulanzen und Arztpraxen) aus insgesamt 24 Laboren des landesweiten Laborverbundes Limbach gesendet. Außerdem wurde vom Landesamt Bayern (LGL) ein ESBL-Screening von 3.415 gesunden Personen aus der Allgemeinbevölkerung durchgeführt. Alle *E. coli* Isolate mit ESBL-Phänotyp wurden auf weitere antimikrobielle Resistenzen getestet und das Vorhandensein von β -Laktamase-Genen wurde mittels PCR und Sequenzierung analysiert.

Die Ergebnisse der Untersuchung der 85 ESBL-*E. coli* aus der Fall-Kontroll-Studie der Charité bestätigten das Vorherrschen von ESBL der CTX-M-Familie mit CTX-M-1 (44%) und CTX-M-15 (28%) als häufigste Varianten. Die Untersuchung der landesweit gesammelten ESBL-*E. coli* aus Krankenhäusern und Ambulanzen des Limbach-Laborverbundes zeigte, dass auch hier CTX-M-15 (ambulant 52%, nosokomial 50%) sowie CTX-M-1 (ambulant 25%, nosokomial 32%) die häufigsten ESBL-Genotypen waren. Das ESBL-Screening des

LGL Bayern an gesunden Personen aus der Allgemeinbevölkerung ergab eine Kolonisierungsrate mit ESBL-*E. coli* von 6,3%. Die Varianten CTX-M-15 (53%) und CTX-M-1 (32%) waren auch hier die vorherrschenden ESBL-Typen.

Die Daten aller drei Studien zeigen, dass bestimmte ESBL-Varianten (CTX-M-15 und CTX-M-1) bei *E. coli* sehr häufig sind. Ob diese ESBL-Varianten und die sie bildenden *E. coli* Stämme auch bei Tieren und Nahrungsmitteln eine dominante Rolle spielen, wird derzeit im RESET-Projekt intensiv untersucht. Die beträchtliche ESBL-Kolonisationsrate, die bei gesunden Probanden ermittelt wurde, weist darauf hin, dass ESBL-bildende Keime aus der Bevölkerung unbemerkt ins Krankenhaus gelangen können. Schnelles Erkennen und sofortige Umsetzung der empfohlenen Hygienemaßnahmen sind daher unerlässlich, um die Weiterverbreitung resistenter Erreger zu verhindern.

Bitte zitieren als: Eller C, Pfeifer Y, Leistner R, Valenza G, Wendt C, Werner G. Extended-Spektrum β -Laktamasen (ESBL) in *Escherichia coli* aus Krankenhäusern, ambulantem Bereich und Allgemeinbevölkerung. In: Bad Honnef-Symposium 2013. . Königswinter, 25.-26.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13bhs19.

DOI: 10.3205/13bhs19, URN: urn:nbn:de:0183-13bhs191

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/bhs2013/13bhs19.shtml>

Autorenindex

(Zahlen beziehen sich auf Abstractnummern)

Assmann, Cora	15, 18	Leistner, Rasmus	19
Bauer, Michael	18	Makarewicz, Oliwia	13, 14, 15
Becker, Karsten	08	Mankertz, Joachim	16
Beleites, Claudia	18	Molitor, Ernst	10
Brandt, Christian	13, 14, 15	Neugebauer, Ute	18
Costa Ramos, Joao	15	Pfeifer, Yvonne	09, 15, 19
Cuny, Christiane	04	Pfister, Wolfgang	18
Eller, Christoph	19	Pletz, Mathias W.	13, 15
Fischer, Thomas	13	Pletz, Mathias	14
Gastmeier, Petra	02	Popp, Jürgen	18
Heidemanns, Katrin	16	Römer, Antje	16
Hermes, Julia	11	Stein, Claudia	13, 14, 15
Hoeck, M.	17	Steinacker, Ulrike	16
Kaase, Martin	10	Strommenger, Birgit	04
Kaspar, Heike	16	Thomas, R.	12
Klare, Ingo	04	Valenza, Giuseppe	19
Klinger, Mareike	14	Wallmann, Jürgen	16
Körber-Irrgang, Barbara	07	Wendt, Constanze	19
Kostudis, Sophia	18	Werner, Guido	04, 19
Kresken, Michael	01, 07	Wichelhaus, Thomas A.	03
Layer, Franziska	04	Wiedemann, B.	17
Lefmann, Michael	06	Wiedemann, Bernd	05