

## 2 Antibiotika-Resistenzen und -entwicklung – Status Quo

### 2.1 Mehrfachresistente Erreger – Datengrundlage

In Deutschland und im gesamten Europa wurde im vergangenen Jahrzehnt in verschiedenen Berichten eine wachsende Unempfindlichkeit vieler wichtiger Erreger (s. Tabelle 1) gegen mehrere Antibiotika oder Antibiotika-Klassen (s. Anhang 11.1) dokumentiert.<sup>6</sup> Seit 2007 ist z. B. eine Zunahme von Infektionen durch mehrfachresistente gramnegative Erreger (v. a. Drittgeneration-Cephalosporin-resistente *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* sowie Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*) zu verzeichnen. Die Resistenz-Situation variiert in Europa jedoch stark abhängig vom Erregertyp, von der antimikrobiellen Substanz und von der geographischen Region.

Bakterien	Resistenz
<b>Grampositive Erreger</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA = Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE = Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i> GISE = Glycopeptid-intermediärer <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Enterococcus faecium</i> und <i>Enterococcus faecalis</i>	VRE = Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PNSP = Penicillin-resistenter <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MDR-TB = multi-resistentes <i>Mycobacterium tuberculosis</i> XDR-TB = extremes arzneimittelresistentes <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Gramnegative Erreger</b>	
<i>Escherichia coli</i>	ESBL = Stämme, die „Extended Spectrum Beta-Lactamas“ produzieren, Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation und Carbapeneme
<i>Klebsiella</i> spp.	ESBL-produzierende Stämme, Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation und Carbapeneme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ESBL-produzierende Stämme, Carbapenem-Resistenz
<i>Enterobacter</i> spp.	ESBL-produzierende Stämme
<i>Acinetobacter</i> spp.	ESBL-produzierende Stämme (Carbapenemasen)

**Tabelle 1:** Die häufigsten mehrfachresistenten Erreger.

<sup>6</sup> BVL et al (2011); ECDC (2011) und EARS-Net <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net> (abgerufen am: 27. April 2012).

Obwohl das Problem der globalen Ausbreitung Antibiotika-resistenter Bakterien seit vielen Jahren bekannt ist, sind die Analysen des Ausmaßes und die Kenntnis der Konsequenzen für verschiedene Bereiche eher lückenhaft. In der Öffentlichkeit wird das Thema in den letzten Jahren eher punktuell, hauptsächlich im Zusammenhang mit Häufungen von Erkrankungsfällen in Kliniken, wahrgenommen.

Daten zu Resistenzen liegen sowohl für Deutschland<sup>7</sup> als auch auf EU-Ebene<sup>8</sup> vor. Die Daten basieren im Wesentlichen auf Isolaten aus Blutkulturen, welche als Indikator der generellen Antibiotika-Resistenz eines Erregers gelten. Dabei werden einzelne Resistenzen als Marker für die Mehrfachresistenz eines krankheitserregenden (pathogenen) Bakteriums verwendet. Die vorliegenden Daten scheinen das eigentliche Problem jedoch nicht ausreichend widerzuspiegeln, auch weil nicht alle Institutionen ihre Daten veröffentlichen.<sup>9,10</sup> Zudem schätzen Experten die wissenschaftliche Grundlage derzeit als verbesserungswürdig ein.

Insbesondere die sogenannten ESKAPE-Erreger – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und die Enterobacter-Spezies zusammen mit *Escherichia coli* und *Staphylococcus epidermidis* – gelten als hauptsächliche Problemkeime im Krankenhaus. Der Erreger *Mycobacterium tuberculosis* ist weltweit eine der wichtigsten Ursachen von Krankheit und Tod.

## 2.2 Resistenzentwicklungen bei ausgewählten mehrfachresistenten Erregern

### Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA ist derzeit die wichtigste Ursache für Antibiotika-resistente Infektionen weltweit. In der Europäischen Union war *Staphylococcus aureus* im Jahr 2011 das am häufigsten vorkommende mehrfachresistente Bakterium (MRSA). Infektionen mit MRSA führen wegen auftretender Komplikationen zu längeren Krankenhausaufenthalten und verursachen erhebliche Kosten.

<sup>7</sup> BVL et al (2011).

<sup>8</sup> <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net> (abgerufen am: 20. November 2011) und ECDC (2011).

<sup>9</sup> Fears R et al (2011).

<sup>10</sup> Auf das Monitoring von Resistenzen wird gesondert in Kapitel 2.6.3 eingegangen.

Die Häufigkeit von MRSA als prozentualer Anteil von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) stieg in Deutschland zwischen 1990 und 2005 stetig an und erreichte 2005 mit 22 Prozent den höchsten Wert.<sup>11</sup> Seitdem ist die MRSA-Rate leicht rückläufig und liegt bei ca. 20 Prozent der untersuchten Blutkulturen.

MRSA-Raten sind in den EU-Ländern sehr unterschiedlich.<sup>12</sup> Zum Beispiel beträgt der Anteil von MRSA an *S. aureus* 2010 in Dänemark und den Niederlanden 1 Prozent, in Ländern wie Portugal über 53 Prozent. Auch in anderen Ländern der EU ist der MRSA-Anteil auf einem hohen Niveau (Frankreich 22 Prozent, Großbritannien 22 Prozent, Spanien 25 Prozent).<sup>13</sup>

Mit gezielten hygienebasierten langfristigen Kontroll- und Präventionsprogrammen lässt sich die MRSA-Häufigkeit effektiv reduzieren. So konnte im Zeitraum zwischen 1993 und 2007 die MRSA-Häufigkeit in Frankreich von 39 Prozent auf 21 Prozent reduziert werden.<sup>14</sup>

#### **Vancomycin-intermediärer und Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus* (VISA/VRSA)**

Der Anteil von *S. aureus* mit intermediärer Resistenz gegenüber Vancomycin ist in Europa generell sehr gering, er beträgt weniger als 0,1 Prozent aller *S. aureus*-Isolate.<sup>15</sup> Vollständig gegen Vancomycin resistente *S. aureus*-Erreger wurden bislang in vivo nicht gefunden. Erreger sind häufig in ihrer Virulenz reduziert. Trotz der geringen Zahlen ist zu befürchten, dass die Resistenz gegenüber Vancomycin zunehmen wird und dass auch virulente Stämme entstehen.

#### **Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)**

*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ist der häufigste Erreger von Fremdkörperassoziierten Infektionen und Blutstrominfektionen. Der Anteil Methicillin-resistenter und mehrfachresistenter Isolate, bezogen auf alle *S. epidermidis*-Isolate, lag in Deutschland 2007 bei 73,8 Prozent.<sup>16</sup> Das Bakterium *S. epidermidis* gilt wegen seiner Biofilmbildung als besonders schwierig zu behandeln, obwohl sein intrinsisches Virulenzpotenzial

---

<sup>11</sup> In Deutschland besteht seit dem 1. Juli 2009 eine Meldepflicht für MRSA.

<sup>12</sup> Köck et al (2010).

<sup>13</sup> ECDC (2011).

<sup>14</sup> Jarlier V et al (2010).

<sup>15</sup> ECDC/EMA (2009).

<sup>16</sup> BVL et al (2011).

gering ist. Wegen zunehmender Implantation körperfremder Materialien (z. B. künstliche Gelenke oder Verweilkatheter) ist von einem weiteren Anstieg auszugehen.

### **Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)**

Enterokokken sind Teil der Darmflora und können Infektionen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen. Die größte klinische Bedeutung haben *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. Die Resistenz gegenüber Vancomycin bei *Enterococcus faecium* tritt in Europa mit durchschnittlich 7,4 Prozent<sup>17</sup> deutlich seltener auf als in den USA, wo sie bei weit über 50 Prozent<sup>18</sup> liegt. Allerdings ist das Bild in Europa sehr heterogen: In Deutschland liegt die Resistenzrate bei ca. 8 Prozent, in vielen anderen Ländern der EU bei unter 1 Prozent. Allerdings weisen zum Beispiel Irland, Griechenland und Portugal Raten von mehr als 20 Prozent auf. In Deutschland kam es in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg von Infektionen und Besiedlungen, die durch *Enterococcus faecium* ausgelöst werden.

### **Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae* (PNSP)**

*Streptococcus pneumoniae* ist eine weit verbreitete Krankheitsursache, insbesondere bei Kindern, alten Menschen und abwehrgeschwächten Patienten. 2005 starben laut Schätzungen der WHO rund 1,6 Millionen Menschen an Pneumokokken-Infektionen, darunter zwischen 700.000 und 1 Million Kinder unter fünf Jahren.<sup>19</sup> Hohe Resistenzraten gegenüber Penicillin werden aus Frankreich (27,6 Prozent), Spanien (29,8 Prozent), Polen (24 Prozent), Finnland (14,2 Prozent), Rumänien (30,8 Prozent), Bulgarien (18,2 Prozent), Irland (18,1 Prozent) und Zypern (41,7 Prozent) berichtet.<sup>20</sup> In Deutschland sind je nach Krankheitsbild zwischen 0,3 Prozent und 9 Prozent der *S. pneumoniae*-Isolate Penicillin-resistent.<sup>21</sup> Die Resistenzraten gegenüber Makroliden liegen in vielen Ländern bei über 10 Prozent (in Deutschland bei 9,2 Prozent).

---

<sup>17</sup> ECDC (2011).

<sup>18</sup> Arias CA et al (2012).

<sup>19</sup> <http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/> (abgerufen am 7. Juni 2012).

<sup>20</sup> ECDC (2011).

<sup>21</sup> BVL et al (2011).

### **Drittgeneration-Cephalosporin-resistente *Escherichia coli***

In den meisten Ländern ist ein stetiger Anstieg des Anteils von *Escherichia coli* (*E. coli*) zu beobachten, die gegen Drittgeneration-Cephalosporine<sup>22</sup> resistent sind. In zehn von 28 untersuchten europäischen Ländern lagen 2010 die Resistenzraten bei über 10 Prozent (in Deutschland bei 8,4 Prozent).<sup>23</sup> Dabei wurde im Zeitraum von 2007 bis 2010 ein signifikanter Anstieg in der Hälfte der untersuchten Länder festgestellt. *E. coli*, die gegen Drittgeneration-Cephalosporine resistent sind, sind häufig und zunehmend auch gegen Substanzen weiterer Antibiotika-Klassen resistent.

### **Drittgeneration-Cephalosporin-resistente und Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae***

Der durchschnittliche Anteil von *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), die gegen Drittgeneration-Cephalosporine resistent sind, lag 2010 in der EU bei rund 27,5 Prozent.<sup>24</sup> In fünf Ländern lag der Anteil zwischen 25 Prozent und 50 Prozent (Italien, Polen, Tschechische Republik, Ungarn, Zypern) und in weiteren fünf Ländern sogar bei über 50 Prozent (Griechenland, Bulgarien, Litauen, Lettland, Rumänien). Die Resistenz gegen Carbapeneme lag im Durchschnitt der 28 berichtstattenden Länder bei 8 Prozent mit einem besonders hohen Anteil resistenter Isolate in Griechenland (49,1 Prozent), Zypern (16,4 Prozent) und Italien (15,2 Prozent). In 23 Ländern liegt sie jedoch bei unter 1 Prozent. Der alarmierend hohe Wert in Griechenland lässt sich auf die epidemieartige Ausbreitung eines Carbapenemase-produzierenden Klons zurückführen. Auslöser dafür war vermutlich ein hoher ökologischer Druck durch übermäßigen Einsatz von Carbapenemen. Weltweit ist die Entwicklung mehrfachresistenter *K. pneumoniae*-Stämme mit großer Besorgnis zu betrachten, da bereits mehr als 10 Prozent aller Isolate Mehrfachresistenzen tragen.<sup>25</sup>

---

**22** Cephalosporine sind Breitspektrum-Antibiotika. Die Cephalosporine der dritten Generation weisen eine hohe Stabilität gegenüber Beta-Lactamase auf, einem Enzym, mit dem sich einige Bakterien gegen derartige Antibiotika schützen.

**23** ECDC (2011).

**24** ECDC (2011).

**25** Ho J et al (2010).

### **ESBL und New-Delhi-Typ**

Zunehmend an Bedeutung haben in letzter Zeit gramnegative Keime gewonnen, die sich als therapieresistent erwiesen. Hierzu zählen mehrfachresistente *E. coli*, Acinetobacter- sowie Pseudomonas-Stämme. Viele dieser Keime tragen ein ESBL-Gencluster (Extended Spectrum Beta-Lactamase), das durch horizontalen Gentransfer erworben wurde. So stieg zwischen 1995 und 2007 der Anteil ESBL-bildender Stämme an allen *E. coli*-Isolaten von 1 Prozent auf 9,9 Prozent. Im gleichen Zeitraum stieg die Resistenz gegenüber Cefotaxim von unter 1 Prozent auf 10,3 Prozent. Darüber hinaus wurden häufig gramnegative Keime beschrieben, die einen bestimmten Typ einer Carbapenemase ausbildeten. Dieser auch als „Neu-Delhi-Typ“ bezeichnete Resistenz-Mechanismus wird in mehreren Ländern beobachtet. Ihn zeichnet aus, dass auch Carbapeneme gegen entsprechende Keime nicht mehr wirksam sind.

### **Mehrfachresistenter *Pseudomonas aeruginosa***

Mehrfachresistenzen gegenüber den Antibiotika-Klassen Beta-Lactame, Aminoglykoside und Fluorchinolone wurden 2010 bei 15 Prozent der in Europa untersuchten Stämme ermittelt.<sup>26</sup> In vier Ländern (Tschechische Republik, Griechenland, Malta, Rumänien) war der Anteil zwischen 25 Prozent und 50 Prozent besonders hoch. Die Carbapenem-Resistenz der Pseudomonaden lag 2010 im europaweiten Durchschnitt bei 17,9 Prozent der Isolate.

### ***Acinetobacter spp.***

Infektionen mit *Acinetobacter baumannii*, einem wichtigen Erreger der Gattung *Acinetobacter*, sind aufgrund einer hohen intrinsischen Resistenz und der zunehmenden Verbreitung erworbener Resistenzen schwierig behandelbar. Deutlich zugenommen hat insbesondere der Anteil Imipenem-resistenter Stämme, die in der Lage sind, Carbapeneme zu spalten – von 3,8 Prozent im Jahr 2001 auf 7,7 Prozent im Jahr 2007.<sup>27</sup> In vielen Ländern sind die Resistenzraten stark angestiegen.<sup>28</sup>

---

**26** ECDC (2011).

**27** BVL et al (2011).

**28** Higgins PG et al (2010).

***Enterobacter spp.***

Bei *Enterobacter*-Stämmen sind häufig Resistenzen gegen Cefotaxim und andere Cephalosporine der dritten Generation festzustellen. Im Zeitraum von 1995 bis 2004 stieg der Anteil von *Enterobacter cloacae*-Stämmen mit Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam von 8 auf 20 Prozent. Gleichzeitig nahm die Resistenz gegen Cefotaxim von 27 Prozent auf 34 Prozent zu. Die Empfindlichkeit der Carbapeneme (Meropenem) lag in Deutschland bei über 99 Prozent.

***Mycobacterium tuberculosis***

Tuberkulose ist die häufigste bakterielle Infektionskrankheit weltweit, mit geschätzten 8,8 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2010 und rund 1,45 Millionen Todesfällen.<sup>29</sup> 2011 gab es in Deutschland 4.330 Tuberkulose-Erkrankungen, darunter 136 Todesfälle.<sup>30</sup>

Als Mittel der ersten Wahl gegen Tuberkulose werden fünf Antibiotika eingesetzt: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S). Der Anteil von Erregern, die gegenüber mindestens einem dieser fünf Erstrangmedikamente resistent sind, lag 2010 bei 12,6 Prozent.<sup>31</sup> Eine Multiresistenz (MDR-TB) gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin lag in 1,7 Prozent der Fälle vor.<sup>32</sup> Momentan sind Aussagen zum Vorkommen der sogenannten „ausgedehnt resistenten Tuberkulose (XDR-TB)“ in Deutschland noch nicht möglich. Nach Untersuchungen der WHO variiert der Anteil weltweit stark, auch innerhalb der EU.

Im internationalen Vergleich sind die Erkrankungs- und Resistenzraten in Deutschland relativ gering, was hauptsächlich auf eine konsequente gesetzlich geregelte Diagnostik und Therapiekontrolle zurückzuführen ist – gute Voraussetzungen dafür, mit der zunehmenden Gefahr der Ausbreitung des Erregers und der Resistenzen umzugehen. Gleichzeitig wurden in den vergangenen 40 Jahren keine neuen spezifisch wirksamen Antituberkulotika entwickelt. In absehbarer Zukunft wird die Therapie resistenter Tuberkulosen deshalb auf weniger wirksame Zweit- und Drittlinien-Medikamente angewiesen sein. Diese haben deutlich mehr Nebenwirkungen und erfordern längere Therapiezeiten.

---

<sup>29</sup> WHO (2011).

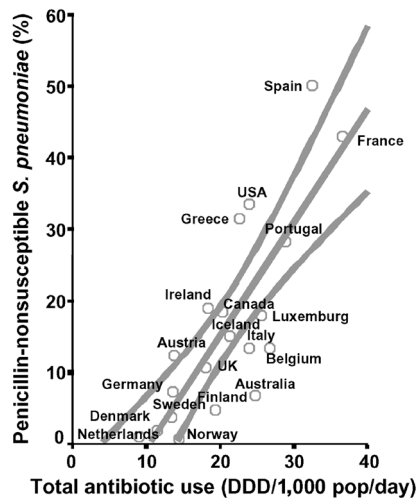
<sup>30</sup> Robert Koch-Institut (2012).

<sup>31</sup> Robert Koch-Institut (2012).

<sup>32</sup> Robert Koch-Institut (2012).

### 2.3 Antibiotika-Verbrauch und Resistenzentwicklung

Auch wenn Resistenzen ein natürliches biologisches Phänomen sind, entwickeln sie sich nicht unabhängig vom Antibiotika-Verbrauch. Abbildung 3 zeigt dieses für das Beispiel Penicillin-resistenter *S. pneumoniae*-Keime. Der hohe Verbrauch von Antibiotika ist sogar eine Hauptursache für die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-resistenten Krankheitserregern. Dabei variiert die Geschwindigkeit der Resistenz-Entstehung je nach Erreger und Antibiotikum.<sup>33</sup>



**Abbildung 3:** Gesamt-Antibiotika-Verbrauch gemessen in Tagesdosen (Daily defined dose DDD) (horizontale Achse) versus Anteil Penicillin-resistenter *S. pneumoniae*-Keime (vertikale Achse) in 20 Industrieländern (Regressionslinie mit 95 Prozent Konfidenz-Intervall,  $r = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ).

Quelle: Albrich WC et al (2004), <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/3/03-0252-f1.htm>.

Insgesamt ist der Verbrauch von Antibiotika im ambulanten Bereich in der Europäischen Union seit 1997 leicht angestiegen, mit einem durchschnittlichen Zuwachs von 0,05 definierten Tagesdosen (Defined daily dose, DDD) pro 1.000 Einwohner und Quartal.<sup>34</sup> Allerdings schwankt der Verbrauch stark zwischen einzelnen Mitgliedstaaten der EU: Einem Rückgang in einigen Ländern steht eine Zunahme in anderen Ländern gegenüber. Zum Beispiel wurden 2009 in Griechenland im ambulanten Bereich durchschnittlich 38,6 definierte Tagesdosen pro 1.000 Einwohner und

<sup>33</sup> Högberg LD et al (2010).

<sup>34</sup> Adriaenssens N et al (2011).



Tag verbraucht, in Rumänien nur 10,2.<sup>35</sup> Am höchsten ist der Verbrauch bei Antibiotika der Klasse der Beta-Lactame.

Im europäischen Vergleich liegt die Verordnungsdichte in Deutschland im unteren Drittel. Der Bericht zu Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch (GERMAP 2010) geht im ambulanten Bereich in Deutschland von einer Verordnungsdichte von 14,9 definierten Tagesdosen pro 1.000 Versicherte und Tag aus.<sup>36</sup> Das entspricht rund 41 Millionen Verordnungen mit einem Umsatz von mehr als 753 Millionen Euro.<sup>37</sup> Zwischen 2003 und 2008 stiegen das ambulante Verordnungsvolumen in definierten Tagesdosen und der Umsatz leicht um rund 5 Prozent.

In mehreren europäischen Ländern wurden konzertierte Aktionen initiiert, um den Verbrauch von Antibiotika zu verringern, verbunden mit einem Aufruf zu einer rational begründeten Antibiotika-Therapie (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* – ESAC).<sup>38</sup> Ein Rückgang von Antibiotika-Resistenzen ist im kurzen Zeitraum dieses Programms aber nicht zu erwarten.

## 2.4 Auswirkungen von Antibiotika-Resistenzen

### 2.4.1 ... auf die Gesellschaft

Antibiotika-Resistenzen bedeuten zusätzliche Belastungen für die Gesellschaft, da sie höhere Behandlungskosten, zusätzliche Krankentage, längere Krankenhausaufenthalte und mehr Todesfälle verursachen. Die europäische Gesundheitsbehörde (ECDC) schätzt, dass in Europa rund 25.000 Patienten pro Jahr an den Folgen einer Infektion durch mehrfach-resistente Bakterien sterben, wobei der Anteil gramnegativer Erreger bei etwa zwei Dritteln liegt. Schätzungen für Deutschland gehen von 400.000 bis 600.000 Krankenhausinfektionen und 7.500 bis 15.000 Todesfällen pro Jahr aus, die überwiegend durch Antibiotika-resistente Erreger verursacht wurden. Europaweit kommt es durch Antibiotika-resistente Bakterien pro Jahr ungefähr zu 2,5 Millionen zusätzlichen Krankenhaustagen. Bei allen Zahlen ist zu berücksichtigen, dass sie mit großen Unsicherheiten behaftet sind und vorsichtig behandelt werden sollten.

---

<sup>35</sup> Adriaenssens N et al (2011).

<sup>36</sup> BVL et al (2011).

<sup>37</sup> BVL et al (2011).

<sup>38</sup> Mölstad S et al (2008); Sabuncu E et al (2009); Bruce J et al (2009); van de Sande-Bruinsma N (2008).

Die ECDC schätzt die Gesamtkosten durch Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien auf rund 1,5 Milliarden Euro pro Jahr, wovon gut 600 Millionen Euro durch Arbeitsausfälle entstehen.<sup>39</sup> Die Kosten zusätzlicher Krankenhausaufenthalte bei bakteriellen Blutinfektionen, ausgelöst durch MRSA- und Cephalosporin-resistente *E. coli*-Bakterien, werden in einer aktuellen Studie auf rund 62 Millionen Euro beziffert.<sup>40</sup> Diese Infektionen machen zwar nur einen kleinen Teil aller bakteriellen Infektionen aus, ihr Verlauf ist jedoch äußerst schwer. Die tatsächlichen Beträge dürften in der Realität noch weitaus höher liegen.

### 2.4.2 ... auf die medizinische Versorgung

Bei Infektionen durch resistente Bakterien besteht die Gefahr, dass Therapien versagen. Dies führt in der Regel zu einer längeren Behandlungsdauer, zu höheren Kosten und im schwersten Fall zum Tod des Patienten.<sup>41</sup> Dabei ist zu unterscheiden zwischen der Gabe von Antibiotika im ambulanten und im stationären Bereich. Der Anteil von Antibiotika-Verordnungen in der Humanmedizin ist im ambulanten Bereich deutlich höher als im stationären.<sup>42</sup> Im Krankenhaus kommen Antibiotika pro Patient jedoch häufiger zum Einsatz, so dass resistente Bakterien eher selektiert werden. Diese besiedeln nicht nur Patienten, sondern auch Krankenhauspersonal und Angehörige und können so auf andere Patienten übertragen werden. Durch die notwendige Isolation von Patienten mit resistenten Bakterien entstehen höhere Krankenhauskosten.

Die in den vergangenen 20 Jahren beobachtete Zunahme von mehrfachresistenten Bakterien ist auch eine direkte Konsequenz daraus, dass diese Substanzen breit angewendet werden, sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von Infektionen. Als Folge gibt es bereits pathogene Bakterien, die nicht mehr durch herkömmliche Antibiotika bekämpft werden können oder nur noch gegenüber weniger aktiven Substanzen

---

**39** ECDC/EMA (2009).

**40** Grundlage der Studie von de Kraker et al (2011) sind Daten aus 31 Ländern, die am Europäischen Resistenzüberwachungssystem (EARSS) teilnehmen. Schreibt man die gegenwärtigen Trends fort, so wird die Zahl der Blutinfektionen durch den gramnegativen Erreger (G3CREC) deutlich zunehmen und die Zahl der MRSA-Blutinfektionen übersteigen.

**41** Zilberberg MD & Shorr AF (2010).

**42** Aktuelle Zahlen aus einigen europäischen Ländern gehen für den ambulanten Bereich von einem Anteil von 85 bis 90 Prozent am gesamten Antibiotika-Verbrauch aus. Aktuelle Zahlen für Deutschland liegen derzeit nicht vor (BVL et al (2011)).

oder Medikamenten mit größerer Toxizität empfindlich sind.<sup>43</sup> Bei steigender Resistenzrate werden vermehrt sowohl Breitspektrum-Antibiotika als auch mehrere Substanzen gleichzeitig verwendet. Das begünstigt die Entwicklung weiterer Resistenzen, erhöht die Kosten und die Gefahr von unerwünschten Medikamentenwirkungen.

Mehrfachresistente Erreger gefährden den Behandlungserfolg in allen medizinischen Bereichen. Einige Personengruppen sind jedoch besonders empfänglich für Infektionen, wie Patienten, die eine Organtransplantation erhalten, Dialyse- oder Krebspatienten. Erkrankungen durch resistente Erreger komplizieren das Behandlungsmanagement erheblich. Häufig müssen die behandelnden Ärzte von oraler Behandlung auf eine intravenöse Therapie umstellen, die wiederum das Risiko einer Katheter-assoziierten Infektion birgt.

Obwohl die Probleme allgegenwärtig sind, gibt es EU-weit nur wenige Untersuchungen über die konkreten Auswirkungen von Infektionen durch resistente Erreger auf die unterschiedlichen gesellschaftlichen Bereiche. Bisher liegen nur wenige Daten zu Morbidität, Mortalität und den ökonomischen Konsequenzen für die Gesundheitssysteme und die Gesellschaft vor. Solche Analysen wären jedoch die Voraussetzung für ein effektiveres Problemmanagement.<sup>44</sup> Dabei ist im Auge zu behalten, dass Antibiotika-Resistenz ein globales Problem ist. Multiresistente Erreger überwinden leicht geographische Grenzen, und die zunehmende Mobilität der Menschen führt zu einer schnellen Verbreitung neuer Varianten.<sup>45</sup>

## 2.5 Zulassungen und Neuentwicklungen von Antibiotika

Bislang folgte auf jede Einführung eines neuen Antibiotikums die Entstehung resistenter Erregervarianten. Daher gibt es einen ständigen Bedarf an Neuentwicklungen, um alternative Medikamente zur Verfügung zu haben. In der „goldenen Ära“ der Antibiotika-Entwicklung von 1940 bis 1970 wurden kontinuierlich neue Substanzen mit neuen Wirkmechanismen entwickelt, die das Problem aufkommender resistenter Stämme beherrschbar werden ließen.<sup>46</sup>

---

<sup>43</sup> Kumarasamy KK et al (2010).

<sup>44</sup> Wilke MH (2010).

<sup>45</sup> MacPherson DW et al (2009).

<sup>46</sup> Fischbach MA & Walsh CT (2009).

### 2.5.1 Zulassungen in Europa und den USA

Die *European Medicines Agency* (EMA) und die US-amerikanische *Food and Drug-Administration* (FDA) haben seit 2000 über Zulassungsanträge für neue Antibiotika entschieden (Tabelle 2). Lediglich vier der bis Oktober 2012 zugelassenen Substanzen – nämlich Oxazolidinone (Linezolid), Lipopeptide (Daptomycin), Mutiline (Retapamulin) und Lipiarmycine (Fidaxomicin) – basieren auf neuen Antibiotika-Klassen, die jedoch nur gegen grampositive Bakterien einsetzbar sind. Die weiteren Substanzen sind Abwandlungen bereits angewendeter Verbindungen.

Mit Ausnahme der Carbapeneme, die 1985 eingeführt wurden, waren alle anderen Antibiotika, die zwischen Anfang der 1960er Jahre und 2000 für die klinische Anwendung zugelassen wurden, synthetische Derivate existierender Verbindungen, die bereits im Zeitraum von Mitte der 1930er bis in die frühen 1960er Jahre entwickelt wurden.<sup>47</sup> Nur vier Substanzklassen – Cephalosporine, Penicilline, Chinolone und Makrolide – lieferten bei 73 Prozent der zwischen 1981 und 2005 zugelassenen Antibiotika das Strukturgrundgerüst.

Wirkstoff	Antibiotika-Klasse	Ablehnung bei der FDA	Zulassung durch FDA	Zulassung durch EMA
<i>Linezolid</i>	<i>Oxazolidinone</i>		2000	
Ertapenem	Carbapeneme		2001	2002
Cefditoren	Cephalosporine		2001	
Gemifloxacin	Fluorchinolone		2003	
<i>Daptomycin</i>	<i>Lipopeptide</i>		2003	2006
Telithromycin	Makrolide		2004	2001
Tigecyclin	Glycylcycline		2005	2006
Faropenem	Peneme	2006		
<i>Retapamulin</i>	<i>Pleuromutiline</i>		2007	2007
Dalbavancin	Glycopeptide	2007		
Doripenem	Carbapeneme		2007	2008
Oritavancin	Glycopeptide	2008		
Cethromycin	Makrolide	2009		

<sup>47</sup> Fischbach MA & Walsh CT (2009).

Iclaprim	Trimethoprim	2009	
Besifloxacin	Fluorchinolone		2009
Telavancin	Glycopeptide	2009	2011
Ceftobiprol	Cephalosporine	2009	
Ceftarolin	Cephalosporine	2010	2012
<i>Fidaxomicin</i>	<i>Lipiarmycine</i>	2011	2011
Colistimethat sodium	Colistine		2012

**Tabelle 2:** Stand der Wirkstoffzulassungen bei der FDA und der EMA zwischen 2000 und 2011 (neue Antibiotika-Klassen sind kursiv gedruckt).

Quelle: Silver LL (2011b) aktualisiert; EMA: <http://www.ema.europa.eu> (Stand: Oktober 2012).

Keine der seit 1987 neu entdeckten Antibiotika-Klassen hat bislang den Weg in die Anwendung gefunden.<sup>48</sup> Im Jahr 2010 waren nur zwei Substanzen in diesem Bereich in der klinischen Prüfung, keine von ihnen befindet sich jedoch in der späten klinischen Prüfung.<sup>49</sup>

### 2.5.2 Stand der Entwicklung neuer Antibiotika

Die meisten neuen Antibiotika befinden sich in der frühen Phase der Entwicklung. 2009 waren rund 150 antibiotische Substanzen in der präklinischen Entwicklung.<sup>50</sup> Das *European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC) berichtet für 2009 von lediglich 15 systemisch applizierbaren Substanzen mit einem neuen Wirkmechanismus in der meist frühen Phase-I-Entwicklung.<sup>51</sup> Anfang 2011 waren 12 Substanzen in Phase-I-Studien, 22 Substanzen in Phase-II-Studien und sechs in Phase-III-Studien.<sup>52,53</sup> Der überwiegende Teil der Substanzen sind Derivate bereits bekannter Antibiotika-Klassen.

Seit über 20 Jahren besteht eine große und vorerst andauernde Diskrepanz zwischen dem Bedarf an neuen Antibiotika und der Verfügbarkeit neuer Substanzen. Parallel dazu hat sich die Pharmazeutische

<sup>48</sup> Silver LL (2011).

<sup>49</sup> Hamad B (2010).

<sup>50</sup> Hamad B (2010).

<sup>51</sup> ECDC/EMA (2009).

<sup>52</sup> Butler MS & Cooper MA (2011).

<sup>53</sup> Die Substanz Fidaxomicin wurde im Sommer bzw. Herbst 2011 von der US-amerikanischen FDA bzw. der EMA zugelassen.

Industrie aus der Antibiotika-Forschung weitestgehend zurückgezogen.<sup>54</sup> Der Rückzug vieler Unternehmen aus der Erforschung und Entwicklung von Antibiotika erfolgte meist aus betriebswirtschaftlichen Gründen. Die Rentabilität von Investitionen in die Entwicklung von Antibiotika ist aufgrund hoher Kosten – die durchschnittlichen Entwicklungskosten für ein Medikament liegen bei etwa 1 Milliarde US-Dollar –, unsicherer Ertragsaussichten und hoher regulatorischer Hürden nur gering oder nicht mehr gegeben.<sup>55</sup> Die Zulassungen von Fidaxomicin und Ceftarolin in 2012 sind erfreuliche Entwicklungen, wie auch die möglicherweise anstehende Zulassung von Ceftobiprol. An der grundsätzlichen Einschätzung der Lage ändern diese Entwicklungen aber nichts.

Mit der Entwicklung von symptomlindernden Medikamenten bei chronischen Erkrankungen lassen sich, bedingt durch die lange Verabreichungsdauer und den steigenden Bedarf in einer alternden Gesellschaft, deutlich höhere Renditen erzielen als mit kurzzeitig kurativen Antibiotika.

Insgesamt liegen das Verordnungsvolumen (in definierten Tagesdosen) von Antibiotika und der Umsatz unter denen anderer Arzneimittelgruppen, wie z. B. Herz-Kreislauf-Medikamente, Antidiabetika oder Psychopharmaka.<sup>56</sup> In den letzten fünf Jahren wuchs der globale Markt für Antibiotika um durchschnittlich 4 Prozent pro Jahr. Die Wachstumsraten bei antiviralen Medikamenten und Impfstoffen lagen dagegen bei 16,7 Prozent bzw. bei 16,4 Prozent.<sup>57</sup> Zudem müssen neue Antibiotika oft mit preisgünstigeren Generika konkurrieren.

Aus unternehmerischer Sicht besteht die Notwendigkeit, ein erfolgreich entwickeltes Antibiotikum auf einem großen Markt zu vertreiben und bevorzugt Breitspektrum-Antibiotika zu entwickeln. Aus gesundheitspolitischer Sicht und mit Blick auf die Vermeidung der Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen ist es jedoch besser, pathogenspezifische Antibiotika zu entwickeln und neue Antibiotika möglichst in Reserve zu halten. Auch Anstrengungen, die Verabreichung von Antibiotika zu regulieren, sowie fachlich gut begründete Empfehlungen von Fachgesellschaften zum vorsichtigen Einsatz von Antibiotika schmälern die Renditeerwartungen.<sup>58</sup> Diese unterschiedlichen Standpunkte haben Kon-

---

<sup>54</sup> Katz ML et al (2006).

<sup>55</sup> White AR (2011).

<sup>56</sup> Schwabe U & Paffrath D (2011).

<sup>57</sup> Hamad B (2010).

<sup>58</sup> So AD et al (2011).

sequenzen für die Suche nach neuen Antibiotika und für die damit gekoppelte Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen.

Seit den 1990er Jahren setzt man große Hoffnungen in die Suche nach neuen Verbindungen mit den Methoden des Hochdurchsatzscreenings. Die geringe Erfolgsrate bei dieser Suche – auch genomische Ansätze waren bisher nicht erfolgreich – bewegte einige Unternehmen ebenfalls dazu, die Antibiotika-Forschung einzustellen bzw. zur klassischen Wirkstoffsuche zurückzukehren oder auf Naturstoffforschung umzustellen.<sup>59</sup>

Dennoch gibt es immer wieder Beispiele dafür, dass sich auch neue Antibiotika am Markt etablieren können. 2011 konnten mit dem Verkauf von Linezolid und Daptomycin, zwei Vertreter neuer Antibiotika-Klassen, Umsätze in Höhe von 1,283 Milliarden US-Dollar (Linezolid)<sup>60</sup> bzw. 735,5 Millionen US-Dollar (Daptomycin)<sup>61</sup> erzielt werden.

## 2.6 Strategien und Initiativen zum rationalen Umgang mit Antibiotika-Resistenzen

Das Problem der Antibiotika-Resistenzen ist seit vielen Jahren bekannt. Eine Vielzahl von Strategien und Initiativen wurde auf internationaler (UN, WHO, EU) und nationaler Ebene gestartet. Ziel dieser Initiativen ist es, die Entstehung neuer Antibiotika-Resistenzen und ihre Ausbreitung zu verringern, einzudämmen oder zu verhindern. Dabei kommt dem sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika und der Einhaltung infektionspräventiver Hygienemaßnahmen kurzfristig eine große Bedeutung zu. Da Antibiotika-Resistenz ein globales Phänomen ist, bedarf es des Zusammenwirkens von u. a. akademischer Forschung, pharmazeutischer und diagnostischer Industrie, Politik, Behörden, Fachverbänden und Patientenvereinigungen.

Neben der konsequenten Umsetzung und Einhaltung von Maßnahmen zur Vermeidung und Vorbeugung von Infektionen fordern die bestehenden nationalen und internationalen Strategien und Initiativen dringend die Entwicklung neuer Antibiotika zur Bekämpfung mehrfach-resistenter Erreger. Denn die Erforschung und Entwicklung antibiotischer Substanzen ist nach wie vor der Weg, der am meisten Erfolg dafür verspricht, zukünftig bakterielle Infektionen effektiv behandeln zu können.

<sup>59</sup> Payne DJ et al (2007).

<sup>60</sup> Pfizer Financial Report 2011 Appendix A; <http://www.pfizer.com/files/annualreport/2011/financial/financial2011.pdf> (abgerufen am: 8. Juni 2012).

<sup>61</sup> Boston Business Journal (2012).

### 2.6.1 Strategien auf internationaler Ebene

Initiativen auf internationaler Ebene sind:

- Die **Weltgesundheitsorganisation (WHO)** sieht in der Zunahme von Antibiotika-Resistenzen eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme und erklärte Antibiotika-Resistenzen zum Thema des Weltgesundheitstages 2011.<sup>62</sup>
- Die **Europäische Kommission** hat am 17. November 2011 einen 5-Jahres-Aktionsplan zur Abwehr der wachsenden Gefahr der Antibiotika-Resistenz veröffentlicht. Entsprechend der EU-Initiative „Eine Gesundheit“, wonach Gesundheit und Tiergesundheit zusammen betrachtet werden müssen, verfolgt der Aktionsplan einen ganzheitlichen Ansatz, der die Bereiche „Public Health“, Lebensmittelsicherheit, Verbrauchersicherheit, Umwelt, Tiergesundheit und Tierschutz sowie nicht-therapeutische Nutzung von Antibiotika umfasst.<sup>63</sup>
- Das Globale Netzwerk **Action on Antibiotic Resistance (ReAct)**, finanziert von der *Swedish International Development Cooperation Agency (SIDA)* hat es sich zum Ziel gesetzt, zu einem globalen Bewusstseinswandel im Umgang mit Antibiotika und Resistenzen bei allen gesellschaftlichen Akteuren beizutragen.
- Ziel der **Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR)**<sup>64, 65</sup> zwischen der Europäischen Union und den USA ist die Stärkung des transatlantischen Dialogs und der gegenseitigen Information zu Antibiotika-Resistenz.
- Die **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** forderte eine globale Allianz zur Entwicklung von zehn neuen Antibiotika bis 2020.

### 2.6.2 Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie: Ein erster Schritt zur Reduzierung der Antibiotika-Resistenz-Entwicklung

In Deutschland wurde 2008 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) unter Federführung des Bundesministeriums für Gesundheit

<sup>62</sup> <http://www.who.int/world-health-day/2011/en/index.html>; (abgerufen am: 13. April 2012).

<sup>63</sup> EU-KOM (2011).

<sup>64</sup> <http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Pages/index.aspx> (abgerufen am: 13. April 2012).

<sup>65</sup> Beteiligt waren Einrichtungen der EU-Kommission (EFSA, EMA, ECDC, Generaldirektion Forschung und Innovation sowie Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher), der USA (OGHA, CDC, FDA, NIH, NIAD) und der Rat der Europäischen Union.



(BMG) in Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert.<sup>66</sup> Die DART hat die Bekämpfung der Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenz zum Ziel.<sup>67</sup> Definiert wurden zehn Maßnahmen, um dieses Ziel zu erreichen, darunter u. a.

- die Etablierung von Surveillance-Systemen zur Antibiotika-Resistenz und zum Antibiotika-Verbrauch,
- die Einrichtung einer Kommission „Antiinfektiva, Resistenz und Therapie“ (ART) beim Robert Koch-Institut,
- die Verbesserung der Aus-, Weiter- und Fortbildung von ärztlichem Personal im Krankenhaus auf dem Gebiet der Infektionsmedizin, insbesondere zu Antibiotika-Strategien im Krankenhaus („Antibiotic Stewardship“ – ABS) in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI),
- die Förderung regionaler Netzwerke, um Erreger epidemiologisch zu erfassen, die Kommunikation innerhalb der Zuweisernetze des Gesundheitswesens zu verbessern und um Leitlinien besser zu implementieren,
- eine Meldepflicht für MRSA,
- die Analyse des Antibiotika-Verbrauchsverhaltens von Ärzten und Patienten.

Die DART soll im Wesentlichen die Erfassung von Antibiotika-Resistenzen und -Verbrauch sowie die infektionsmedizinische Ausbildung von Ärzten verbessern. Nicht berücksichtigt sind Maßnahmen zur Verbesserung der Qualität der Antibiotika-Resistenz-Prüfung unter Einbeziehung der Wirkung von Arzneistoffen im Organismus (Pharmakodynamik) und der spezifischen Wachstumsbedingungen der Erreger am Infektionsort.<sup>68</sup> Die Methoden zur Bestimmung der Antibiotika-Resistenz-Prüfung sind nicht einheitlich und damit untereinander schwer vergleichbar.<sup>69</sup> Dieses Dilemma hat zu einer Konsensus-Resistenz-Definition auf europäischer Ebene geführt (EUCAST).<sup>70</sup> Es besteht ferner Forschungsbedarf zur Entwicklung besserer Testsysteme für Antibiotika-Resistenzen, die die

<sup>66</sup> <http://www.bmg.bund.de/praevention/krankenhausinfektionen/antibiotikaresistenzstrategie.html> (abgerufen am 13. April 2012).

<sup>67</sup> Gastmeier P et al (2009); Robert Koch-Institut (2011).

<sup>68</sup> Dalhoff A et al (2009); Rybak MJ (2006).

<sup>69</sup> Turnidge J & Paterson DL (2007).

<sup>70</sup> Ein nationales Komitee begleitet die Anwendung und Implementierung der EUCAST-Grenzwerte in Deutschland.

In-vivo-Situation des Erregers (einschließlich der Wirtsreaktion auf das Antibiotikum) berücksichtigt. Zusätzlich müssen Tiermodelle mit Modell-erregern für Antibiotika-Therapieversuche etabliert werden.

### 2.6.3 Surveillance

#### Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland

Die „Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland“ (ARS) ist ein zentraler Bestandteil der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie.<sup>71</sup> Mit dem vom Robert Koch-Institut koordinierten Netzwerk der Nationalen Referenzzentren (NRZ) wurde ein flächendeckendes Monitoring von Antibiotika-Resistenzen aufgebaut. Mit dem nationalen Resistenz-Monitoring tierpathogener Erreger in Deutschland ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit betraut. Eine Zusammenfassung von Daten zu Antibiotika-Verbrauch und -Resistenzen gibt seit 2008 der alle zwei Jahre erscheinende GERMAP-Bericht.

Auf europäischer Ebene ist die zentrale koordinierende Stelle für die Erfassung von Daten zur Antibiotika-Resistenz das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).<sup>72</sup> Mehrere europäische Netzwerke wie das *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net)<sup>73</sup> und die *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)<sup>74</sup> befassen sich mit der Überwachung von Antibiotika-Resistenzen und dem Verbrauch von Antibiotika in Europa. Diese Netzwerke sind jedoch nicht immer repräsentativ, da in den verschiedenen Ländern unterschiedlich viele Einrichtungen daran teilnehmen. Es gilt, langfristig mehr Repräsentativität zu erreichen. Darüber hinaus ist eine kontinuierliche Förderung solcher Netzwerke erforderlich. Grundvoraussetzung für solche Netzwerke sind einheitliche methodische Standards, wie sie durch das EUCAST-Projekt geschaffen wurden.<sup>75</sup>

Ein verlässliches Resistenz-Monitoring ist eine Voraussetzung für die Etablierung von regionalen Netzwerken, deren Ziel es ist, die Verbreitungswege multiresistenter bakterieller Infektionserreger – zwischen stationären Gesundheitseinrichtungen, in der Bevölkerung und in die

71 <https://ars.rki.de> (abgerufen am: 19. Juni 2012).

72 <http://www.ecdc.europa.eu> (abgerufen am: 13. April 2012).

73 <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (abgerufen am: 13. April 2012).

74 <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx> (abgerufen am: 13. April 2012).

75 <http://www.eucast.org> (abgerufen am: 19. Juni 2012).

Krankenhäuser hinein – zu unterbrechen. Beispielhaft sei hier das grenzüberschreitende EUREGIO-Projekt MRSA-net in der deutsch-niederländischen Grenzregion Münsterland/Twente genannt.<sup>76</sup> In diesem Projekt werden MRSA-Raten auch auf deutscher Seite erfasst, um sie auf niederländisches Niveau zu senken. In den Niederlanden liegt die MRSA-Rate bei unter drei Prozent und ist seit Jahren stabil niedrig. Dieser Erfolg beruht auf der Strategie, Patienten konsequent bei Einlieferung ins Krankenhaus zu testen und bei positivem MRSA-Befund zu isolieren und zu sanieren.<sup>77</sup> Im Rahmen von MRSA-net sollen grenzübergreifende Qualitätsstandards erarbeitet und umgesetzt werden, um durch nachhaltige Senkung der MRSA-Rate auf deutscher Seite die Gesundheitsversorgung zu verbessern. Bei Erfolg könnten die erarbeiteten Qualitätsstandards und Erfahrungen auf andere Regionen und andere, insbesondere gramnegative Erreger übertragen werden.

### **Molekulare Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz**

Die molekulare Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz hat die Aufgabe, die Hintergründe der aus Surveillance-Systemen abgeleiteten Trends der Resistenzentwicklung und neu auftretender Antibiotika-Resistenzen aufzuklären. Wie am Beispiel des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) gezeigt wurde, kann mithilfe von Genom-basierten Analysen die Evolution von multiresistenten Epidemiestämmen aufgeklärt und ihre regionale und weltweite Ausbreitung verfolgt werden.<sup>78</sup> Für Frühwarnsysteme ist es weiterhin wichtig, das Auftreten und die Verbreitung von Resistenzgenen zu verfolgen. Aktuelle Beispiele sind die vom *cfr*-Gen kodierte Resistenz gegen Linezolid bei Staphylokokken sowie das Resistenzgen *bla*<sub>NDM-1</sub>, („New Dehli Metallo-Beta-Lactamase“), das Resistenz gegen Carbapeneme – eine der wichtigsten Antibiotika-Gruppen zur Behandlung gramnegativer Bakterien – verursacht.<sup>79</sup>

<sup>76</sup> <http://www.mrsa-net.org/indexEuregioDE.html> (abgerufen am: 19. Juni 2012).

<sup>77</sup> Bei einer Sanierungstherapie werden die MRSA-Bakterien von der Haut und den Schleimhäuten der Träger entfernt.

<sup>78</sup> Nübel U et al (2010); Harris SR et al (2010).

<sup>79</sup> Witte W & Cuny C (2011); Nordmann P et al (2011).

