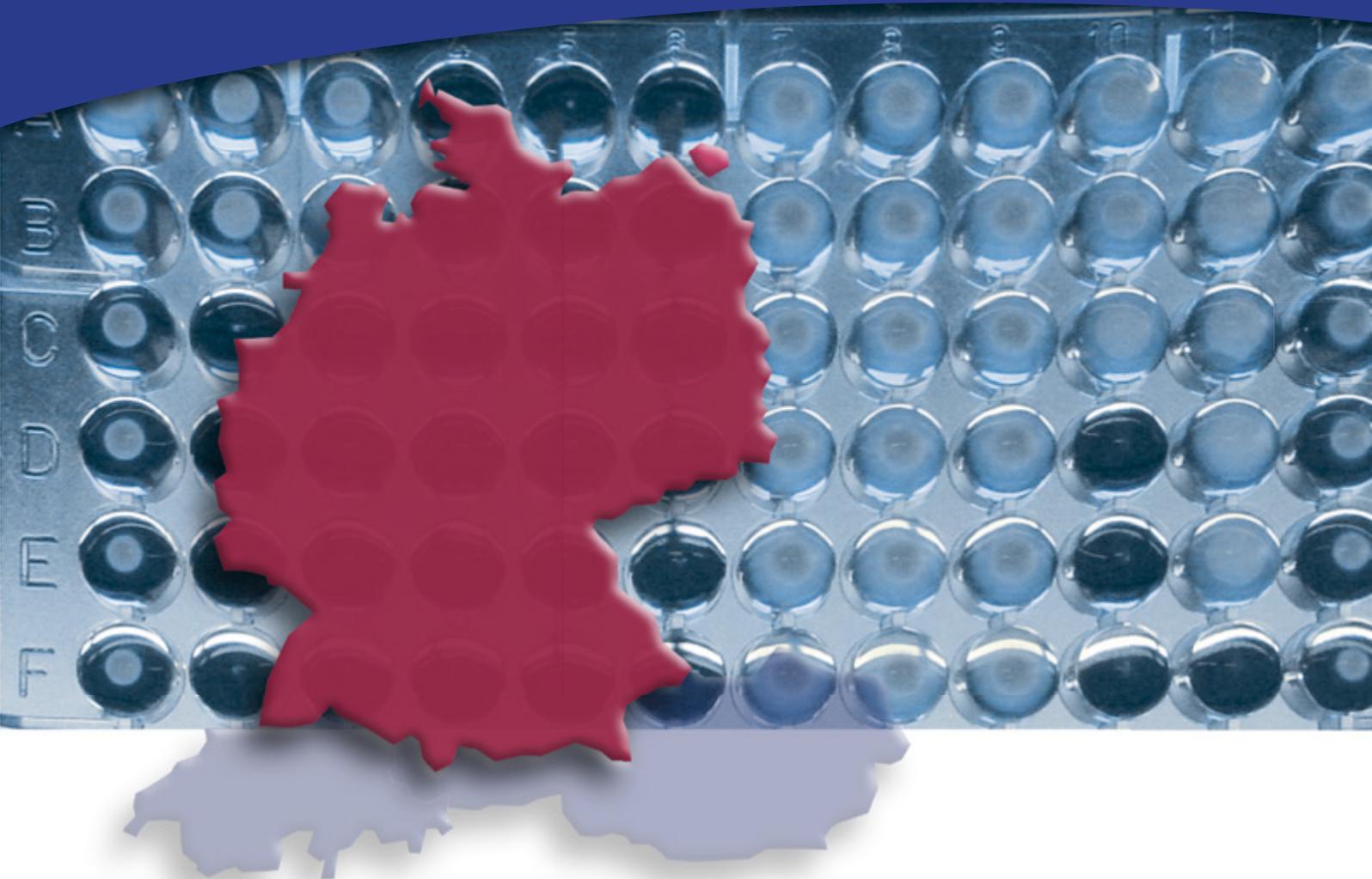


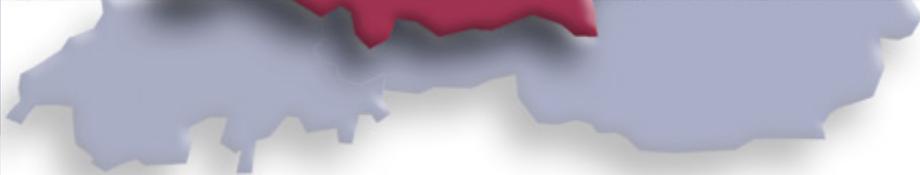
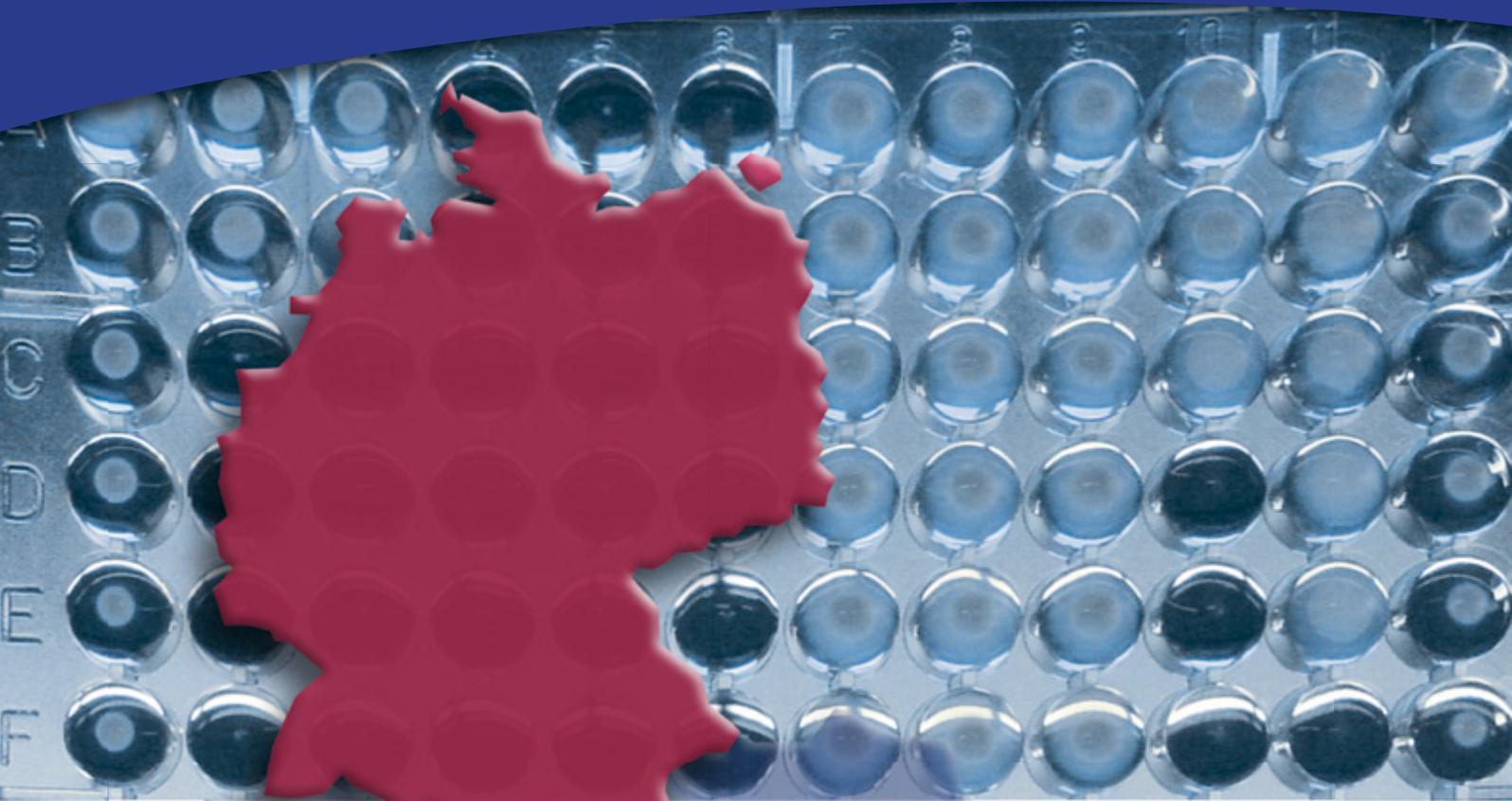
Michael Kresken, Lutz von Müller, Dieter Hafner und  
Barbara Körber-Irrgang für die Studiengruppe

# PEG-Resistenzstudie



**Epidemiologie und Resistenzsituation bei  
*Clostridium-difficile*-Isolaten aus dem Hospital- und  
niedergelassenen Bereich gegenüber Antibiotika**

Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie  
der Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz*  
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
aus dem Jahre 2013



## Autoren

---

### Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence  
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische  
Forschung und Kommunikation mbH  
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach  
Telefon: 02226 908-912  
Telefax: 02226 908-918  
E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH  
Schaevenstraße 1a-b, 50676 Köln

### Prof. Dr. Lutz von Müller

(jetzt Christophorus Kliniken, Coesfeld)  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Konsiliarlabor für *C. difficile*  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße, Gebäude 43  
66421 Homburg/Saar  
Telefon: +49 (0) 6841 162 390 7  
Telefax: +49 (0) 6841 162 398 5  
E-Mail: lutz.mueller@uks.eu  
lutz.mueller@christophorus-kliniken.de

### Dr. Dieter Hafner

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf  
Telefon: 0211 287304  
E-Mail: hafner@uni-duesseldorf.de

### Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence  
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische  
Forschung und Kommunikation mbH  
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach  
Telefon: 02226 908-921  
Telefax: 02226 908-919  
E-Mail: barbara.koerber-irrgang@  
antiinfectives-intelligence.de

## Zitat

---

### Kresken M., von Müller L. Hafner D. und Körber-Irrgang B. für die Studiengruppe

Epidemiologie und Resistenzsituation bei  
*Clostridium-difficile*-Isolaten aus dem Hospital- und  
niedergelassenen Bereich gegenüber Antibiotika.  
Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen  
Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeits-  
prüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft  
für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2013.  
Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2017.

## Herausgeber

---

### Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Arbeitsgemeinschaft

#### **Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz**

Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach

## Verlag

---

### Antiinfectives Intelligence

#### **Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH**

Von-Liebig-Straße 20 · 53359 Rheinbach

## Grafische Gestaltung

---

### federbusch-design

Matthias-Grünewald-Straße 1-3 · 53175 Bonn

Telefon: 0228 92688-08

Telefax: 0228 92688-09

E-Mail: mail@federbusch-design.de

## Stand

---

Dezember 2016

## Copyright

---

Die Vervielfältigung (gleich welcher Art), auch von  
Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen  
Genehmigung der Herausgeber.

## ISBN

---

978-3-9818383-2-9

## Allgemeine Informationen

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) untersucht seit 1975 im Rahmen regelmäßiger Datenerhebungen (Longitudinalstudie) die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterienspezies gegenüber Antibiotika im mitteleuropäischen Raum (PEG-Resistenzstudie). Die Untersuchungen wurden zuletzt im Jahr 2010 durchgeführt. Ein Merkmal der Studie ist der hohe Qualitätsstandard, der u. a. dadurch gewährleistet wird, dass alle in einer Erhebungsperiode gesammelten Isolate unter Verwendung einer einheitlichen und standardisierten Methodik identifiziert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika geprüft werden. Die Verwendung einheitlicher Methoden und Grenzwerte ist eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse, da Aussagen, die auf unterschiedlichen Testmethoden und uneinheitlichen Bewertungsgrenzen beruhen, nur schwer miteinander vergleichbar sind.

Die PEG-Resistenzstudie im Jahr 2013 wurde in der Form von vier Teilprojekten durchgeführt:

### 1. Teilprojekt N

Projekt mit bakteriellen Isolaten aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich

### 2. Teilprojekt H

Projekt mit bakteriellen Isolaten aus dem Hospitalbereich

### 3. Teilprojekt Cdiff

Projekt mit *Clostridium-difficile*-Isolaten von Patienten mit *C. difficile* assoziierter Diarrhoe aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich und Hospitalbereich

### 4. Teilprojekt Bk

Projekt mit Blutkulturisolaten

Alle Bakterienstämme aus den Teilprojekten N, H und Cdiff sowie die Gram-negativen Bakterienisolate vom Typ 3MRGN und 4MRGN aus dem Teilprojekt Bk wurden zur Re-Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung an ein Referenzlabor versendet.

Die Studie wurde mit Mitteln der Pharmazeutischen Industrie finanziert. Folgende Organisationen und Firmen waren an der Finanzierung beteiligt:

- Wissenschafts- und Wirtschaftsdienst des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)
- Astellas Pharma GmbH
- Bayer Vital GmbH
- Forest Laboratories GmbH (an Allergan Company)
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
- InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
- MSD Sharp & Dohme GmbH
- Pfizer Pharma GmbH
- ratiopharm GmbH (ein Unternehmen der Teva GmbH)

Die Arbeitsgemeinschaft dankt den Sponsoren für die finanzielle Unterstützung. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Kroth vom Bundesverband der Arzneimittelhersteller für seine Unterstützung bei der Finanzierung der Studie, der Fa. Bruker Daltonik GmbH für eine kostenlose Wartung des MALDI-Biotyper und der Fa. Merlin Diagnostika GmbH für die Produktion der In-vitro-Testsysteme zu Vorzugskonditionen.

## Leiter der Arbeitsgemeinschaft und Studienorganisation

---

### Prof. Dr. Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence  
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische  
Forschung und Kommunikation mbH  
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach  
Telefon: 02226 908-912  
Telefax: 02226 908-918  
E-Mail: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de  
Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH  
Schaevenstraße 1a–b, 50676 Köln

## Studienorganisation

---

### Dr. Barbara Körber-Irrgang

Antiinfectives Intelligence  
Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische  
Forschung und Kommunikation mbH  
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg  
Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach  
Telefon: 02226 908-921  
Telefax: 02226 908-919  
E-Mail: barbara.koerber-irrgang@  
antiinfectives-intelligence.de

## Schwerpunkt *Clostridium difficile*

---

### Prof. Dr. Lutz von Müller

(jetzt Christophorus Kliniken, Coesfeld)

### Prof. Dr. Mathias Herrmann

(jetzt Westfälische Wilhelms-Universität, Münster)

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Konsiliarlabor für *C. difficile*  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße, Gebäude 43  
66421 Homburg/Saar  
Telefon: +49 (0) 6841 162 390 7  
Telefax: +49 (0) 6841 162 398 5  
E-Mail: lutz.mueller@uks.eu  
lutz.mueller@christophorus-kliniken.de

## Schwerpunkt Blutkulturstudie

---

### Dr. Andrea Becker

ZLMT, Abt. f. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene  
Städtisches Klinikum Karlsruhe  
Moltkestraße 90  
76133 Karlsruhe  
Telefon: +49 (0) 721 / 974 180 5  
Telefax: +49 (0) 721 / 974 181 9  
E-Mail: andrea.becker@klinikum-karlsruhe.de

## Datenerfassung und Datenauswertung

---

### Dr. Dieter Hafner

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität  
Universitätsstraße 1, Geb. 22.21, 40225 Düsseldorf  
Telefon: 0211 287304  
E-Mail: hafner@uni-duesseldorf.de

## Studienzentren

### Deutschland

Niedergelassener (ambulanter) Versorgungsbereich

---

#### Labor Dr. Spranger & Partner

85051 Ingolstadt  
Verantwortlich: Dr. L. Artz

#### Labor Becker, Olgemöller & Kollegen

81671 München  
Verantwortlich: Dr. T. Becker

#### Medizinisch-Diagnostisches Labor Kempten

87437 Kempten  
Verantwortlich: Dr. J. Cremer

#### synlab Augsburg

86156 Augsburg  
Verantwortlich: Dr. S. Cuenca

#### Medizinisches Versorgungszentrum

##### Dr. Eberhard & Partner

44137 Dortmund  
Verantwortlich: Dr. A. Eberhard, Dr. A. Pranada

#### Laborarztpraxis Osnabrück

##### Dr. med. J. Enzenauer & Kollegen

49124 Georgsmarienhütte  
Verantwortlich: Dr. J. Enzenauer, Dr. J. Esser

#### Medizinisches Versorgungszentrum für

##### Labormedizin & Humangenetik

##### Labor Dr. Fenner und Kollegen

20095 Hamburg  
Verantwortlich: Dr. I. Fenner

#### Medizinische Laboratorien Düsseldorf

40477 Düsseldorf  
Verantwortlich: Dr. A. Gehrt, Dr. S. Burak

#### Medizinisches Versorgungszentrum Clotten

##### Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen

79100 Freiburg  
Verantwortlich: Dr. Ch. Haas, A. Siedlaczek

#### Medizinisches Versorgungszentrum für

##### Laboratoriumsmedizin & Mikrobiologie

97080 Würzburg  
Verantwortlich: Dr. T. Hermann, R. Krajewski

#### Medizinisches Labor Ostsachsen

##### Labor Görlitz

02827 Görlitz  
Verantwortlich: Dr. R. Hillert, Dr. I. Hamann

#### Medizinisches Versorgungszentrum

##### Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen

04289 Leipzig  
Verantwortlich: Dr. Ines Hoffmann

**Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam –  
Medizinisches Versorgungszentrum**

12247 Berlin  
Verantwortlich: PD Dr. F. Hugo

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Eveld & Kollegen**

45326 Essen  
Verantwortlich: Dr. S. Krämer

**Bioscientia Labor Ingelheim  
Institut für Medizinische Diagnostik**

55218 Ingelheim  
Verantwortlich: Prof. Dr. D. Mack

**Medizinisches Labor Rostock  
Labormedizinisches Versorgungszentrum**

18059 Rostock  
Verantwortlich: Dr. A. Reinecke

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Lademannbogen**

22339 Hamburg  
Verantwortlich: Prof. H. Sahly, Dr. W. Hönerlage

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Dr. Klein, Dr. Schmitt & Partner**

67657 Kaiserslautern  
Verantwortlich: Dr. S. Schmitt

**Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH**

Labor Jena  
07743 Jena  
Verantwortlich: PD Dr. M. Schröter

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Dr. Stein + Kollegen**

41061 Mönchengladbach  
Verantwortlich: R. Schwarz

**Labor Dr. Wisplinghoff**

50931 Köln  
Verantwortlich: PD Dr. H. Wisplinghoff,  
Dr. B. Berger-Schreck

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Dr. Limbach & Kollegen  
Abteilung Mikrobiologie**

69126 Heidelberg  
Verantwortlich: Dr. M. Holfelder, Dr. U. Eigner

**Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH  
Labor Moers**

47441 Moers  
Verantwortlich: PD Dr. B. Zöllner

**Deutschland****Stationärer Versorgungsbereich****Charité Universitätsmedizin Berlin  
Institut für Mikrobiologie und Hygiene  
Labor Berlin Charité-Vivantes GmbH**

13353 Berlin  
Verantwortlich: Prof. Dr. U. Göbel, Dr. S. Swidsinski

**Universitätsklinikum Freiburg  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene**

79106 Freiburg  
Verantwortlich: Prof. Dr. Georg Häcker, Dr. Erik Glocker

**Universitätsklinikum des Saarlandes  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene**

66421 Homburg/Saar  
Verantwortlich: Prof. Dr. M. Herrmann (jetzt Münster),  
Prof. Dr. L. von Müller (jetzt Coesfeld)

**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität  
Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Immunologie und Parasitologie**

53105 Bonn  
Verantwortlich: Prof. Dr. A. Hörauf,  
PD Dr. I. Bekeredjian-Ding (jetzt Langen),  
Dr. U. Leppin

**Städtisches Klinikum Karlsruhe  
Abteilung für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene**

76133 Karlsruhe  
Verantwortlich: Dr. E. Kniehl, Dr. A. Becker

**Heinrich-Heine-Universität  
Institut für Medizinische Mikrobiologie**

40225 Düsseldorf  
Verantwortlich: Prof. Dr. C. MacKenzie, Dr. S. Petersdorf

**Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und  
Krankenhaushygiene**

35043 Marburg  
Verantwortlich: Prof. Dr. R. Mutters

**Universitätsklinikum Münster  
Institut für Medizinische Mikrobiologie**

48149 Münster  
Verantwortlich: Prof. Dr. G. Peters, Prof. Dr. K. Becker

**Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität  
Institut für Medizinische Mikrobiologie**

07747 Jena  
Verantwortlich: Prof. Dr. W. Pfister, PD Dr. J. Rödel

**Universität Rostock, Medizinische Fakultät  
Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Virologie und Hygiene**

18055 Rostock  
Verantwortlich: Prof. Dr. Dr. A. Podbielski, Dr. M. Donat (+),  
Dr. M. Weise

**Ruhr-Universität Bochum –  
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie /  
Institut für Medizinische Laboratoriumsdiagnostik  
(IML) Bochum GmbH**  
44791 Bochum  
Verantwortlich: Prof. Dr. S. Gatermann, Dr. Barbara Pohl  
(jetzt Köln)

**Universitätsklinikum Essen  
Institut für Medizinische Mikrobiologie**  
45122 Essen  
Verantwortlich: Prof. Dr. P.-M. Rath, PD Dr. J. Steinmann

**Universität Regensburg  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene**  
93053 Regensburg  
Verantwortlich: PD Dr. W. Schneider, S. Lukas

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Institut für Infektionsmedizin mit  
Medizinaluntersuchungsamt**  
24105 Kiel  
Verantwortlich: Dr. S. Schubert

**Ludwig-Maximilians-Universität  
Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und  
Medizinische Mikrobiologie**  
81377 München  
Verantwortlich: PD Dr. S. Schubert, Dr. J. Jung

**Klinikum der Universität zu Köln  
Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Immunologie und Hygiene**  
50935 Köln  
Verantwortlich: Prof. Dr. H. Seifert, Dr. N. Jazmati  
Johannes Gutenberg-Universität

**Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene**  
55101 Mainz  
Verantwortlich: Dr. E. Siegel, Dr. B. Glöckle

**Institut für Medizinische Mikrobiologie und  
Krankenhaushygiene**  
60596 Frankfurt am Main  
Verantwortlich: Prof. Dr. T. A. Wichelhaus

**Medizinische Hochschule Hannover  
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene**  
30625 Hannover  
Verantwortlich: Dr. S. Ziesing

**Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Dr. Limbach & Kollegen  
Abteilung Mikrobiologie**  
69126 Heidelberg  
Verantwortlich: Dr. M. Holfelder, Dr. U. Eigner

**Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH  
Labor Moers**  
47441 Moers  
Verantwortlich: PD Dr. B. Zöllner

## Schweiz

---

**Universitätsspital Basel, Klinische Mikrobiologie**  
CH - 4031 Basel  
Verantwortlich: Dr. R. Frei

**Kantonsspital Aarau AG, Zentrum für Labormedizin**  
CH - 5001 Aarau  
Verantwortlich: Dr. H. Fankhauser

## Österreich

---

**Medizinische Universität Innsbruck, Bakteriologie &  
Krankenhaushygiene**  
A - 6020 Innsbruck  
Verantwortlich: Prof. Dr. C. Lass-Flörl, Dr. M. Fille

## Referenzlabore

---

**Universitätsklinikum des Saarlandes  
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
Konsiliarlabor für *C. difficile***  
66421 Homburg/Saar  
Verantwortlich: Prof. Dr. M. Herrmann (jetzt Münster),  
Prof. Dr. L. von Müller (jetzt Coesfeld)

**Antifinetives Intelligence Gesellschaft für klinisch-  
mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH**  
53359 Rheinbach  
Verantwortlich: Prof. Dr. M. Kresken, Dr. B. Körber-Irrgang

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>9</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>10</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>11</b>
3.1 Stichprobe	11
3.2 Antibiotika	11
3.3 Identifizierung der Bakterienstämme und Empfindlichkeitsprüfungen	11
3.4 Qualitätskontrolle	12
3.5 Datenerfassung und Datenauswertung	12
3.6 Grenzwerte	12
3.7 Statistische Tests	12
3.8 Molekularbiologische Untersuchungen	12
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>13</b>
4.1 Demographische Daten	13
4.2 Überprüfung der Spezieszugehörigkeit	13
4.3 Ribotypisierung	13
4.4 Toxinnachweis	13
4.5 Qualität der Empfindlichkeitstestung	13
4.6 MHK-Häufigkeitsverteilungen sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen	13
<b>5 Fazit</b>	<b>15</b>
<b>6 Literatur</b>	<b>16</b>
<b>7 Abbildungen &amp; Tabellen</b>	<b>18</b>

# 1 Zusammenfassung

Die Arbeitsgemeinschaft *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der PEG untersucht seit 1975 die Resistenzlage bei klinisch wichtigen Bakterienspezies aus dem Hospitalbereich (Teilprojekt H). Im Jahr 2010 wurde erstmals auch die Resistenzlage bei bakteriellen Infektionserregern von Patienten im niedergelassenen Versorgungsbereich ermittelt (Teilprojekt N). Ziel der Untersuchungen ist es, die In-vitro-Aktivität ausgewählter Antibiotika regelmäßig zu bestimmen, um so die zeitliche Entwicklung der Resistenz bei den genannten Erregern verfolgen zu können. Die Studie wird im Abstand von drei Jahren durchgeführt.

Der vorliegende Bericht fasst die Ergebnisse über die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen bei *Clostridium difficile* im niedergelassenen (ambulanten) und stationären Versorgungsbereich aus dem Teilprojekt Cdiff, das erstmalig im Rahmen der PEG-Resistenzstudie 2013 durchgeführt wurde, zusammen. Darüber hinaus enthält der Bericht Daten zu den in den Stämmen enthaltenen Toxingenen sowie zu den in der Studie ermittelten Ribotypen.

Im Zeitraum Oktober bis Dezember 2013 wurden in insgesamt 45 Laboratorien für medizinische Mikrobiologie jeweils ca. 10 *Clostridium-difficile*-Isolate aus Stuhlproben von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich (23 Labore in Deutschland) und Hospitalbereich (21 Labore in Deutschland, zwei in der Schweiz und eines in Österreich) mit CDI gesammelt. Die Empfindlichkeitsprüfungen erfolgten in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence) mittels Agardilution entsprechend der Richtlinie M11-8 des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Zur Einstufung der Bakterien als *sensibel*, *intermediär* bzw. *resistent* wurden (soweit vorhanden) die aktuellen klinischen Grenzwerte bzw. epidemiologischen Cut-off Werte (epidemiological cut off values, ECOFF) des EUCAST (Version 5.0 vom 1. Januar 2015) herangezogen.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie die Antibiogramme, Toxintypen und Ribotypen von 481 Isolaten, davon 244 aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich und 237 aus dem Hospitalbereich, ausgewertet. Neununddreißig Ribotypen wurden für die Klinikisolate und 33 Ribotypen für die ambulanten Isolate ermittelt. Die häufigsten Ribotypen im stationären / niedergelassenen Versorgungsbereich waren RT001 (n=43, 18,1% / n=49, 20,1%) und RT027 (n=41 17,3% / n=51, 20,9%) gefolgt von RT014 (n=25, 10,6% / n=26, 10,7%) und RT078 (n=15, 6,3% / n=10, 4,1%).

Bezugnehmend auf die Toxinproduktion besaßen 60,8% der Isolate aus dem Hospitalbereich und 65,6% aus dem niedergelassenen Bereich ausschließlich die Gene *tcdA* und *tcdB*, die für die Bildung der Toxine A und B verantwortlich sind. Jeweils ca. 33% der Isolate aus beiden Versorgungsbereichen wiesen zusätzlich die Gene *ctdA* und *ctdB* für die Bildung des binären Toxins CDT auf. Die Isolate der Ribotypen RT001 und RT014 bildeten ausschliesslich die Toxine A und B, während die Isolate der Ribotypen RT027 und RT078 zusätzlich das binäre Toxin CDT produzierten.

Einunddreißig Prozent und 41,4% der Isolate aus dem Hospitalbereich sowie 33,6% und 48% aus dem ambulanten Versorgungsbereich waren resistent gegen Clindamycin bzw. Moxifloxacin. Alle Isolate waren empfindlich gegenüber Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin. Zwölf (5,1%) Isolate von hospitalisierten Patienten und 20 (8,2%) Isolate von Patienten aus dem ambulanten Bereich besaßen Rifaximin-MHK-Werte von  $\geq 256$  mg/l. Eine Resistenz gegen Clindamycin und Moxifloxacin wurde häufiger bei den Isolaten der Ribotypen RT001, RT027 und RT078 als bei den Isolaten von RT014 beobachtet.

## 2 Einleitung

*Clostridium difficile* ist die häufigste Ursache für die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, sowohl im Krankenhaus als auch im niedergelassenen Versorgungsbereich [1]. Auslöser der Erkrankung ist in der Regel die Störung des Darmmikrobioms („Dysbiose“) durch eine vorausgegangene antibiotische Therapie, z.B. mit einem Breitspektrum-Betalaktam, Fluorchinolon oder Clindamycin. *Clostridium-difficile*-Isolate sind häufig resistent gegenüber diesen Antibiotika und somit in der Lage, sich unter deren Selektionsdruck zu vermehren [2]. *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) reichen von leichter Diarrhoe bis hin zu schweren Krankheitsbildern, wie Pseudomembranöse Colitis, toxisches Megacolon, Perforation des Colon und Sepsis, für deren Manifestation, neben anderen Virulenzfaktoren, die Produktion von Toxinen (Toxin A und B +/- binäres Toxin CDT) verantwortlich ist [3-5]. Faktoren für die Entwicklung der weltweiten Epidemiologie von CDI in den letzten zwei Jahrzehnten waren unter anderem eine veränderte Demographie (steigende Zahl der Patienten  $\geq 65$  Jahre) sowie die epidemische Ausbreitung hypervirulenter Stämme vom Ribotyp 027 (BI/NAP1) und von hypervirulenten Stämmen zoonotischen Ursprungs mit Ribotyp 078 [6, 7].

Die Erstlinientherapie von CDI umfasst Metronidazol und Vancomycin, wobei Metronidazol zur Therapie bei milden bis mittelschweren CDI und Vancomycin bei schweren Verläufen empfohlen wird. Beide Therapieformen sind jedoch mit hohen Rezidivraten (ca. 25%) assoziiert [8]. Geringere Rezidivraten, im Vergleich zu Vancomycin, wurden unter der Therapie mit Fidaxomicin beobachtet [9, 10].

Daten zu *Clostridium-difficile*-Isolaten aus Deutschland beziehen sich überwiegend auf die Epidemiologie von Ribotypen bzw. die Wiedergabe von Ausbruchsgeschehen in Teilgebieten von Deutschland [6, 11-13]. Die Verfügbarkeit von Resistenzdaten aus Deutschland ist hingegen limitiert. In einer von 2011 bis 2012 durchgeführten europäischen Studie, mit überwiegender Beteiligung nationaler Referenzzentren, wurden neben Daten zur Verteilung der Ribotypen, Resistenzdaten von 52 in Deutschland isolierten *Clostridium-difficile*-Stämmen ermittelt. Siebenunddreißig Prozent, 48,1% und 3,9% der Isolate waren intermediär oder resistent gegen Clindamycin, Moxifloxacin und Metronidazol, während alle Isolate gegen Vancomycin und Fidaxomicin empfindlich waren [14].

Der vorliegende Bericht informiert über die Ergebnisse zur Resistenzsituation bei *Clostridium difficile* im Jahr 2013 und berichtet darüber hinaus über die Verteilung der Ribotypen sowie den Anteil Toxin-produzierender Stämme.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Stichprobe

An der Untersuchung waren 45 Labore für medizinische Mikrobiologie beteiligt. Jedes Labor wurde gebeten, ca. 10 klinische *Clostridium-difficile*-Isolate, die als Infektionsursache angesehen wurden, in die Studie einzuschließen. Fünfundzwanzig Labore (davon 21 in Deutschland, zwei in der Schweiz und eines in Österreich) beteiligten sich an der Sammlung von *Clostridium-difficile*-Isolaten aus Stuhlproben von Patienten mit *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe aus dem Hospitalbereich und 23 Labore in Deutschland an der Sammlung entsprechender Isolate aus dem niedergelassenen Bereich. Als Zeitraum für das Sammeln der Bakterienisolate wurde das 4. Quartal 2013 festgelegt.

Wiederholte Isolierungen desselben Bakterienstammes bzw. mehrere Stuhlproben von einem Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die gesammelten Isolate wurden im lokalen Labor konserviert und am Ende der Sammlungsperiode an das Konsiliarlabor in Homburg verschickt. Wenn die Anzucht des Erregers aus den Stuhlproben im lokalen Labor nicht möglich war, wurden die Stuhlproben von *Clostridium difficile* Patienten mit positivem Glutamat-Dehydrogenase- und Toxin-Nachweis (ELISA, PCR) bei 4°C im lokalen Labor asserviert und für die Erregeranzucht an das Konsiliarlabor gesendet.

Folgende demographische und klinische Angaben wurden zu jedem Isolat dokumentiert: Laborinterne Nummer, Genus und Spezies (*Clostridium difficile*), Methode der Identifizierung (bei Isolierung der Stämme) bzw. Nachweismethode (bei Stuhlproben), Isolierungsdatum, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten, Art des Untersuchungsmaterials (Stuhl), Probenentnahme (niedergelassener Bereich, Klinikambulanz, Normalstation oder Intensivstation), einweisende Fachrichtung, Erwerb der Infektion (ambulant/nosokomial), Angabe zur letzten antibiotischen Vorbehandlung.

Die folgenden Angaben zur klinischen Manifestation der *Clostridium-difficile*-Infektion sollten soweit möglich erhoben werden, die Beantwortung war jedoch nicht obligat: Anzahl der Rezidive, bei schwerer CDI Angabe des Kriteriums für diese Einordnung, Vorliegen einer pseudomembranösen Kolitis, Vorliegen eines histologischen Nachweises, Auslandsaufenthalt, Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten, Tierkontakte, Chemotherapie/Immunsuppression, Ernährungsgewohnheiten.

Die Patienten-bezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Am Ende des Sammlungszeitraums wurden die dokumentierten Daten von den lokalen Laboren und die *Clostridium-difficile*-Isolate vom Konsiliarlabor an das Referenzlabor in Rheinbach versendet. Dort wurde das Ergebnis der Erregeridentifizierung überprüft und die Empfindlichkeit der Erreger gegen eine Auswahl von Antibiotika mittels Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ermittelt.

### 3.2 Antibiotika

Folgende Antibiotika wurden in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen (Konzentrationsbereich in Klammern): Clindamycin (0,125-512 mg/l), Fidaxomicin (0,008-16 mg/l), Levofloxacin (0,25-256 mg/l), Metronidazol (0,015-64 mg/l), Moxifloxacin (0,063-128 mg/l), Rifaximin (0,002-128 mg/l), Vancomycin (0,031-16 mg/l). Alle Konzentrationsbereiche entsprechen denen einer logarithmischen Verdünnungsreihe zur Basis 2.

### 3.3 Identifizierung der Bakterienstämme und Empfindlichkeitsprüfungen

Die Überprüfung der Spezieszugehörigkeit im Referenzlabor in Rheinbach erfolgte mit dem MALDI-Biotyper (Microflex, Bruker Daltonik GmbH, Bremen).

Die MHK-Werte wurden mittels der Agardilution gemäß Dokument M11-A8 des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) bestimmt [15]. Als Testmedium diente, wie vom CLSI empfohlen [15], Brucella-Agar (Becton Dickinson GmbH), der mit 5 g/l Hämin (Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg), 1 g/l Vitamin K1 (Merck KGaA, Darmstadt) und 5% lysiertem Schafsblut supplementiert wurde. Für die Kontrolltestung von Levofloxacin mit *Pseudomonas aeruginosa* (siehe Punkt 3.4) wurde Mueller-Hinton-Agar (MH; Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) verwendet. Zur Prüfung der Lebensfähigkeit der Isolate für die Dauer der Empfindlichkeitsprüfung (Wachstumskontrollen) wurden je eine Brucella- bzw. Mueller-Hinton-Agarplatte ohne Antibiotikum zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Testung mit den Teststämmen inokuliert.

Die Agarplatten mit den entsprechenden Antibiotika-Konzentrationen (siehe Punkt 3.2) wurden an jedem Testtag frisch hergestellt. Das Gesamtvolumen des Nährmediums betrug 20 ml pro Agarplatte.

Zur Herstellung des Inokulums wurden am Vortag des Tests von einer 48 Stunden alten *Clostridium-difficile*-Brucella-Agar-Kultur einige Kolonien entnommen und in 10 ml sterile Thioglycolat-Bouillon (Oxoid LTD., Basingstoke, Hampshire, England) überführt, die anschließend unter anaeroben Bedingungen für 24 Stunden bei 37°C bebrütet wurde. Am nächsten Tag wurden nach guter Durchmischung 200 µl der jeweiligen Übernachtskultur entnommen und in jede zweite Vertiefung einer sterilen Mikrotitrationsplatte gegeben. Jede zweite Vertiefung wurde gewählt, um das mögliche Ineinanderwachsen der Kolonien unterschiedlicher Testisolate (auf Grund der hohen Motilität von *Clostridium difficile*) auf den Antibiotika-enthaltenden Agarplatten zu verhindern. Die Keimzahl in den Übernachtskulturen sollte idealerweise der des McFarland Standards 0,5 (ca.  $1-2 \times 10^8$  KBE/ml für viele aerobe und einige anaerobe Bakterien) entsprechen; sie kann bei schwächer wachsenden *Clostridium-difficile*-Isolaten aber auch eine Zehnerpotenz darunter liegen. Das CLSI gibt an, dass mit *Clostridium difficile* ATCC 700057 bei Einstellung auf den McFarland Standard 0,5 eine Keimzahl von  $1-4 \times 10^7$  KBE/ml erreicht wird [15]. Zur Herstellung des Inokulums von *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 wurden von einer 18-24 Stunden alten Mueller-Hinton-Agar-Kultur einige

Kolonien entnommen und in 1,8 ml sterile NaCl-Lösung (0,9%) überführt. Die Bakteriensuspension wurde gemischt und die Trübung visuell entsprechend der Trübung des McFarland-Standards 0,5 eingestellt. Von dieser Suspension wurden ebenfalls 200 µl in eine Vertiefung der Mikrotitrationsplatte pipettiert. Die Höhe des Inokulums wurde für jedes klinische Isolat und jeden Referenzstamm (siehe Punkt 3.4) mittels Keimzahlbestimmung überprüft. Mit Hilfe eines Replikators wurden 1 µl der Inokula der *Clostridium-difficile*-Stämme bzw. 1 µl des Inokulums von *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 aus der Mikrotitrationsplatte auf die Antibiotika-enthaltenden Agarplatten überführt. Die mit *Clostridium difficile* inokulierten Agarplatten wurden bei 37°C für 48 ± 1 h in anaerober Atmosphäre und jene mit *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bei 35 ± 1 °C für 24 h in normaler Atmosphäre inkubiert. Die Ablesung der MHK erfolgte mit bloßem Auge unter Zuhilfenahme des Ableseschemas des CLSI [15].

### 3.4 Qualitätskontrolle

Zur Sicherung der Qualitätskontrolle wurde der Referenzstamm *Clostridium difficile* ATCC 700057 in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen. Der Referenzstamm *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 wurde zur Qualitätssicherung der Empfindlichkeitsprüfungen mit Levofloxacin verwendet, da es keinen Toleranzbereich von *Clostridium difficile* ATCC 700057 für dieses Antibiotikum gibt. Die Toleranzbereiche für die MHK-Werte der Testsubstanzen gegenüber den Referenzstämmen wurden dem CLSI Dokument M100-S25 [16] entnommen.

### 3.5 Datenerfassung und Datenauswertung

Die MHK-Werte wurden zusammen mit den demographischen und klinischen Daten auf einer EDV-Anlage mittels Microsoft Excel erfasst und mit Hilfe der Statistiksoftware SAS-PC 9.3 ausgewertet.

### 3.6 Grenzwerte

Zur Bewertung der im Referenzlabor ermittelten MHK-Werte wurden (wo möglich) die aktuellen klinischen Grenzwerte (Version 5.0 vom 1. Januar 2015) bzw. epidemiologischen Grenzwerte (epidemiological cut-off values, ECOFF) des EUCAST herangezogen (Tab. 1) [17, 18]. Das EUCAST hat für solche Bakterien- und Antibiotikagruppen Grenzkonzentrationen definiert, wo (aus ihrer Sicht) der therapeutische Nutzen des Antibiotikums bei Infektionen durch den betreffenden Erreger hinreichend belegt ist. Das EUCAST hat für Fidaxomicin bisher keinen klinischen Grenzwert oder ECOFF festgelegt. Aus diesem Grund wurde hilfsweise der ECOFF für Fidaxomicin (Wildtyp: MHK ≤ 0,5 mg/l) aus der von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) genehmigten Fachinformation entnommen [19]. Weiterhin wurden zur Interpretation der MHK-Werte die publizierten Expert Rules des EUCAST berücksichtigt [20, 21].

### 3.7 Statistische Tests

Zur Beurteilung statistisch signifikanter Unterschiede zweier Resistenzraten R1 und R2 wurden ihre 95%-Konfidenzintervalle (berechnet nach der Newcombe-Wilson-Methode ohne Kontinuitätskorrektur) herangezogen: Statistisch signifikante Unterschiede liegen vor, wenn keine der beiden Resistenzraten im Konfidenzintervall der jeweils anderen liegt.

### 3.8 Molekularbiologische Untersuchungen

Die molekularbiologischen Untersuchungen wurden im Konsiliarlabor in Homburg durchgeführt. Der Nachweis der Toxin-produzierenden *Clostridium-difficile*-Isolate erfolgte durch eine toxigene Kultur und der Nachweis der entsprechenden Toxingene mittels Multiplex-PCR [22, 23].

Die Bestimmung der Ribotypen für die *Clostridium-difficile*-Isolate erfolgte mittels PCR-Ribotypisierung und anschließender Kapillargel-Elektrophorese mit automatisierter Stammzuordnung bezogen auf die umfangreiche Stammsammlung des Konsiliarlabors (binomeric) [24, 25].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten allgemein

Insgesamt wurden die Antibiogramme von 481 *Clostridium-difficile*-Isolaten ausgewertet. Zweihundertsiebenunddreißig Isolate stammten von Patienten aus dem Hospitalbereich und 244 von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich. Die Zahl der pro Labor gesammelten Isolate variierte bei den hospitalisierten Patienten zwischen 5 und 15 (Abb. 1) und bei den Patienten aus dem niedergelassenen Bereich zwischen 8 und 15 (Abb. 2). Der Median lag jeweils bei 10 Isolaten.

Dreiundachtzig Prozent der *Clostridium-difficile*-Isolate aus dem Hospitalbereich stammten von Patienten auf Allgemeinstationen, 13,5% von Patienten auf Intensivstationen und 3,8% von Patienten aus der Klinikambulanz. Die Mehrzahl der hospitalisierten Patienten war männlich (53,6%), wohingegen die Anzahl der weiblichen Patienten im niedergelassenen Bereich dominierte (59,4%). Die Altersverteilung der hospitalisierten Patienten weist einen Median (Interquartilbereich) von 74 (60-81) Jahren auf, die der Patienten im niedergelassenen Bereich einen Median von 73 (56-84). Für 35,4% (n=84) der Patienten aus dem Hospitalbereich und 31,6% (n=77) der Patienten aus dem niedergelassenen Bereich stand eine Information zur Verfügung, ob der Patient antibiotisch vorbehandelt worden war oder nicht. Von diesen war die Mehrzahl antibiotisch vorbehandelt: 68/84 (81%) Patienten aus dem Hospitalbereich; 68/77 (88,3%) Patienten aus dem niedergelassenen Bereich. Bei 92,7% der Fälle aus dem Hospitalbereich und 86,8% aus dem niedergelassenen Bereich erfolgte die letzte Antibiotikabehandlung maximal 3 Monate vor Abgabe der Stuhlproben. Die Auswertungen zur klinischen Manifestation der *Clostridium-difficile*-Infektion sind noch nicht abgeschlossen.

### 4.2 Überprüfung der Spezieszugehörigkeit

Die Überprüfung der Spezieszugehörigkeit ergab für 481 der 486 (99%) gesammelten *Clostridium-difficile*-Isolate ein übereinstimmendes Ergebnis. In 5 Fällen stimmte das Identifizierungsergebnis des Referenzlabors nicht mit dem Befund aus dem Routinelabor überein. Tab. 2 fasst die Ergebnisse der Untersuchungen zur Erregeridentifizierung zusammen. Die demographischen Daten (siehe Punkt 4.1) und Antibiogramme wurde nur für *Clostridium-difficile*-Isolate ausgewertet.

### 4.3 Ribotypisierung

Bei den Isolaten aus dem Hospitalbereich wurden 39 und bei den Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich 33 verschiedene Ribotypen (RT) ermittelt; für 26 (11%) bzw. 15 (6,2%) der Isolate konnte kein Ribotyp bestimmt werden (Abb. 3 & 4).

Die meisten Isolate aus dem Hospitalbereich / niedergelassenen Bereich konnten den Ribotypen RT001 (n=43, 18,1% / n=49, 20,1%; gesamt: n=92, 19,1%), RT027 (n=41, 17,3% / n=51, 20,9%; gesamt: n=92, 19,1%), RT014 (n=25, 10,6% / n=26, 10,7%; gesamt: n=51,

10,6%) und RT078 (n=15, 6,3% / n=10, 4,1%; gesamt: n=25, 5,2%) zugeteilt werden.

Achtzig Prozent der Patienten mit RT001 (n=76/92) und RT027 (n=75/92), jedoch nur ca. 60% der Patienten mit RT014 (n=31/51) und RT078 (n=15/25) waren älter als 60 Jahre. Die Mehrzahl der Isolate von RT014 aus dem Hospitalbereich wurde von männlichen Patienten (60%) und im niedergelassenen Bereich von weiblichen Patienten (69,2%) isoliert. Isolate von RT001 und RT027 von hospitalisierten Patienten fanden sich zu nahezu gleichen Teilen (je ca. 50%) bei beiden Geschlechtern, wohingegen *Clostridium-difficile*-Stämme von RT001 aus dem niedergelassenen Bereich vorwiegend von weiblichen Patienten (65,3%) und von RT027 vorwiegend von männlichen Patienten (54,9%) isoliert wurden. *Clostridium-difficile*-Infektionen mit RT078 wurden in beiden Versorgungsbereichen mehrheitlich bei weiblichen Patienten beobachtet (Hospitalbereich: 80%, niedergelassener Bereich: 70%).

### 4.4 Toxinnachweis

Die Gene *tcdA* und *tcdB* für die Bildung der Toxine A und B fanden sich zu 60,8%, bei den *Clostridium-difficile*-Isolaten von Patienten aus dem Hospitalbereich und zu 65,6% bei den Isolaten von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich. Dreiunddreißig Prozent bzw. 33,6% der Isolate wiesen zusätzlich die Gene *ctdA* und *ctdB* für die Bildung des binären Toxins CDT auf (Tab. 3). Bei 15 (6,3%) Isolaten aus dem Hospitalbereich und 2 (0,8%) Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich konnten keine Toxigene nachgewiesen werden. Dabei besaßen, unabhängig vom Versorgungsbereich, alle Isolate des RT001 und RT014 nur die Gene für die Bildung der Toxine A und B und alle Isolate von RT027 und RT078 zusätzlich die Gene für die Bildung des binären Toxins CDT.

### 4.5 Qualität der Empfindlichkeitstestung

Die zwei Kontrollstämme wurden während des Zeitraums der Durchführung der Empfindlichkeitsprüfungen insgesamt 36-mal in die Empfindlichkeitsprüfungen einbezogen (Tab. 4). Die Keimzahl des Inokulums von *Clostridium difficile* ATCC 700057 variierte zwischen  $1,4 \times 10^7$  bis  $4 \times 10^8$  KBE/ml und die von *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 zwischen  $1,02$  bis  $4 \times 10^8$  KBE/ml. Die MHK-Werte von *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 und, trotz der vergleichsweise großen Streuung der Keimzahlen des Inokulums, auch die MHK-Werte von *Clostridium difficile* 700057 stimmten jeweils zu 100% mit den im CLSI Dokument M100-S25 [16] ausgewiesenen Toleranzbereichen, soweit vorhanden, überein.

### 4.6 MHK-Häufigkeitsverteilungen sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen

Die Empfindlichkeitsdaten der *Clostridium-difficile*-Isolate aus dem Hospitalbereich sind in den Tabellen 5-9 und die Daten der Isolate aus dem niedergelassenen Bereich in den Tabellen 10-14 zusammengestellt. Die Tabellen 5 & 10 erfassen jeweils die Empfindlichkeitsdaten aller Isolate und die Tabellen 6-9 bzw. 11-14 jeweils die Empfindlichkeitsda-

ten der vier häufigsten Ribotypen. Die Tabellen enthalten für jedes untersuchte Antibiotikum die Verteilung der MHK-Werte, die kumulative Verteilung in Prozent sowie die prozentuale Verteilung der Bakterienstämme nach den MHK-Werten auf die Bereiche *sensibel*, *intermediär* (sofern vorhanden) und *resistent*.

Alle getesteten *Clostridium-difficile*-Isolate waren sensibel gegen Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin (Tab. 5 & 10). Vierundsiebzig (31,2%) bzw. 98 (41,4%) der 237 Isolate aus dem Hospitalbereich sowie 82 (33,6%) bzw. 117 (48%) der 244 Isolate aus dem niedergelassenen Versorgungsbereich waren resistent gegen Clindamycin bzw. Moxifloxacin. Isolate, die gegenüber Moxifloxacin resistent waren, zeigten ebenso hohe MHK-Werte ( $\geq 128$  mg/l) gegen Levofloxacin. Die MHK-Werte von Rifaximin betragen für 12 (5,1%) Isolate von hospitalisierten Patienten und 20 (8,2%) Isolate von Patienten aus dem ambulanten Bereich jeweils  $\geq 256$  mg/l.

Eine Resistenz gegen Clindamycin und Moxifloxacin wurde überdurchschnittlich häufig bei den Isolaten des Ribotyps RT001 beobachtet. Bei den Isolaten von Patienten aus dem Hospitalbereich waren es 83,7% bzw. 86% und bei den Isolaten von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich 89,8% bzw. 91,8% (Tab. 6 & 11). Dem gegenüber fand

sich bei den Isolaten des Ribotyps RT014 nur gelegentlich eine Resistenz gegen Clindamycin und Moxifloxacin (Hospitalbereich: 12% bzw. 8%; niedergelassener Bereich: 3,8% bzw. 0%; Tab. 7 & 12). Ein differenziertes Bild zeigte sich bei den Isolaten des Ribotyps RT027, die in beiden Versorgungsbereichen deutlich häufiger gegen Moxifloxacin (Hospitalbereich 90,2%; niedergelassener Bereich 94,1%) als gegen Clindamycin (Hospitalbereich 19,5%; niedergelassener Bereich 27,5%) resistent waren (Tab. 8 & 13). Was den Ribotyp RT078 betrifft, zeigten 40% der Isolate von Patienten aus dem Hospitalbereich und 30% der Isolate von Patienten aus dem niedergelassenen Bereich eine Resistenz gegen Moxifloxacin, während die Resistenz (20%) gegen Clindamycin nur unter den Isolaten von Patienten aus dem Hospitalbereich verbreitet war (Tab. 9 & 14).

Die In-vitro-Aktivität von Vancomycin war vergleichbar gegenüber den häufigsten vier Ribotypen, wohingegen Metronidazol eine 2-4fach höhere Aktivität gegen die Isolate des Ribotyps RT078 als gegen die Isolate der anderen Ribotypen (RT001, RT014 und RT027) aufwies (Tab. 15). Fidaxomicin erwies sich als 2-8fach aktiver gegen Isolate des Ribotyps RT001 im Vergleich zu Isolaten mit den Ribotypen RT014, RT027 und RT078 und war 2-16fach aktiver gegen diese Ribotypen als Metronidazol oder Vancomycin (Tab. 15).

## 5 Fazit

Die Ergebnisse der Studie weisen aus, dass ca. 30% der *Clostridium-difficile*-Isolate beider Versorgungsbereiche resistent gegen Clindamycin und über 41% bzw. 48% der Isolate aus dem Hospital- bzw. niedergelassenen Bereich resistent gegen Moxifloxacin waren. Diese Daten sind nahezu vergleichbar mit den Ergebnissen einer europäischen Studie, bei der jedoch die Grenzwerte des CLSI (Clindamycin und Moxifloxacin: sensibel  $\leq 2$  mg/l, intermediär 4 mg/l, resistent  $\geq 8$  mg/l) verwendet wurden [14]. In der Studie erweisen sich 36,5% und 48% von 52 *Clostridium-difficile*-Isolaten aus Deutschland als vermindert empfindlich oder resistent. Alle Isolate waren, wie in der vorliegenden Studie, empfindlich gegen Vancomycin und Fidaxomicin. Vier Prozent der Isolate zeigten jedoch verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Metronidazol [14], im Vergleich zur vorliegenden Studie, in der alle Stämme Metronidazol-empfindlich waren. Gegen Rifaximin, das für die Rezidivprophylaxe eingesetzt wird, gibt es bereits resistente Stämme (besonders häufig bei RT027), so dass Rifaximin nicht ohne vorherige Resistenztestung zur Therapie von *Clostridium-difficile*-Infektionen eingesetzt werden sollte.

Die vier prädominanten Ribotypen in der vorliegenden Studie waren RT001, RT027, RT014 und RT078. In einem Bericht des deutschen nationalen Referenzzentrums aus dem Jahre 2013 wurden diese Ribotypen ebenfalls als dominierende Ribotypen in Deutschland ausgewiesen [6]. Der Literatur entsprechend, wiesen alle Isolate der RT001 und RT014 nur die Gene für die Bildung der Toxine A und B und alle Isolate der RT027 und RT078 zusätzlich die Gene für die Bildung des binären Toxins CDT auf [12, 26, 27, 28].

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Erstlinienantibiotika Metronidazol und Vancomycin weiterhin für die Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen bei Patienten aus dem Hospital- sowie niedergelassenen Bereich in Deutschland geeignet sind. Darüber hinaus steht mit Fidaxomicin ein weiteres Antibiotikum mit hoher Aktivität gegenüber *Clostridium-difficile*-Isolaten zur Verfügung. Um die Aktivität dieser Substanzen zu erhalten bzw. Infektionen mit *Clostridium difficile* zu minimieren oder zu verhindern, sind der sachgerechte Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin sowie die Umsetzung geeigneter Maßnahmen zur Prävention und Beherrschung von *Clostridium-difficile*-Infektionen, sowohl im Umfeld der ambulanten Medizin als auch im Hospitalbereich von höchster Wichtigkeit.

## 6 Literatur

- Johanesen PA, Mackin KE, ML Hutton, MM Awad, S Lacombe, JM Amy, D Lyras. Disruption of the gut microbiome: *Clostridium difficile* infection and the threat of antibiotic resistance. *Genes* 2015; 6: 1347-60.
- Spitaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 23-42.
- MM Awad, PA Johanesen, GP Carter, E Rose, D Lyras. *Clostridium difficile* virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. *Gut Microbes* 2014; 5: 579-93
- Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* - Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525-33.
- Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 (Suppl. 1): S24-8.
- Mock M, Halfmann A, Herrmann M. von Müller L. Aktuelles zur Epidemiologie von *Clostridium difficile*. *Epidemiol Bull* 2013. 26: 241-44.
- Freeman J, Vernon J, Vickers R, Wilcoxa MH. Susceptibility of *Clostridium difficile* isolates of varying antimicrobial resistance phenotypes to SMT19969 and 11 comparators. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 689-92.
- Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 1-8.
- Gallagher JC, Reilly JP, Navalkele B, Downham G, Haynes K, Trivedi M. Clinical and economic benefits of fidaxomicin compared to vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:7007-10.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl 2): S154-61.
- Reil M, Hensgens PM, Kuijper EJ, Jakobiak T, Gruber H, Kist M, Borgmann S. Seasonality of *Clostridium difficile* infections in Southern Germany. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1787–93.
- Arvand M, Hauri AM, Zaiss NH, Witte W, Bettge-Weller G. *Clostridium difficile* ribotypes 001, 017, and 027 are associated with lethal *C. difficile* infection in Hesse, Germany. *Euro Surveill.* 2009; 14(45):pii=19403. Verfügbar online unter: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19403>.
- Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, Gruber H, Brazier JS, Schulte B. Increased number of *Clostridium difficile* infections and prevalence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill.* 2008; 13(49): pii=19057. Verfügbar online unter: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19057>.
- Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH, and the Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 248. e9-248.e16.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard – Eighth Edition. Document M11-A8, 2012. Wayne, PA, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2015. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty Fifth Informational Supplement, M100-S25, Wayne, PA, USA.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, January 1, 2015. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Verfügbar online unter: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_5.0\\_Breakpoint\\_Table\\_01.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf).
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. 2015. Verfügbar online unter: <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>.
- Fachinformation Dificlir™ 200 mg. Verfügbar online unter: <http://www.fachinfo.de/>.
- Leclercq R, Canton R, Brown DFJ, 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; 19: 141-60. Erstmals online veröffentlicht 2011.

21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic resistance and exceptional phenotypes tables. Expert rules Version 3.1, September 2016. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Verfügbar online unter: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Expert\\_Rules/Expert\\_rules\\_intrinsic\\_exceptional\\_V3.1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf).
22. Persson S, Torpdhal M, Olsen KEP. New multiplex PCR method for the detection of *Clostridium difficile* toxin a and toxin b and the binary toxin genes applied to a Danish strain collection. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 1057-64.
23. Paltansing S, van den Berg RJ, Guseinova RA, Visser CE, van der Vorm ER; Kuijper EJ. Characteristics of *Clostridium difficile* associated disease in the Netherlands. Clin Microbiol Infect 2007; 11: 1058-64
24. Indra A, Huhulescu S, Schneeweis M, Hasenberger P, Kernbichler S, Fiedler A, Wewalka G, Allerberger F, Kuijper EJ. Characterization of *Clostridium difficile* isolates using capillary gel electrophoresis-based PCR ribotyping. J Med Microbiol 2008; 57: 1377-82.
25. Bidet P, Lalande V, Salauze B, Burghoffer B, Avesani V, Delmée M, Rossier A, Barbut F, Petit JC. Comparison of PCR-Ribotyping, arbitrarily primed PCR, and pulsed-field gel electrophoresis for typing *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2000; 38: 2484-7.
26. Carter GP, Lyras D, Allen DL, Mackin KE, Howarth PM, O'Connor JR, Rood, JI. Binary toxin production in *Clostridium difficile* is regulated by CdtR, a LytTR family response regulator. J Bacteriol 2007; 189: 7290-7301.
27. Vedantam G, Clark A, Chu M, McQuade R, Mallozzi M, Viswanthan VK. *Clostridium difficile* infection. Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. Gut Microbes 2012; 3: 121–34.
28. Knight DR, Giglio S, Huntington PG, Korman TM, Kotsanas D, Moore CV, Paterson DL, Prendergast L, Huber CA, Robson J, Waring L, Wehrhahn MC, Weldhagen GF, Wilson RM, Riley TV. Surveillance for antimicrobial resistance in Australian isolates of *Clostridium difficile*, 2013-14. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2992-9.

## 7 Abbildung & Tabellen

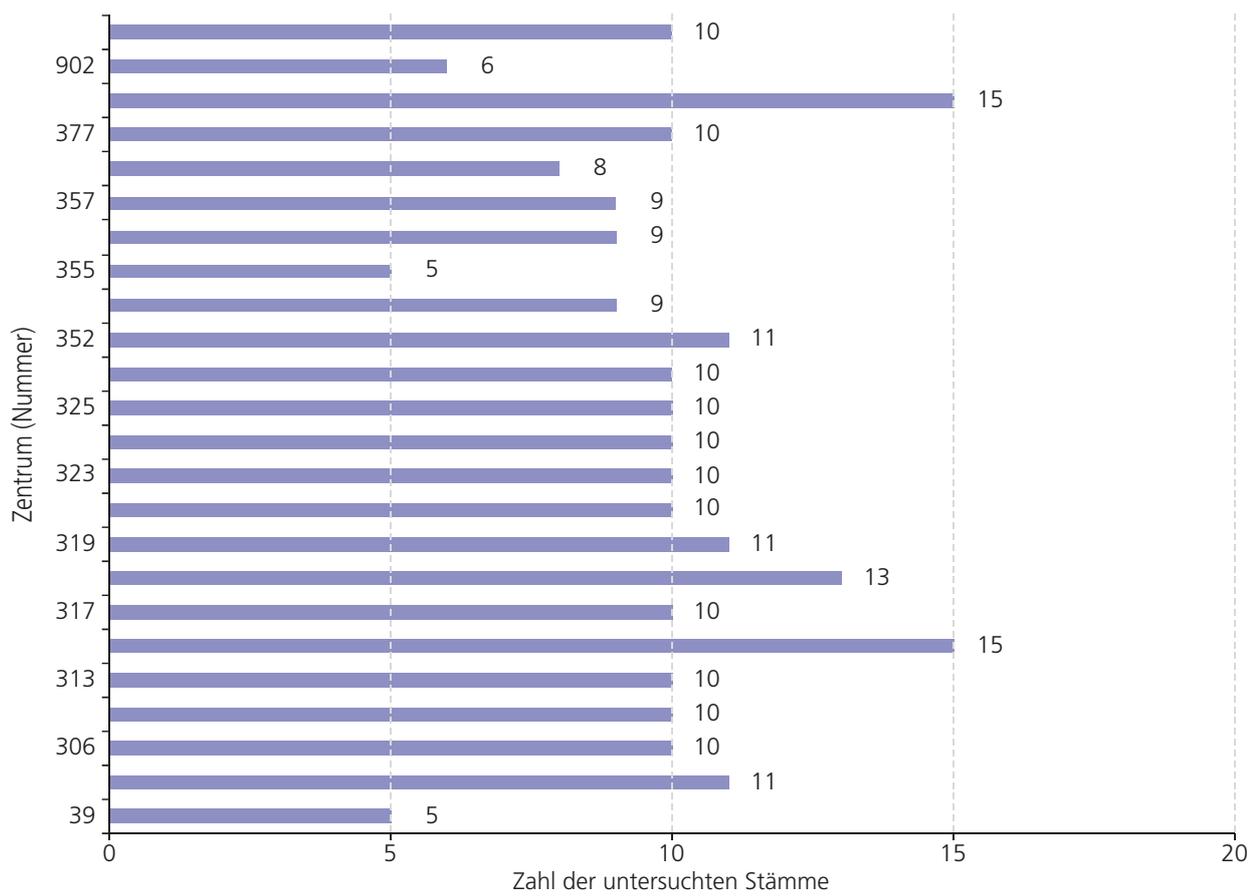
### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Untersuchte <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach der Zahl der Isolate pro Zentrum .....	19
Abbildung 2: Untersuchte <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate aus dem niedergelassenen Bereich aufgeschlüsselt nach der Zahl der Isolate pro Zentrum .....	19
Abbildung 3: Verteilung der Ribotypen (RT) bei 237 <i>Clostridium-difficile</i> -Isolaten aus dem Hospitalbereich in Prozent .....	20
Abbildung 4: Verteilung der Ribotypen (RT) bei 244 <i>Clostridium-difficile</i> -Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich in Prozent .....	20

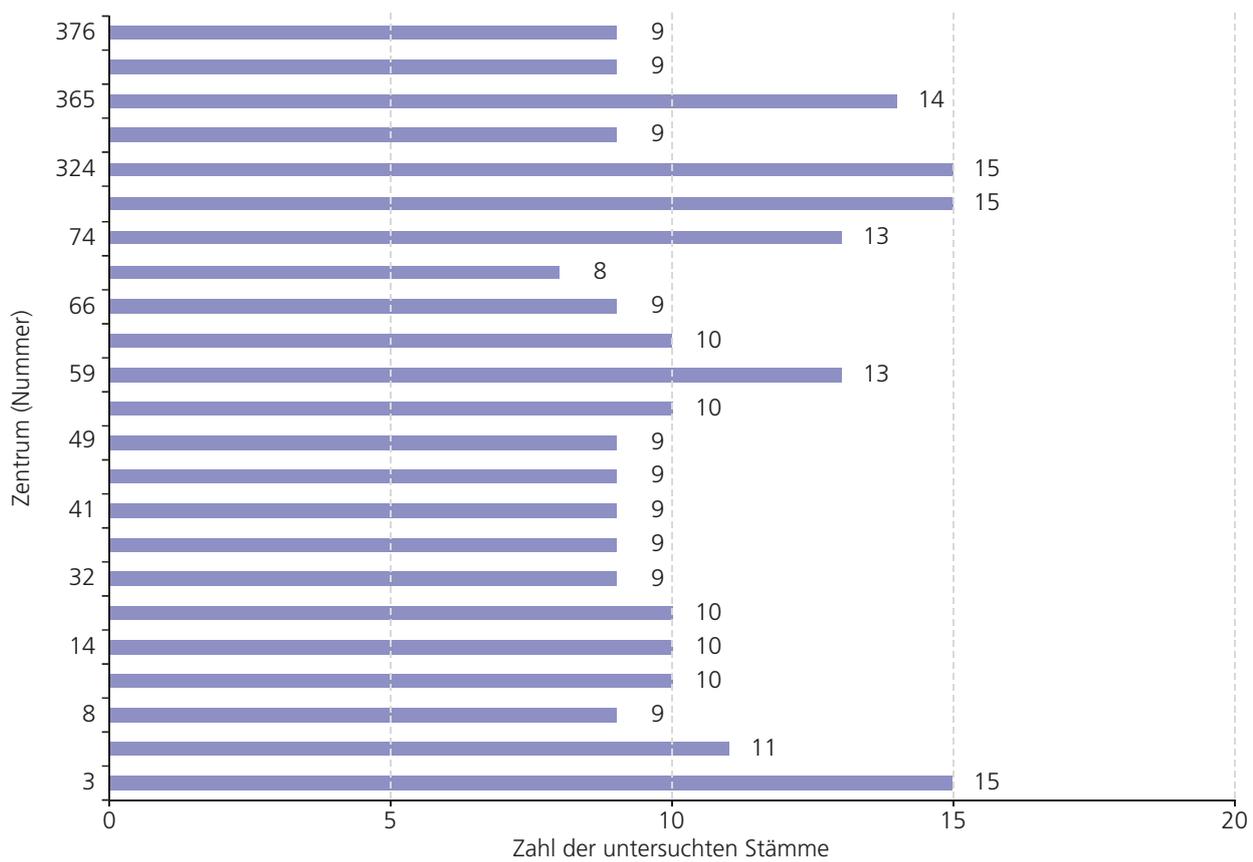
### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Grenzwerte .....	21
Tabelle 2: Ergebnis der Identifizierung im Referenzlabor .....	21
Tabelle 3: Ermittelte Toxingene in 481 untersuchten <i>Clostridium-difficile</i> -Isolaten .....	21
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei <i>Clostridium difficile</i> ATCC 700057 – Ergebnisse von 36 Bestimmungen .....	22
Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 – Ergebnisse von 36 Bestimmungen .....	22
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate aus dem Hospitalbereich (n=237) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	23
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 001) aus dem Hospitalbereich (n=43) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	23
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 014) aus dem Hospitalbereich (n=25) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	24
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 027) aus dem Hospitalbereich (n=41) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	24
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 078) aus dem Hospitalbereich (n=15) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	25
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate aus dem niedergelassenen Bereich (n=244) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	25
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 001) aus dem niedergelassenen Bereich (n=49) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	26
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 014) aus dem niedergelassenen Bereich (n=26) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	26
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate (Ribotyp 027) aus dem niedergelassenen Bereich (n=51) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	27
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der <i>Clostridium-difficile</i> -Isolate ( Ribotyp 078) aus dem niedergelassenen Bereich (n=10) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen .....	27
Tabelle 15: In vitro Aktivität von Erstlinienantibiotika und Fidaxomicin gegenüber den vier häufigsten <i>Clostridium-difficile</i> -Ribotypen .....	28

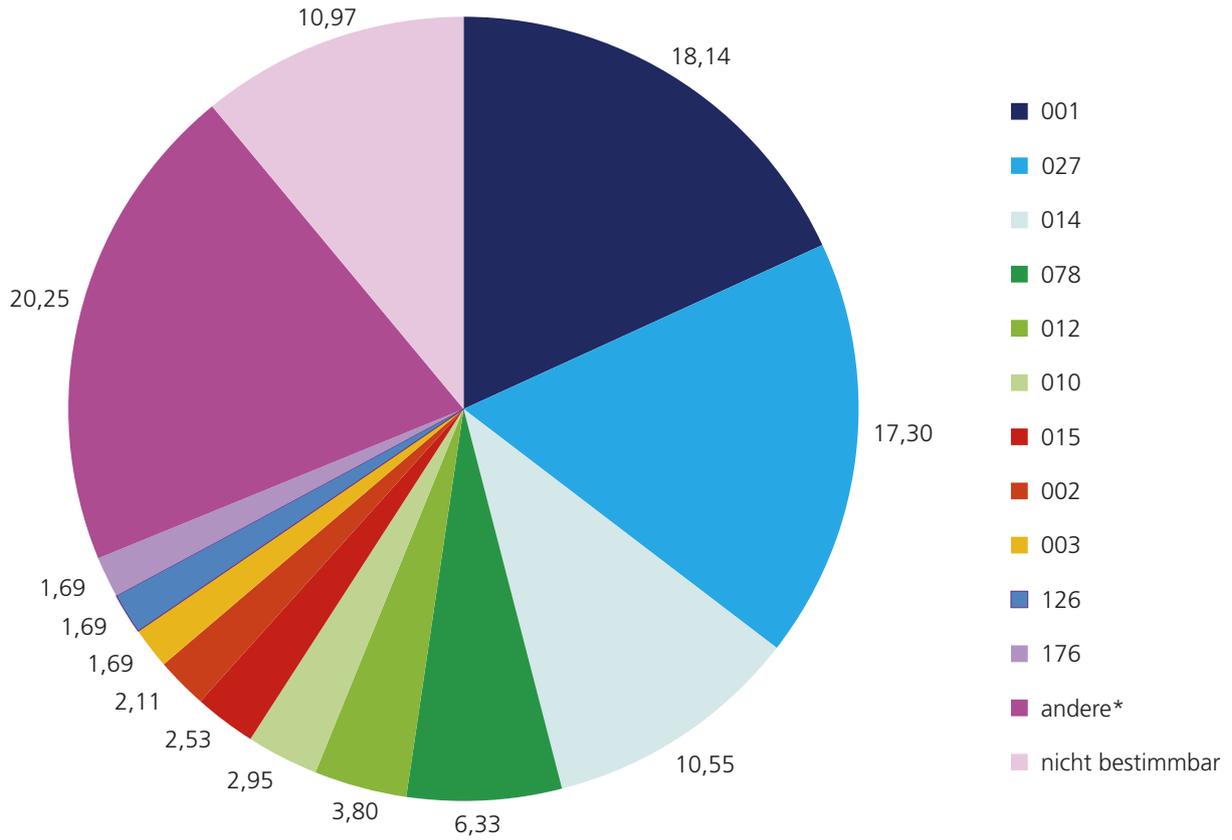
**Abbildung 1: Untersuchte *Clostridium-difficile*-Isolate aus dem Hospitalbereich aufgeschlüsselt nach der Zahl der Isolate pro Zentrum**



**Abbildung 2: Untersuchte *Clostridium-difficile*-Isolate aus dem niedergelassenen Bereich aufgeschlüsselt nach der Zahl der Isolate pro Zentrum**

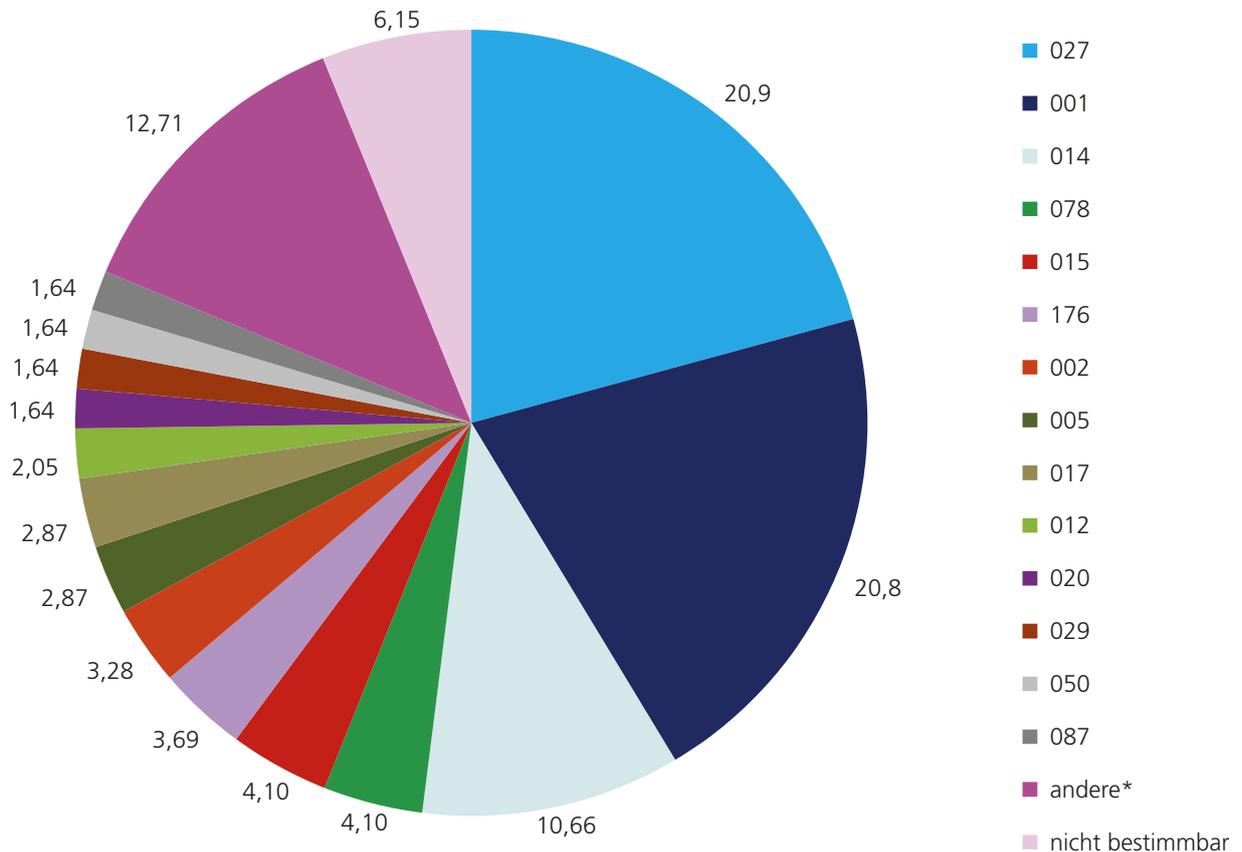


**Abbildung 3: Verteilung der Ribotypen (RT) bei 237 Clostridium-difficile-Isolaten aus dem Hospitalbereich in Prozent**



\*Die Gruppe der anderen RT umfasst je ein Isolat von RT005, 009, 017, 018, 035, 043, 070, 078var, 106, 120, 131, 216, 258 und 516, je zwei Isolate von RT013, 023, 026, 029, 046, 087, 140 und 159 sowie je drei Isolate von RT011, 020, 045, 056, 081 und 228.

**Abbildung 4: Verteilung der Ribotypen (RT) bei 244 Clostridium-difficile-Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich in Prozent**



\*Die Gruppe der anderen RT umfasst je ein Isolat von RT010, 011, 013, 043, 045, 046, 070, 081, 243, 276 und 328, je zwei Isolate von RT106, 120, 194 und 258 sowie je drei Isolate von RT003, 023, 126 and 228.

Wirkstoff	MHK (mg/l)			Quelle (Version)
	Sensibel	Intermediär	Resistent	
Clindamycin*	≤ 16	–	> 16	EUCAST (2015)
Fidaxomicin	≤ 0,5	–	> 0,5	Fachinformation Dificlir™
Levofloxacin	keine Grenzwerte vorhanden			
Metronidazol	≤ 2	–	> 2	EUCAST (v 5.0)
Moxifloxacin*	≤ 4	–	> 4	EUCAST (2015)
Rifaximin	keine Grenzwerte vorhanden			
Vancomycin	≤ 2	–	> 2	EUCAST (v 5.0)

\*Es wurde der epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) verwendet.

Tabelle 2: Ergebnis der Identifizierung im Referenzlabor					
Gesammelte Isolate aus dem Hospitalbereich			Gesammelte Isolate aus dem niedergelassenen Bereich		
Spezies	n	%	Spezies	n	%
<i>Clostridium difficile</i> *	237	98,34	<i>Clostridium difficile</i> *	244	99,59
<i>Bacillus cereus</i>	1	0,41	<i>Lactobacillus casei</i>	1	0,41
<i>Clostridium sartagoforme</i>	1	0,41			
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1	0,41			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	0,41			
<b>Gesamt</b>	<b>241</b>	<b>99,98</b>	<b>Gesamt</b>	<b>245</b>	<b>100,00</b>

\*Bei der Auswertung der demographischen Daten bzw. der MHK-Häufigkeitsverteilung wurden nur *Clostridium-difficile*-Isolate berücksichtigt.

Tabelle 3: Ermittelte Toxingene in 481 untersuchten <i>Clostridium-difficile</i> -Isolaten					
Isolate aus dem Hospitalbereich (n=237)			Isolate aus dem niedergelassenen Bereich (n=244)		
Toxingene (Toxin)	n	%	Toxingene (Toxin)	n	%
<i>tcdA</i> (Toxin A), <i>tcdB</i> (Toxin B)	144	60,76	<i>tcdA</i> (Toxin A), <i>tcdB</i> (Toxin B)	160	65,57
<i>tcdA</i> (Toxin A), <i>tcdB</i> (Toxin B), <i>cdtA</i> + <i>cdtB</i> (binäres Toxin CDT)	78	32,91	<i>tcdA</i> (Toxin A), <i>tcdB</i> (Toxin B), <i>cdtA</i> + <i>cdtB</i> (binäres Toxin CDT)	82	33,61
nicht vorhanden	15	6,33	nicht vorhanden	2	0,82
<b>Gesamt</b>	<b>237</b>	<b>100,00</b>	<b>Gesamt</b>	<b>244</b>	<b>100,00</b>

**Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der MHK-Werte bei Clostridium difficile ATCC 700057 – Ergebnisse von 36 Bestimmungen**

Substanz	MHK (mg/l)	MHK (mg/l)																% der MHK-Werte im Toleranzbereich				
		≤ 0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64		128	256	512	≥ 1024
Clindamycin	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	3	4	4	29	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3	19,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Fidaxomicin	abs.	-	-	0	0	0	3	15	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	8,3	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Metronidazol	abs.	-	-	-	0	0	0	0	25	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	69,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Moxifloxacin	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Rifaximin	abs.	0	15	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	0,0	41,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Vancomycin	abs.	-	-	-	-	0	0	0	0	10	23	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	27,8	91,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist. Die Toleranzbereiche entsprechen, wenn nicht anders vermerkt, denen des CLSI-Dokument M100-525 [15] und sind farblich hinterlegt. In Fällen, in denen der Modalwert am oberen oder unteren Rand der Testkonzentrationsreihe lag, wurde, auch wenn vorhanden, der Toleranzbereich nicht markiert bzw. kein %-Wert der im Toleranzbereich liegenden MHK-Werte angegeben.

**Fortsetzung Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Levofloxacin MHK-Werte bei Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 – Ergebnisse von 36 Bestimmungen**

Substanz	MHK (mg/l)	MHK (mg/l)																% der MHK-Werte im Toleranzbereich				
		≤ 0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64		128	256	512	≥ 1024
Clindamycin	abs.	-	-	-	-	-	-	-	0	3	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	-	-	-	-	-	0,0	8,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist. Der Toleranzbereich entspricht dem des CLSI-Dokument M100-525 [15] und ist farblich hinterlegt.



**Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 014) aus dem Hospitalbereich (n=25) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
C lindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2	1	17	2	0	0	0	0	1	2	0	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	8,0	12,0	80,0	88,0	88,0	88,0	88,0	92,0	100,0	100,0	0	0,0	24,7	
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	0	3	12	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	16,0	64,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0	0,0	0,0
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	20	3	0	0	0	0	0	1	1	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	80,0	92,0	92,0	92,0	92,0	92,0	92,0	96,0	100,0	100,0	-	-	-	-
Metronidazol	abs.	-	-	-	0	0	0	5	19	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	20,0	96,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	100,0
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	1	22	0	0	1	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	4,0	92,0	92,0	96,0	96,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	92,0
Rifaximin	abs.	0	18	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	kum-%	0,0	72,0	88,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-
Vancomycin	abs.	-	-	-	0	0	0	1	17	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	4,0	72,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	100,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])

<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 027) aus dem Hospitalbereich (n=41) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
C lindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	3	22	7	0	0	0	2	3	3	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	9,8	63,4	80,5	80,5	80,5	80,5	85,4	92,7	100,0	0	7,4	31,6	
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	1	0	8	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	0,0	0,0	2,4	4,9	24,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	100,0
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	2	2	2	0	0	0	3	28	6	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	4,9	9,8	9,8	9,8	9,8	17,1	85,4	100,0	100,0	-	-	-	-	-
Metronidazol	abs.	-	-	-	0	0	0	4	9	19	9	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	9,8	31,7	78,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2	1	0	17	14	2	4	0	0	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	2,4	7,3	9,8	9,8	51,2	85,4	90,2	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	9,8
Rifaximin	abs.	1	15	9	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	kum-%	2,4	39,0	61,0	80,5	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	85,4	100,0	-	-	-	-	-
Vancomycin	abs.	-	-	-	0	0	0	1	23	12	5	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	2,4	58,5	87,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])

<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 078) aus dem Hospitalbereich (n=15) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)															%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>			
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32				64	128		256	512	≥1024
C lindamycin <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	4	8	0	0	0	1	1	1	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	26,7	80,0	80,0	80,0	86,7	93,3	100,0	80,0	0,0	40,2	-	
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	-	-	0	0	0	1	3	9	2	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	6,7	26,7	86,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
Levofloxacin	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	7	2	0	0	0	1	5	0	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	46,7	60,0	60,0	60,0	60,0	66,7	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	0	0	0	0	11	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	73,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	0	0	0	0	7	1	1	5	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	46,7	53,3	60,0	66,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	15,2	64,8	-	
Rifaximin	2	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
kum-%	73,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
Vancomycin	-	-	-	-	0	0	0	0	9	6	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	60,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.  
<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])  
<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate aus dem niedergelassenen Bereich (n=244) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)															%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>			
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32				64	128		256	512	≥1024
C lindamycin <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	9	21	97	35	1	0	0	11	48	22	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	3,7	12,3	52,0	66,4	66,8	66,8	66,8	71,3	91,0	100,0	66,4	33,6	27,7	39,5	
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	-	-	0	0	7	25	43	63	106	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	0,0	0,0	2,9	13,1	30,7	56,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
Levofloxacin	-	-	-	-	-	-	0	0	0	2	113	12	0	0	0	0	9	67	41	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,8	47,1	52,0	52,0	52,0	52,0	52,0	55,7	83,2	100,0	-	-	-	-	
Metronidazol	-	-	-	0	0	0	5	58	113	55	13	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	2,0	25,8	72,1	94,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	0	0	0	0	27	100	0	0	25	57	1	2	32	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	52,0	52,0	62,3	85,7	86,1	86,9	100,0	100,0	100,0	52,0	48,0	41,7	54,2	
Rifaximin	4	49	88	75	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	-	-	-	-	-	
kum-%	1,6	21,7	57,8	88,5	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	91,8	100,0	100,0	-	-	-	-	
Vancomycin	-	-	-	-	0	0	0	3	109	114	18	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	1,2	45,9	92,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.  
<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])  
<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 001) aus dem niedergelassenen Bereich (n=49) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
Clindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	0	0	6	29	8	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	8,2	10,2	12,2	12,2	12,2	24,5	83,7	100,0	81,3	98,3	-	-
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	4	17	27	1	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	kum-%	-	-	0,0	0,0	8,2	42,9	98,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	20	23	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	12,2	53,1	100,0	-	-	-	-	-
Metronidazol	abs.	-	-	-	0	0	1	6	23	17	2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	2,0	14,3	61,2	95,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	4	0	0	3	16	1	0	25	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	8,2	8,2	14,3	46,9	49,0	100,0	100,0	100,0	8,2	84,2	99,5	-	-
Rifaximin	abs.	7	2	18	27	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	2,0	6,1	42,9	98,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vancomycin	abs.	-	-	-	-	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	28,6	89,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedialer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; Kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])

<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 014) aus dem niedergelassenen Bereich (n=26) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
Clindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	3	2	19	1	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	11,5	19,2	92,3	96,2	96,2	96,2	96,2	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	11,2	-
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	0	0	9	17	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	34,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	26	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Metronidazol	abs.	-	-	-	0	0	0	6	18	2	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	0,0	0,0	0,0	23,1	92,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	1	25	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	3,8	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Rifaximin	abs.	7	10	11	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	3,8	42,3	84,6	96,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vancomycin	abs.	-	-	-	-	0	0	0	0	18	8	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	69,2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermedialer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; Kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.

<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).

<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])

<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 027) aus dem niedergelassenen Bereich (n=51) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
Clindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2	1	28	6	0	0	0	0	1	5	8	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	5,9	60,8	72,5	72,5	72,5	72,5	74,5	84,3	100,0	15,2	39,7	-	
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	2	1	8	40	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	0,0	0,0	3,9	5,9	21,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	-
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2	32	14	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	3,9	5,9	5,9	5,9	5,9	9,8	72,5	100,0	-	-	-	-	-	-
Metronidazol	abs.	-	-	0	0	0	0	5	13	26	7	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	9,8	35,3	86,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	0,0	0,0	0,0	-
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	0	0	0	0	1	2	0	0	12	31	0	1	4	-	-	94,1	87,7	100,6	-
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	5,9	5,9	29,4	90,2	92,2	100,0	100,0	-	-	5,9	94,1	87,7	100,6	-
Rifaximin	abs.	0	1	4	27	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	-	-	-	-	-	-
	kum-%	0,0	2,0	9,8	62,7	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	100,0	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	abs.	-	-	-	-	0	0	0	2	26	14	9	0	0	0	0	0	-	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	3,9	54,9	82,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	100,0	0,0	0,0	0,0	-

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.  
<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])  
<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

**Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Clostridium-difficile-Isolate (Ribotyp 078) aus dem niedergelassenen Bereich (n=10) nach den MHK-Werten sowie Verhältnis der sensiblen zu den resistenten Stämmen**

Substanz	MHK (mg/l)																%S	%I	%R	95%-Konfidenzint.		Kommentar <sup>c)</sup>		
	<0,002	0,004	0,008	0,015	0,031	0,063	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256		512	≥1024
Clindamycin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	4	5	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	-
	kum-%	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	-
Fidaxomicin <sup>b)</sup>	abs.	-	-	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	40,0	80,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	0,0	0,0	-
Levofloxacin	abs.	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	3	0	-	-	-	-	-
	kum-%	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	10,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-
Metronidazol	abs.	-	-	0	0	0	1	5	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	0,0	0,0	0,0	10,0	60,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	0,0	0,0	0,0	-
Moxifloxacin <sup>a)</sup>	abs.	-	-	-	-	0	0	0	0	6	1	0	0	3	0	0	0	0	-	-	30,0	1,6	58,4	-
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	60,0	70,0	70,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	30,0	1,6	58,4	-
Rifaximin	abs.	0	2	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	kum-%	0,0	20,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	-	-
Vancomycin	abs.	-	-	-	-	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	S <sup>d)</sup>
	kum-%	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	-

Erläuterungen: %S, Prozentsatz sensibler Stämme; %I, Prozentsatz intermediärer Stämme; %R, Prozentsatz resistenter Stämme; abs., absolute Häufigkeit; kum-%, kumulative Häufigkeit in %; -, Konzentration nicht getestet; Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK kleiner oder gleich der niedrigsten getesteten Konzentration ist. Die fett dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK größer als die höchste getestete Konzentration ist.  
<sup>a)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der vom EUCAST festgelegte epidemiologische Grenzwert (epidemiological cut-off value, ECOFF) herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>b)</sup> Zur Bewertung der Empfindlichkeit wurde der in der Fachinformation festgelegte Grenzwert herangezogen (s. auch Tabelle 1).  
<sup>c)</sup> Angabe gemäß EUCAST Expert Rules (Details siehe Lit. [20, 21])  
<sup>d)</sup> S, üblicherweise sind alle Stämme sensibel, resistente Stämme sind sehr selten.

Tabelle 15: In vitro Aktivität von Erstlinienantibiotika und Fidaxomicin gegenüber den vier häufigsten *Clostridium-difficile*-Ribotypen

Ribotypen (n)	Fidaxomicin		Metronidazol		Vancomycin	
	MHK <sub>50</sub> (mg/l)	MHK <sub>90</sub> (mg/l)	MHK <sub>50</sub> (mg/l)	MHK <sub>90</sub> (mg/l)	MHK <sub>50</sub> (mg/l)	MHK <sub>90</sub> (mg/l)
<b>Hospitalbereich</b>						
Alle Isolate (n=237)	0,25	0,5	0,5	1	1	1
RT001 (n=43)	0,063	0,125	1	1	1	2
RT014 (n=25)	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	1
RT027 (n=41)	0,5	0,5	1	2	0,5	2
RT078 (n=25)	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	1
<b>Niedergelassener Bereich</b>						
Alle Isolate (n=244)	0,25	0,5	0,5	1	1	1
RT001 (n=49)	0,125	0,125	0,5	1	1	2
RT014 (n=26)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1
RT027 (n=51)	0,5	0,5	1	2	0,5	2
RT078 (n=10)	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	1









Paul-Ehrlich-Gesellschaft  
für Chemotherapie e. V.  
[www.p-e-g.org](http://www.p-e-g.org)

ISBN 978-3-9818383-2-9