

**Erfassung bakterieller Resistenzen nach dem Infektionsschutzgesetz:
eine vergleichende Untersuchung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Bettina Jovanić
aus München

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Günter Marklein
2. Gutachter: Professor Dr. med. Ralf Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.04.2008

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und
Parasitologie
Direktor: Professor Dr. med. Achim Hörauf

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Für Oma Lilo, Oma Anna und Mama

1 Inhaltsverzeichnis

Seite

2	Abkürzungsverzeichnis	7
3	Die Einführung des Infektionsschutzgesetzes § 23 Absatz 1 im Jahre 2001	9
4	In dieser Studie verwendete Methodik	12
4.1	Nachuntersuchung von resistenten gramnegativen Erregern.....	12
4.2	Gewinnung der Vergleichsdaten im ersten Halbjahr 2005.....	15
4.3	Methodik der MRSA-Diagnostik.....	15
5	Überblick über die untersuchten Bakterien	16
5.1	<i>Escherichia coli</i>	16
5.1.1	Charakterisierung.....	16
5.1.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	16
5.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> und <i>Klebsiella oxytoca</i>	22
5.2.1	Charakterisierung.....	22
5.2.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	23
5.3	<i>Enterobacter cloacae</i> und <i>Enterobacter aerogenes</i>	28
5.3.1	Charakterisierung.....	28
5.3.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	28
5.4	<i>Serratia marcescens</i> und <i>Serratia liquefaciens</i>	31
5.4.1	Charakterisierung.....	31
5.4.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	31
5.5	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> und <i>Citrobacter koseri</i>	33
5.5.1	Charakterisierung.....	33
5.5.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	33
5.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
5.6.1	Charakterisierung.....	35
5.6.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	35
5.7	<i>Acinetobacter baumannii</i> und <i>Acinetobacter</i> spp.....	41
5.7.1	Charakterisierung.....	41
5.7.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung.....	42

5.8	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	46
5.8.1	Charakterisierung	46
5.8.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung	46
5.9	<i>Proteus mirabilis</i> und <i>Proteus vulgaris</i>	49
5.9.1	Charakterisierung	49
5.9.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung	49
5.10	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	52
5.10.1	Charakterisierung	52
5.10.2	Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung	53
6	Ergebnisse in Bonn im 1. Halbjahr 2001 und 1. Halbjahr 2005	61
7	Vergleich mit der Studie von 19 Berliner Krankenhäusern	68
7.1	Vergleich der Ergebnisse vom 1. Halbjahr 2001 in Bonn mit den Ergebnissen von 2001 in Berlin	68
7.2	Vergleich der Ergebnisse des Jahres 2001 mit denen von 2002 bzw. 2005....	71
7.3	Ergebnisse MRSA im Vergleich zwischen Bonn und Berlin.....	74
8	Diskussion	75
9	Zusammenfassung	82
10	Literaturverzeichnis	84
	Danksagung	92

2 Abkürzungsverzeichnis

AK:	Amikacin
BSAC:	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
CA-SFM:	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Frankreich)
CAZ:	Ceftazidim
CIP:	Ciprofloxacin
cMRSA :	Community-acquired MRSA
CN:	Gentamicin
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute (früher NCCLS)
CRG:	Commissie Richtlijnen Gevoegligheidsbepalingen (Niederlande)
DIN:	Deutsches Institut für Normung
EARSS:	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ENARE:	European Network of Antimicrobial Resistance and Epidemiology
ESBL:	Extended-spectrum Beta-Lactamases
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
haMRSA:	Health-care associated MRSA
ICARE:	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology
IfSG:	Infektionsschutzgesetz
IMP:	Imipenem
MEM:	Meropenem
MHK:	Minimale Hemmkonzentration
MRSA:	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MYSTIC:	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NCCLS:	National Committee for Clinical and Laboratory Standards (jetzt CLSI)
NNIS:	National Nosocomial Infection Surveillance System (USA)
NPRS:	National Pathogens Resistance Surveillance (China)
NWGA:	Norwegian Working Group on Antimicrobials (Norwegen)
ORSA:	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PEG:	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PVL:	Panton-Valentine-Leukozidin

- SARI: Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
- SENTRY: An international antimicrobial surveillance programme
- SRGA: Swedish Reference Group of Antibiotics (Schweden)
- TZP: Piperacillin/Tazobactam
- USA: Vereinigte Staaten von Amerika

3 Die Einführung des Infektionsschutzgesetzes § 23 Absatz 1 im Jahre 2001

Der steigende Gebrauch von Antibiotika führt zu einem vermehrten Auftreten von resistenten oder sogar multiresistenten Erregern. Besonders betroffen sind davon Intensivstationen und Pflegeheime, wo zumeist Patienten mit schweren Erkrankungen und häufigem Antibiotikaeinsatz behandelt werden. So wurde in einer Studie in Berlin festgestellt, dass von 550 Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Kolonisation oder Infektion mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) hatten (siehe 5.10 und 8), 20% MRSA-positiv waren (Wernitz et al., 2003). Von diesen 20% kamen 70% aus Alten- und Pflegeheimen. In wie weit der Einsatz von Antibiotika auf Intensivstationen in Deutschland zu einem vermehrten Auftreten von Resistenzen und Multiresistenzen führt, wird zurzeit untersucht. Um epidemiologische Daten über das Auftreten von Antibiotikaresistenzen auf Intensivstationen und den Zusammenhang von Antibiotikagebrauch und Resistenzentwicklung zu erhalten, gibt es in Deutschland das Projekt SARI (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen; Meyer et al., 2004). In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wurde festgestellt, dass die meisten durch resistente Erreger verursachten nosokomialen Ausbrüche auf Intensivstationen auftraten (Safdar und Maki, 2002). Die Resistenzbildung, insbesondere von gramnegativen Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, ist besorgniserregend, da sich die Berichte von der Entwicklung von multiresistenten Erregern häufen, bei denen kaum mehr Antibiotika zur Verfügung stehen, die zur Therapie geeignet sind. Bereits im ersten Jahrzehnt nach der Einführung von Antibiotika traten Resistenzen von pathogenen Erregern auf. Die bakterielle Evolution hat es geschafft die menschliche Fähigkeit neue Wirkstoffklassen zu entwickeln zu überholen (Rahal et al., 2002). Immer mehr Bakterien entwickeln gegen die gebräuchlichen Antibiotika Resistenzen. In der Ausprägung der Resistenzen bemerkt man Unterschiede, je nachdem, ob es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung oder ein urbanes, kleineres Krankenhaus handelt, ob die Patienten vor allem aus Langzeitpflegeeinrichtungen kommen oder nicht. Es spielt eine Rolle, ob es sich um Langzeitkrankenhausaufenthalte handelt, ob der Patient Risikofaktoren hat, ob es zu Komplikationen kommt, die zu einem vermehrten Antibiotikagebrauch führen. Ebenso

gibt es regionale, nationale und globale Unterschiede, da sich das Antibiotika-Management von Land zu Land unterscheiden kann (Rahal et al., 2002).

Seit dem 1. Januar 2001 sind die Leiter von Krankenhäusern und Einrichtungen für ambulantes Operieren in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 4 Absatz 2 b und § 23 Absatz 1 dazu verpflichtet, fortlaufend nosokomiale Infektionen und das Auftreten von Erregern mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen in einer eigenen Erregerstatistik aufzuzeichnen und zu bewerten. Die Aufzeichnungen müssen 10 Jahre aufbewahrt werden. Die Liste der zu erfassenden Erreger des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) § 23 Absatz 1 wurde vom Robert-Koch-Institut im Bundesgesundheitsblatt 2000 (Anonymus, 2000) veröffentlicht und Veränderungen durch das Robert-Koch-Institut werden dort bekannt gegeben.

Eine erhebliche Schwäche dieses Teils des IfSG besteht darin, dass nirgendwo festgelegt wird, wie der Begriff „Resistenz“ definiert ist und mit welchen Methoden und Kriterien die Sensibilitäts- bzw. Resistenzbestimmungen durchgeführt werden sollen, was bei der Vielzahl der Verfahren und Richtlinien zu erheblicher Verunsicherung und mangelnder Vergleichbarkeit der Resultate geführt hat.

Prinzipiell hat das IfSG den Sinn, dass die oben genannten Einrichtungen das Auftreten von auffällig hohen Resistenzraten und von Resistenz-„Clustern“ erkennen und daraufhin handeln. Dadurch wird jedes Krankenhaus verpflichtet, die Rate bestimmter vom Robert-Koch-Institut festgelegter, nosokomialer Infektionen zu ermitteln und zu bewerten, um daraus Maßnahmen für die Infektionsprävention abzuleiten. Die Bewertung kann an den jeweiligen verantwortlichen Mitarbeiter (wie den hygienebeauftragten Arzt oder Stationsarzt) in der Abteilung delegiert werden. Das Gesundheitsamt kann sich die Listen bei Bedarf (zum Beispiel im Rahmen einer Begehung) vorlegen lassen (Bales und Schnitzler, 2000, Höck et al., 2004). Man versucht damit, durch den Handlungsbedarf der einzelnen Krankenhäuser und Einrichtungen die Anzahl an nosokomialen Infektionen in Deutschland, die wie in anderen Industrienationen, zu den häufigsten Infektionen zählen und zu 30% vermeidbar wären, zu verringern (Höck et al., 2004).

Es kann bei Nichteinhaltung der Aufzeichnungspflicht oder Einsichtsgewährung nach § 23 zur Verhängung von Bußgeldern kommen, vorgesehen sind Bußgelder bis 25.000 Euro (Bales und Schnitzler, 2000).

Diese Erfassung, an der alle Krankenhäuser teilnehmen müssen, hat den Vorteil, dass die Möglichkeit bestünde, bundesweit einheitliche Resistenzdaten zu erhalten. Auch wenn das nicht der Zweck dieses Gesetzes ist, gab es Studien, in denen man versuchte, die durch den § 23 IfSG erfassten Daten verschiedener Einrichtungen vergleichbar zu machen. So gab es eine Untersuchung mehrerer Krankenhäuser in Berlin, in der man die Inzidenzrate von den Ergebnissen verschiedener Häuser berechnete und so eine Vergleichbarkeit untereinander möglich machte (Höck et al., 2004).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zum einen das Vorkommen bestimmter Antibiotikaresistenzen der untersuchten gramnegativen Erreger und von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* im Schwerpunkt auf Deutschland und Europa darzustellen, zum anderen die Ergebnisse an dem Universitätsklinikum Bonn aus dem ersten Halbjahr 2001 und 2005 untereinander sowie mit anderen Daten zu vergleichen. Zur Darstellung der Entwicklung der Antibiotikaresistenz in Deutschland wurden insbesondere die Daten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) aus den Jahren 2001 und 2004 verwendet, verglichen wurden die in Bonn erhobenen Daten insbesondere mit den Daten der erwähnten Studie in Berlin im Jahr 2001/2002 (Höck et al., 2004).

4 In dieser Studie verwendete Methodik

4.1 Nachuntersuchung von resistenten gramnegativen Erregern

Die gramnegativen Erreger, bei denen im ersten Halbjahr 2001 im Agardiffusionstest nach DIN 58940 eine Ciprofloxacin-Resistenz festgestellt worden war, wurden mit dem Agardiffusionstest nach NCCLS Kriterien (National Committee for Clinical and Laboratory Standards, jetzt Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) genannt, Winkler et al., 2007) für folgende Antibiotika nachuntersucht (siehe Tabelle 1 und 2). Da man eine Auswahl an Stämmen treffen musste und die Ciprofloxacin-Resistenz in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung gewonnen hat, entschied man sich für eine Vorauswahl vorwiegend Ciprofloxacin-resistenter gramnegativer Stäbchenbakterien.

Tabelle 1: Modifizierte Übersicht der zu erfassenden Erreger mit Antibiotikaresistenz gemäß Infektionsschutzgesetz § 23 Abs. 1.

Erreger	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP /MEM	AK	CN	OXA
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+*	+	+	+	+*	-
<i>Klebsiella spp.</i>	+	+	+*	+	+	+	+*	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	+*	+*	+*	+	+	+	+*	-
<i>Citrobacter spp.</i>	+*	+*	+*	+	+	+	+*	-
<i>Serratia marcescens</i>	+*	+*	+*	+	+	+	+*	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+*	+	+	+	+*	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	+	+	+*	+	+	+	+*	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	+	+	+*	+	+*	+*	+*	-
Methicillin- /Oxacillin- resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	+

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin, OXA: Oxacillin

+: untersuchte, beziehungsweise erfasste Antibiotika,

-: nicht untersuchte, beziehungsweise erfasste Antibiotika

*: Zusätzlich zum IfSG § 23 Abs.1 untersuchte Antibiotika

Tabelle 2: Agardiffusion nach NCCLS-Kriterien (jetzt CLSI (Winkler et al., 2007))

Antibakterieller Wirkstoff (Plättchenbeschickung in µg)	Hemmhofdurchmesser (mm) ≤ resistent
Ciprofloxacin (5)	15
Levofloxacin (5)	13
Ceftazidim (30)	14
Amikacin (30)	14
Piperacillin/Tazobactam (100/10)	17
Gentamicin (10)	12
Imipenem (10)	13
Meropenem (10)	13

Die Erreger, die gegen alle Prüfsubstanzen sensibel waren, wurden aus der Erfassung ausgeschlossen. Von jedem Patienten wurde das Isolat mit der höchsten Resistenz in die Auswertung aufgenommen. So wurden insgesamt 293 resistente gramnegative Isolate mitberücksichtigt. Die ermittelten Resistenzwerte wurden mit den Resultaten verschiedener Studien und mit den vom ersten Halbjahr 2005 vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie Bonn überlassenen Werten ausschnittsweise verglichen. Es wurde vor allem auf die häufig vorkommenden Erreger eingegangen. Zur Feststellung der Inzidenz wurden von der Verwaltung des Universitätsklinikums Bonn die Patiententage für das erste Halbjahr 2001 (181.919 Patiententage) und das erste Halbjahr 2005 (170.302 Patiententage) zur Verfügung gestellt. Die Inzidenz wurden dann entsprechend den Angaben in der Publikation aus Berlin (Höck et al., 2004) berechnet.

$$\text{Inzidenzdichte} = \frac{\sum \text{Antibiotikaresistenz}^*}{\sum \text{Patiententage}} \times 1000$$

*Die Summe Antibiotikaresistenz bezieht z.B. sich auf die Summe der Ciprofloxacin-resistenten *E. coli*.

4.2 Gewinnung der Vergleichsdaten im ersten Halbjahr 2005

Die Liste der zu erfassenden Erreger nach § 23 Abs. 1 wurde im Jahre 2005 in dem Institut für Medizinischen Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie am Universitätsklinikum Bonn mit einem Computersystem erstellt. Die ermittelten Werte wurden als PDF-Dateien (nach den einzelnen Kliniken sowie nach Keimart sortiert) zur Verfügung gestellt. Die Erreger wurden nach ihrer Isolierungshäufigkeit erfasst und die am häufigsten vorkommenden wurden mit allen getesteten Antibiotika und den Ergebnissen dargestellt. Dafür wurden die prozentualen Resistenzwerte für den jeweiligen Erreger in die Isolathäufigkeit umgerechnet und dann die erregerbezogene Inzidenzdichte der Antibiotikaresistenz für das gesamte Klinikum bzw. in Bezug auf die Summe Patiententage im 1. Halbjahr berechnet (siehe 4.1.).

Hier wurde keine Vorauswahl durch Ciprofloxacin-resistente Isolate getroffen. Weshalb die Ergebnisse auch nur unter Vorbehalt vergleichbar sind.

4.3 Methodik der MRSA-Diagnostik

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Isolate wurden ohne weitere Überprüfung so übernommen und die Inzidenzdichte errechnet, wie sie 2001 im Labor differenziert und identifiziert worden waren. Es wurden 57 Isolate berücksichtigt. 2005 waren es im ersten Halbjahr 158 Isolate. MRSA galt als bestätigt, wenn die Reinkultur Koagulase-positiv und der Fluoreszenz-Schnelltest zum PBP2a-Nachweis (Becton Dickinson, Heidelberg) positiv waren, die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Oxacillin ≥ 2 mg/l betrug, sowie der Lysotyp, der sich mit *S. aureus*-spezifischen Bakteriophagen ergab, plausibel erschien.

Für das erste Halbjahr 2005 wurden die Ergebnisse der Resistenzstatistik des Institutes für Medizinische Mikrobiologie wie oben angegeben umgerechnet. Das laborinterne Verfahren hat sich jetzt dahingehend geändert, dass neben den vorgenannten Kriterien der PBP2a-Schnellnachweis mit Latex-Reagenzien (Oxoid, Wesel) anstelle des Fluoreszenz-Schnelltests durchgeführt wird.

5 Überblick über die untersuchten Bakterien

5.1 *Escherichia coli*

5.1.1 Charakterisierung

Escherichia coli (*E. coli*) gehört zur Familie der *Enterobacteriaceae* und ist ein fakultativ anaerob wachsendes gramnegatives Stäbchen. Es gibt sowohl fakultativ pathogene wie auch obligat pathogene Stämme. Die fakultativ pathogenen Stämme zählen zur physiologischen Darmflora und verursachen nur dann Infektionen, wenn sie aus dem Darm in andere Körperregionen verschleppt werden oder von belebten und unbelebten Vektoren dorthin gelangen. Sie können vor allem Harnwegsinfektion, Sepsis, Meningitis, Appendizitis, Cholangitis, Cholezystitis, Peritonitis und nosokomiale Wundinfektion hervorrufen (Hof et al., 2005).

Die pathogenen Stämme verfügen über besondere Virulenzfaktoren und verursachen vor allem Enteritis, hämorrhagische Kolitis bis hin zum hämorrhagisch-urämisches Syndrom (Hahn et al., 2005).

E. coli ist der häufigste Verursacher der akuten Harnwegsinfektionen, bis zu 80% davon gehen auf diesen Erreger zurück. Daneben steht er mit 30% Isolierungshäufigkeit als Erreger der Sepsis an der Spitze der gramnegativen Bakterien. Bei Neugeborenen ist er ein häufiger Erreger von Sepsis und Meningitis. Die Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion stellen Harnabflussstörungen durch anatomische Abnormalitäten, Schwangerschaft und Katheterisierung dar (Hahn et al., 2005).

5.1.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

E. coli ist meist empfindlich gegen Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Carbapeneme, Gyrasehemmer und Cotrimoxazol. Gegen Ampicillin und in etwas geringerem Maße Piperacillin sind zahlreiche Stämme resistent. Viele Beta-Laktamasen von *E. coli* können durch Beta-Laktamase-Inhibitoren wie Clavulansäure oder Tazobactam gehemmt werden (Hahn et al., 2005).

Beta-Laktamasen sind Enzyme, die durch Hydrolyse des Beta-Laktamrings der Beta-Laktamantibiotika zur Inaktivierung des Antibiotikums führen. Sie können in vier verschiedene Gruppen eingeteilt werden und es gibt verschiedene Klassifizierungsverfahren (Wiegand, 2003). Die Klassifizierung nach Ambler von 1980

beruht auf Übereinstimmungen in der Aminosäuresequenz. Hier teilte man Beta-Laktamasen in Molekulare Klasse A, B, C und D ein. Bei Klasse A, C und D handelt es sich um Serin-Enzyme, bei B um Metallo-Beta-Laktamasen. Bei der Klassifizierung von Bush erfolgt die Einteilung der Beta-Laktamasen nach dem Substratprofil und der Hemmbarkeit durch Beta-Laktamase-Inhibitoren (Wiegand et al., 2003, Bush et al., 1995). Die erste Gruppe hydrolysiert hauptsächlich Cephalosporine und wird durch Clavulansäure nicht ausreichend gehemmt. Die zweite Gruppe kann in unterschiedlich starkem Ausmaß Penicilline und Cephalosporine zerstören, wird aber größtenteils von Clavulansäure gehemmt. Die dritte Gruppe, die Metalloenzyme (zum Beispiel VIM, IMP) zerstören Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme und werden durch Beta-Laktamase-Inhibitoren nicht gehemmt. Die vierte Gruppe ist nicht genau definiert, hier werden unzureichend beschriebene Beta-Laktamasen erfasst (Theuretzbacher, 2004).

Die Resistenzgene für Beta-Laktamasen befinden sich in Gen-Kassetten, die auf Integrons gesammelt und exprimiert werden. Sie können auf Plasmiden und anderen mobilen Elementen wie Transposons von Erreger zu Erreger „horizontal“ weitergegeben werden (Theuretzbacher, 2004).

Bei den Beta-Laktamasen unterscheidet man zwischen Penicillinasen, AmpC-Beta-Laktamasen, Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL) und Metalloenzymen.

Bei den AmpC-Beta-Laktamasen kann man zwischen AmpC-Enzymen (Typ-I-Cephalosporinasen, die genetische Information liegt auf Chromosomen) und plasmidischen AmpC-Beta-Laktamasen unterscheiden. In Deutschland wurden in einer Studie 76% der AmpC-produzierenden *E. coli* als Überproduzierer (AmpC-Enzym-Bildner) erfasst und 24% trugen eine AmpC-Beta-Laktamase (Theuretzbacher, 2004).

Durch den breiten Einsatz neuerer Antibiotika führte der Selektionsdruck zu Veränderungen der genetischen Information bereits bekannter plasmidischer Beta-Laktamasen wie TEM oder SHV. Punktmutationen, Deletion und Insertion führten zu einem breiteren Substratprofil von bereits bekannten Penicillinasen und es entstanden die ESBLs, die auch die Cephalosporine hydrolysieren, mit Ausnahme der Cephymycine (Cefoxitin, Cefotetan) (Theuretzbacher, 2004).

Die letzte Gruppe gehört zu den Metalloenzymen: die Carbapenemasen. Diese werden chromosomal kodiert und werden deshalb nicht so leicht übertragen.

Die Wirkung von Beta-Laktamasen ist abhängig von der Lokalisation, der Kinetik und der Menge des Enzyms (Theuretzbacher, 2004). Außerdem können eine Abnahme der Porine oder eine Zunahme des Efflux zu einer phänotypischen Resistenz führen. Hier gelangen entweder weniger Antibiotika-Moleküle in die Zelle oder es werden wieder mehr heraus transportiert. Ein Mechanismus, der bei gramnegativen Bakterien eine geringere Rolle spielt, ist eine Veränderung der Penicillin-Bindeproteine, dies kommt seltener vor, deshalb wird darauf nicht weiter eingegangen.

Folgende Resistenzmechanismen haben bei *E. coli* bei phänotypischer Resistenz gegenüber Beta-Laktamen Relevanz: Penicillinasen und ESBL, seltener die vermehrte Bildung von AmpC-Beta-Laktamasen und die Abnahme der Porine/Zunahme des Efflux (Theuretzbacher, 2004).

Die Anzahl der ESBL-Varianten nimmt ständig zu, so können sie 9 verschiedenen, strukturellen Familien zugeordnet werden: TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES und OXA (Witte und Mielke, 2003).

Im Routinelabor werden ESBLs oft nicht identifiziert. Auch wenn die MHK-Werte mancher Erreger noch sensibel erscheinen, können sie in vivo bei höherem Inokulum resistent sein. Sowie ein Zusammenspiel verschiedener anderer Resistenzmechanismen (wie zum Beispiel Reduktion von Porinen und die Bildung von TEM-1 und SHV-1) einen ESBL-Phänotyp vortäuschen können (Theuretzbacher, 2004). Westphal et al. (2000) beschreiben einen Fall, in dem eine ursprüngliche Breitspektrum-Beta-Laktamase bei der Therapie durchaus problematisch war. Der Patient hatte eine Infektion durch *E. coli*, mit erhöhter Beta-Laktamaseaktivität, die durch Überproduktion von TEM-1-Beta-Laktamase hohe MHK-Werte für die Kombination Piperacillin/Sulbactam zeigte. Dass auch die ursprünglichen Beta-Laktamasen Probleme bereiten können und nicht nur ESBLs, sollte, nach Westphal et al. (2000) bei der Behandlung von Infektionen in hiesigen Krankenhäusern berücksichtigt werden. Es tritt bei 40% der *E. coli*-Isolate Ampicillin-Resistenz auf, die zum überwiegenden Teil (85%) auf ursprüngliche Breitspektrum-Beta-Laktamasen zurückzuführen ist, dagegen wurden in Deutschland 1998 bei *E. coli* wenig ESBLs gefunden (1%) und die Isolierung eines Inhibitor-resistenten Enzyms noch nicht beschrieben.

Seit der Einführung der Fluorochinolone 1980 nahm ihr Gebrauch zur Prophylaxe und Therapie bei neutropenischen Patienten ständig zu. Bis 1990 wurde nicht über

Ciprofloxacin-resistente Isolate berichtet, aber nach fünf Jahren klinischen Gebrauchs kam es zum vierfachen Anstieg der Chinolon-resistenten *E. coli*-Kulturen bei onkologischen Patienten. So wurde in einer Studie in Heidelberg (von Baum et al., 2000) der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Fluorochinolonen und dem Auftreten von Ciprofloxacin-Resistenzen berichtet. Ferner wurde festgestellt, dass zusammen mit Ciprofloxacin-Resistenzen auch Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotika auftraten.

In Südspeanien wurden in einer Studie zwischen 1995 und 2003 (Romero et al., 2005) 1,7% ESBL-bildende *E. coli*-Stämme gefunden. Es kam zu einem signifikanten Anstieg ESBL-produzierender *E. coli* von 0,36% in 1999 auf 4,8% in 2003. Mit *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) gehört *E. coli* zu den wichtigsten ESBL-Bildnern. Wie schon erklärt, gibt es viele verschiedene ESBL-Variationen. So kommen TEM- und SHV-, CTX- und PER-Beta- Laktamase-Typen vor (Luzzaro et al., 2006). TEM- und SHV-Beta-Laktamase-Typen sind weit verbreitet (Witte et al., 2004). Die meisten ESBL-Typen, die bei *E. coli*-Stämmen gefunden wurden, waren CTX-M- und SHV-Beta-Laktamase-Typen (Romero et al., 2005). Die Empfindlichkeitsrate der ESBL-bildenden *E. coli*-Isolate für Amikacin war 91%, Gentamicin 60%, Piperacillin/Tazobactam 75%, Ciprofloxacin 17%. Es wurden auch viele ESBLs bei *E. coli*-Isolaten von Patienten außerhalb des Krankenhauses nachgewiesen (Romero et al., 2005).

In der Studie in Italien (Luzzaro et al., 2006) wurden Isolate stationärer (6.850) und ambulanter (2.226) Patienten untersucht. Es gab in vier Monaten insgesamt 9.076 Isolate von gramnegativen Erregern, die auf ESBL-Bildung untersucht wurden. Bei den stationären Patienten wurden bei 161 (4,4%) *E. coli*-Isolaten ESBL nachgewiesen (insgesamt 3.648 *E. coli*-Isolate) und bei den ambulanten Patienten waren 27 (1,9%) von insgesamt 1.454 *E. coli*-Isolaten ESBL-Bildner. *E. coli* war insgesamt die häufigste ESBL-bildende Spezies mit 31,9% (161 von 504 ESBL-bildenden Isolaten verschiedener Spezies) bei stationären und 39,2% (31 von 79 ESBL-bildenden Isolaten verschiedener Spezies) bei ambulanten Patienten (Luzzaro et al., 2006). Die Verteilung der Genotypen sah wie folgend aus: TEM: 26,6%, SHV: 11,7, TEM und SHV: 6,4%, CTX-M: 54,8%, PER: 0,5% (Luzzaro et al., 2006).

Auch in Deutschland konnte ein Anstieg der ESBL-bildenden *E. coli* festgestellt werden. In der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) für Chemotherapie im Jahr

2001 fanden sich bei 0,8% der *E. coli*-Isolate ESBL-Bildner, 1998 waren es 0,3% (Kola und Gastmeier, 2003).

Im Rahmen des SENTRY Antimicrobial Surveillance Programms in Europa wurde festgestellt, dass 1998/1999 von 3325 Isolaten 47,9% der *E. coli*-Isolate Ampicillin-resistent waren, aber fast 40% davon waren nicht gegen Amoxicillin/Clavulansäure resistent, was ein Hinweis auf Beta-Laktamasen sein kann.

Das SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm wurde etabliert, um wichtige pathogene Erreger und die Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika zu beobachten. Es erfasst Infektionen wie Bakteriämie und Fungämie, respiratorische Infektionen nicht hospitalisierter und Pneumonien hospitalisierter Patienten, sowie Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen. 1997 nahmen 30 medizinische Einrichtungen in den vereinigten Staaten von Amerika (USA), 8 in Canada, 10 in Lateinamerika und 24 in Europa teil. Der höchste Prozentsatz an Kreuzresistenzen wurde gegenüber Amikacin und Ceftazidim beobachtet. 9,5% waren gegen Ciprofloxacin, 5% gegen Gentamicin, 0,5% gegen Amikacin und 1,6% gegen Ceftazidim resistent. 99,5% waren gegen Meropenem und Imipenem sensibel. Ein Drittel der Isolate wies Resistenzen gegen zwei oder mehr Antibiotika auf. Es wurde so bewertet, dass bei *E. coli* Multiresistenzen noch ungewöhnlich seien (Schmitz et al., 2001).

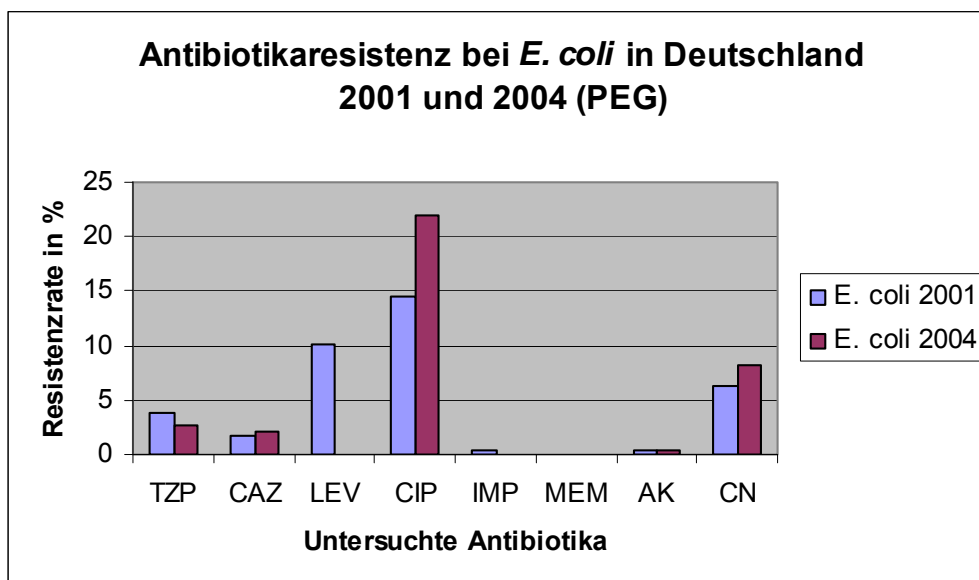
In der PEG-Studie wurde bei *E. coli* im Vergleich von 2001 (619 getestete Isolate) zu 2004 (745 getestete Isolate) ein Anstieg der Resistenzrate festgestellt, bei Ciprofloxacin von 14,6% auf 21,9%, bei Gentamicin von 6,3% auf 8,2%, bei Ceftazidim von 1,8% auf 2,1%, Amikacin von 0,3% auf 0,4%. Meropenem blieb bei 0,0%, Piperacillin/Tazobactam ging von 3,9% auf 2,6% zurück. Die Resistenzrate für Imipenem lag 2001 bei 0,3% und Levofloxacin bei 10,2%, wobei diese beiden Antibiotika 2004 nicht mehr bestimmt wurden (Kresken et al., 2001, 2004, siehe Tabelle 3 und Diagramm 1).

Tabelle 3: Antibiotikaresistenz bei *E. coli* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>E. coli</i> 2001	3,9	1,8	10,2	14,5	0,3	0,0	0,3	6,3	619
<i>E. coli</i> 2004	2,6	2,1		21,9		0,0	0,4	8,2	745

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 1: Antibiotikaresistenz bei *E. coli* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.2 *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*

5.2.1 Charakterisierung

Klebsiellen sind gramnegative, sporenlose, unbewegliche, bekapselte, fakultativ pathogene Stäbchenbakterien. Sie kommen in der Erde, auf Pflanzen und im Wasser vor. Bei 10% der gesunden Bevölkerung finden sie sich auch im Respirationstrakt und im Darm (Hof et al., 2005; Hahn et al., 2005, Podshun und Ullmann, 1998).

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) und *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) werden häufig aerogen vom Körper aufgenommen, zum Beispiel beim Einsatz von mit Klebsiellen kontaminierten Klimaanlage zur Luftbefeuchtung. Es kann zu Atemwegsinfektionen und der Klebsiellenpneumonie (früher „Friedländerpneumonie“) kommen. Außerdem wurden Zwischenfälle beschrieben, bei denen mit Klebsiellen kontaminierte Infusionen und Blutkonserven verabreicht worden waren. Als Kontaminationsquelle kam das Krankenhauspersonal oder pflanzliche Lebensmittel (Salate) in Betracht. Als Verursacher nosokomialer Infektionen befallen sie vor allem abwehrgeschwächte Personen, zum Beispiel Patienten auf Intensivstationen und in onkologischen Abteilungen. Sie können Sepsis, Pneumonie und Harnwegsinfektion, Lungenabzesse, Pleuritis, Bronchitis, Sinusitis, Mastoiditis, Otitis, Cholangitis und Cholezystitis auslösen und neben der Pneumonie eine Exazerbation der chronischen Bronchitis hervorrufen (Hof et al., 2005; Hahn et al., 2005). In den USA und Canada ist *K. pneumoniae* unter den zehn häufigsten Erregern, die Bakteriämien verursachen, in Lateinamerika ist es der am dritthäufigsten isolierte Erreger in Materialien des Respirationstraktes bei Patienten mit Pneumonie (Marra et al., 2006).

Auch Podshun und Ullmann (1998) beschreiben Klebsiellen als opportunistischer Erreger von Infektionen, besonders bei immunkomprimierten Patienten, die mit schweren Erkrankungen wie Diabetes oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen hospitalisiert sind. 8% der nosokomialen Infektionen in USA und Europa, so wird von ihm geschätzt, gehen auf Klebsiellen zurück. Sie befänden sich auf Rang acht der wichtigsten pathogenen Erreger im Krankenhaus. *K. pneumoniae* ist von medizinisch größerer Bedeutung als *K. oxytoca*, die seltener nachgewiesen wird (Podshun und Ullmann, 1998). Im von ihnen erstellten Literaturvergleich wird *K. pneumoniae* zu 5% bis 38% im Stuhl und zu 1% bis 6% im Nasopharynx nachgewiesen.

5.2.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Klebsiellen zeigen eine natürliche Resistenz gegen Penicillin G und Aminopenicilline, nicht selten kommt es zu plasmidübertragenen Mehrfachresistenzen. Eine Relevanz bei den Resistenzmechanismen gegen Beta-Laktam-Antibiotika haben in absteigender Reihenfolge Penicillinasen, ESBL, verminderte Porine/vermehrter Efflux, AmpC-Beta-Laktamasen und Metalloenzyme (Theuretzbacher, 2004). Besonders in Bezug auf die Bildung von ESBLs ist *K. pneumoniae* die gramnegative Spezies, die am häufigsten ESBLs produziert (Paterson et al., 2003). Dieser Resistenzmechanismus wurde bei *E. coli* schon erklärt.

Als erster ESBL-produzierende Stamm wurde 1983 in Deutschland ein *K. pneumoniae*-Isolat beschrieben. 1989 wurden auch in den Vereinigten Staaten von Amerika ESBL-Bildner nachgewiesen (Marra et al., 2006). ESBL-produzierende *K. pneumoniae*-Stämme werden für eine wichtige Ursache nosokomialer Infektionen gehalten. Die Nachweisrate von ESBL-produzierenden *K. pneumoniae*-Stämmen in Krankenhäusern schwankt weltweit zwischen 5 und 25%: Canada (4,9%), USA (7,6%), Europa (22,6%) und West Pazifische Region (24,6%), in Brasilien lag die Rate mit 45% höher (die Stämme wurden 1997 und 1998 im Rahmen des SENTRY Projektes erfasst, Winokur et al., 2001, Marra et al., 2006). ESBL-produzierende Stämme scheinen manchmal gegen die Kombination von Beta-Laktam-Antibiotika mit Beta-Laktamase-Inhibitoren, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Aminoglykoside und Chinolone empfindlich zu sein, sind es in vivo aber nicht (Paterson et al., 2003). Die Empfindlichkeitsraten für diese Antibiotika variieren zu 0% bis 80% je nach der geographischen Lokalisation, an der die jeweiligen Studien durchgeführt wurden (Paterson et al., 2003). Carbapeneme sind stabil gegen die hydrolysierenden Effekte der ESBLs, was erklärt, warum mehr als 98% der ESBL-positiven Isolate gegen Imipenem und Meropenem sensibel sind. In der Studie (Paterson et al., 2003) waren alle ESBL-tragenden Stämme gegen Imipenem und Meropenem empfindlich, 47,2% waren gegen Piperacillin/Tazobactam, 70,8% gegen Gentamicin und 19,4% waren gegen Ciprofloxacin resistent.

Als wichtigste Risikofaktoren für das Zustandekommen einer Infektion mit ESBL-positiven Stämmen gelten zentrale Venenkatheter (ZVK), Tracheotomie und die vorausgegangene Therapie mit Cephalosporinen.

Im Rahmen der verschiedensten Untersuchungen zur Antibiotikaempfindlichkeit in Bezug auf die ESBL-bildenden Stämme behielten Imipenem und Meropenem ihre bakterizide Wirkung bei ESBL- und Non-ESBL-Bildnern, während Piperacillin/Tazobactam und Cefepim nicht zur Behandlung von ESBL-Bildnern eingesetzt werden sollten, bis weitere Daten zur Verfügung stehen (Burgess et al., 2004).

Sękowska et al. (2002) stellten in ihrer polnischen Studie fest, dass es im Vergleich von 1997 zu 2000 zu einem signifikanten Anstieg von ESBL-bildenden *K. pneumoniae*-Stämmen kam (von 16,5% auf 40,4%) sowie zu einer Zunahme der Resistenz zwischen diesen Stämmen gegen Aminoglykoside, Ciprofloxacin und Norfloxacin.

Interessant ist eine Studie aus Spanien von 1995 bis 2003, in der ESBL-bildende *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Stämme miteinander verglichen wurden. Es wurde festgestellt, dass 3,98% der untersuchten *K. pneumoniae*-Isolate ESBL-Bildner waren, meist vom Typ SHV. Alle Isolate waren auf Carbapeneme sensibel, 94% empfindlich auf Amikacin, 64% auf Gentamicin, 52% auf Piperacillin und Tazobactam, 50% auf Ciprofloxacin (Romero et al., 2004).

Zu höheren Zahlen kommt eine Studie aus Italien von 2003 (genauere Studienbeschreibung siehe bei *E.coli* und *P. mirabilis*; Luzzaro et al., 2006). Hier waren 10,2% der untersuchten *K. pneumoniae*-Isolate im stationären Bereich (76 von 748 *K. pneumoniae*) ESBL-Bildner, sowie 2,6% im ambulanten Bereich (5 von 192 *K. pneumoniae*). Die Genotypen waren SHV: 58,0%, TEM und SHV zusammen: 29,6%, sowie CTX-M: 12,4% (Luzzaro et al., 2006).

In der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) nahm der Anteil der ESBL-bildenden *K. pneumoniae*-Stämmen von 4,7% (1998) auf 8,2% (2001) zu. Es wurden auch Einzelfälle beschrieben, in denen eine Carbapenem-Resistenz bestand (Albert-Braun und Wichelshaus, 2006).

Schmitz et al., 2001 stellten in der SENTRY-Studie (Isolate aus Blutkulturen und Weichgewebeabstrichen) fest, dass 1998/1999 von 767 Isolaten 41,2% gegen Piperacillin, 8,9% gegen Piperacillin/Tazobactam, 17,2% gegen Ceftazidim, 13% gegen Gentamicin, 5,1% gegen Ciprofloxacin und 2,2% gegen Amikacin resistent waren. Amikacin- und Ceftazidim-resistente Isolate zeigten eine hohe Kreuzresistenz gegen Gentamicin (57% bis 65%) und Beta-Laktam-Antibiotika (82% bis 85%). Die

Resistenzraten, die für Piperacillin, Cefuroxim und Ceftazidim gefunden wurden, waren meist eine Folge von ESBL-Produktion oder AmpC-Überexpression. Über die Hälfte der untersuchten *K. pneumoniae*-Stämme wiesen keine Resistenzen auf, 4,2% waren gegenüber fünf oder mehr der untersuchten Antibiotika resistent. Trotz dieser relativ hohen Multiresistenzrate waren 99% voll empfindlich gegenüber Carbapenemen (Schmitz et al., 2001).

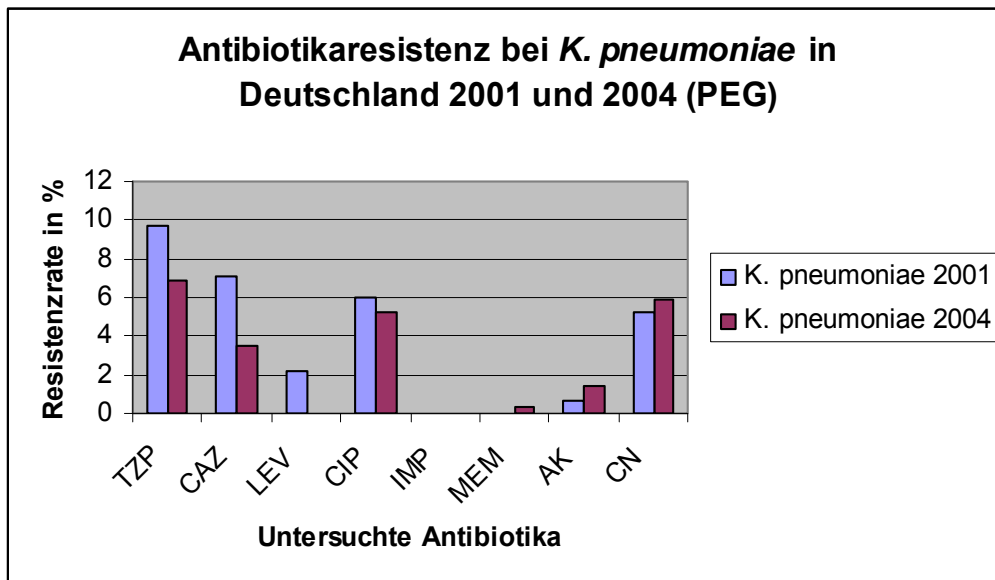
Bei 268 *K. pneumoniae*-Isolaten in der PEG-Studie von 2001 waren im Vergleich zu 288 getesteten Stämmen in 2004 folgende Resistenzraten angestiegen: Amikacin von 0,7% auf 1,4%, Gentamicin von 5,2% auf 5,9%, Meropenem von 0,0% auf 0,3%, rückläufig waren die Resistenzraten von Ceftazidim von 7,1% auf 3,5%, Ciprofloxacin von 6% auf 5,2%, Piperacillin/Tazobactam von 9,7% auf 6,9%, die Levofloxacin-Resistenzrate lag bei 2,2% und die von Imipenem bei 0,0% im Jahr 2001 (Kresken et al. 2001, 2004, siehe Tabelle 4 und Diagramm 2).

Tabelle 4: Antibiotikaresistenz bei *K. pneumoniae* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent %, Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>K. pneumoniae</i> 2001	9,7	7,1	2,2	6	0,0	0,0	0,7	5,2	268
<i>K. pneumoniae</i> 2004	6,9	3,5		5,2		0,3	1,4	5,9	288

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 2: Antibiotikaresistenz bei *K. pneumoniae* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

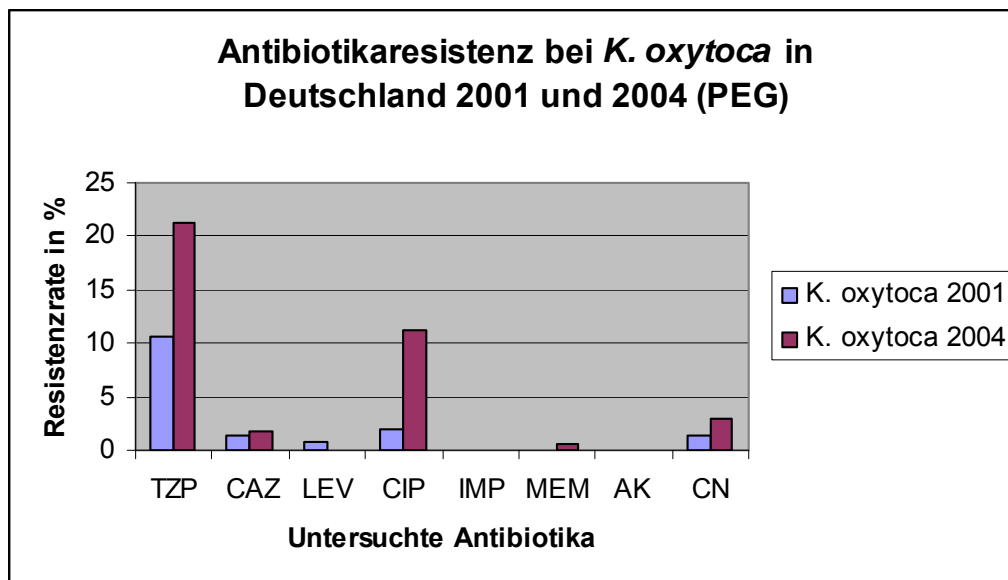
Die Resistenzraten von 151 im Jahr 2001 getesteten Stämmen *K. oxytoca* im Vergleich zu 169 Isolaten aus dem Jahr 2004 stiegen bei Ciprofloxacin von 2,0% auf 11,2%, bei Piperacillin/Tazobactam von 10,6% auf 21,3% und bei Gentamicin von 1,3% auf 3,0%, bei Meropenem von 0,0 % auf 0,6%, Ceftazidim von 1,3 auf 1,8%, Amikacin blieb bei 0,0 %, Levofloxacin war 2001 0,7%, Imipenem 0,0% (Kresken et al. 2001 und 2004, siehe Tabelle 5 und Diagramm 3).

Tabelle 5: Antibiotikaresistenz bei *K. oxytoca* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>K. oxytoca</i> 2001	10,6	1,3	0,7	2,0	0,0	0,0	0,0	1,3	151
<i>K. oxytoca</i> 2004	21,3	1,8		11,2		0,6	0,0	3,0	169

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 3: Antibiotikaresistenz bei *K. oxytoca* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.3 *Enterobacter cloacae* und *Enterobacter aerogenes*

5.3.1 Charakterisierung

Enterobacter cloacae (*E. cloacae*) ist der wichtigste Vertreter der Gattung *Enterobacter* und wie *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) ein gramnegatives, fakultativ pathogenes Stäbchenbakterium. Sie kommen in der Umwelt vor und sie können bei nosokomialen Infektionen wie Bronchitis, Cholangitis, Harnwegsinfektionen, Sepsis oder Meningitis isoliert werden. In Intensivstationen sind 5% bis 10% der Isolate aus Trachealabsaugung, Wundabstrich, Urin und Blutkultur der Gattung *Enterobacter* zuzuordnen (Köhler et al., 2001, Hof et al., 2005).

5.3.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Ähnlich wie bei den Klebsiellen gibt es auch bei *Enterobacter* spp. natürliche Resistenzen gegen Aminopenicilline und Cephalosporine der 2. Generation. Isolate aus Patientenmaterial können sich durch Multiresistenzen auszeichnen. In einem Fallbericht wird von einem multiresistenten und Carbapenem-resistenten *E. cloacae*-Isolat von einer zentralvenösen Katheterspitze berichtet. Dies stellt eine Seltenheit dar, da *Enterobacteriaceae* zu 99,9% gegen Imipenem und Meropenem weltweit als sensibel bewertet werden (Albert-Braun und Wichelshaus, 2006).

In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass von 119 *E. cloacae*-Isolaten 40% gegen Cephalosporine der 3. Generation resistent waren. Von diesen waren 5,8% im PCR-Assay ESBL-positiv, 2,9% trugen das TEM1-Gen, 4,2% das CTX-M- und SHV-Gen (Hoffmann et al., 2006). Die Resistenzmechanismen bei Beta-Laktamasen sind bei *E. cloacae* an erster Stelle die vermehrte Bildung von AmpC-Beta-Laktamasen, dann ESBL-Produktion und Porinverminderung/Effluxsteigerung, sowie an letzter Stelle Penicillinasen (Theuretzbacher, 2004).

In der SENTRY-Studie trat bei 23,6% der *E. cloacae*-Isolate eine Resistenz gegen Piperacillin auf, aber 16% davon waren nicht gegen Amoxicillin/Clavulansäure resistent. Dies weist wiederum auf eine Beta-Laktamase-Produktion hin. Amikacin-resistente *E. cloacae* (2,4%) waren vollständig resistent gegen Piperacillin und Cefuroxim, die Kreuzresistenz mit Gentamicin betrug 92%, wobei unterschiedliche Resistenzgene dafür verantwortlich sind. 3,5% waren gegen fünf oder mehr der sieben geprüften Antibiotika resistent. 9,5% der untersuchten Isolate waren gegen Gentamicin, 5,1% gegen

Ciprofloxacin, 18,4% gegen Ceftazidim, 7,3% gegen Piperacillin/Tazobactam resistent (Schmitz et al., 2001)

In der PEG-Studie, wie in Tabelle 6 und Diagramm 4 dargestellt, wurde bei *E. cloacae* im Vergleich von 2001 (234 getestete Isolate) zu 2004 (267 getestete Isolate) eine Zunahme der Resistenzrate von Piperacillin/Tazobactam von 12,0% auf 20,2% festgestellt. Zu einem leichten Anstieg kam es bei der Ceftazidim-Resistenz von 20,9% auf 23,2%. Die restlichen Resistenzraten waren rückläufig: Amikacin von 0,4% auf 0,0%, Ciprofloxacin von 7,7% auf 3,4%, Gentamicin von 4,7% auf 2,6%, Meropenem blieb bei 0,4%, die Levofloxacin-Resistenzrate betrug 2001 4,7%, die von Imipenem 0,4% (Kresken et al., 2001, 2004).

Bei *E. aerogenes* wurde im Vergleich von 2001 (53 Isolate) zu 2004 (65 Isolate) festgestellt, dass die Resistenzrate bei folgenden Antibiotika zunahm, wie Ceftazidim von 26,4% auf 35,4%, Gentamicin von 0,0% auf 3,1%, Piperacillin/Tazobactam von 17,0% auf 18,5%, Amikacin von 0,0% auf 3,1%. Dagegen nahm die Rate bei Ciprofloxacin von 11,3% auf 1,5% ab, bei Meropenem blieb sie bei 0,0%, bei Imipenem war sie 2001 0,0%, bei Levofloxacin 11,3% (Kresken et al., 2001, 2004).

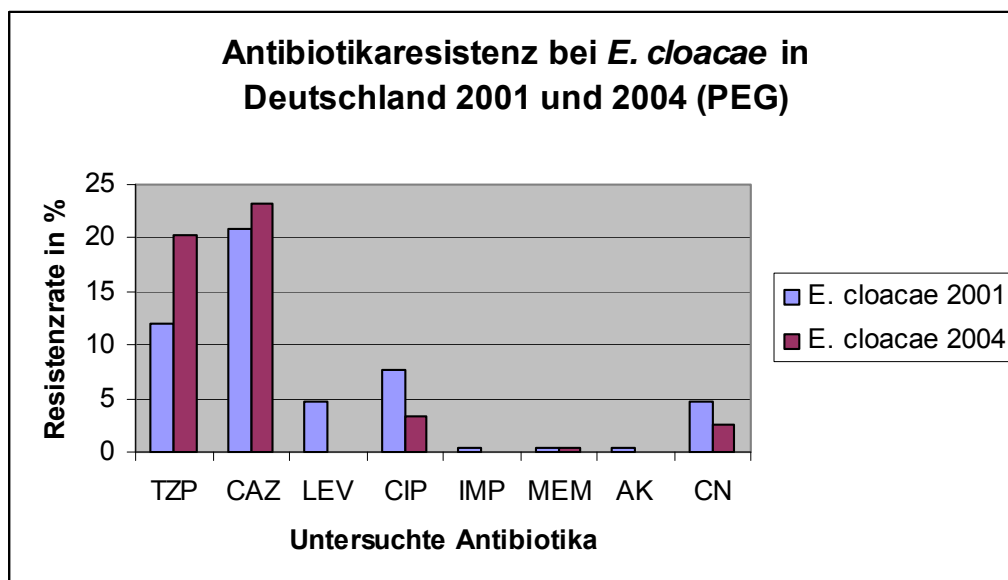
Da *E. aerogenes* nach dem Infektionsschutzgesetz nicht erfasst wird, wird auf ihn im weiteren Verlauf nicht mehr eingegangen.

Tabelle 6: Antibiotikaresistenz bei *E. cloacae* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>E. cloacae</i> 2001	12,0	20,9	4,7	7,7	0,4	0,4	0,4	4,7	234
<i>E. cloacae</i> 2004	20,2	23,2		3,4		0,4	0,0	2,6	267

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 4: Antibiotikaresistenz bei *E. cloacae* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.4 *Serratia marcescens* und *Serratia liquefaciens*

5.4.1 Charakterisierung

Von der Gattung *Serratia* haben humanmedizinisch gesehen *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) und *Serratia liquefaciens* (*S. liquefaciens*) die größte Bedeutung. Es sind gramnegative, fakultativ pathogene Erreger. *S. marcescens* ist als Erreger nosokomialer Infektionen gefürchtet. Man findet sie bei Harnwegsinfekten, Sepsis, Endokarditis, Meningitis, Osteomyelitis und Wundinfektionen (Hof et al., 2005). So wurde über viele Ausbrüche von *S. marcescens* berichtet. Diese Erreger können sich in vielen Quellen, wie mechanischen Beatmungsgeräten, intravenösen Kathetern, in Cremes und in der Umgebung (Staubpartikel) von kontaminierten Patienten befinden. Sie können auch lange in dieser Umgebung überleben (O'Connell und Humphreys, 2000).

5.4.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Viele Stämme haben eine natürliche Resistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika und Aminoglykoside (Köhler et al., 2001). Auch *S. marcescens* kann Resistenzmechanismen wie AmpC-Beta-Laktamasen und ESBL entwickeln (Theuretzbacher, 2004). Viele dieser Stämme sind aufgrund ihrer Multiresistenz schwierig zu behandeln. Allerdings wird dieser Erreger, im Vergleich zu *K. pneumoniae* oder *E. coli*, seltener isoliert.

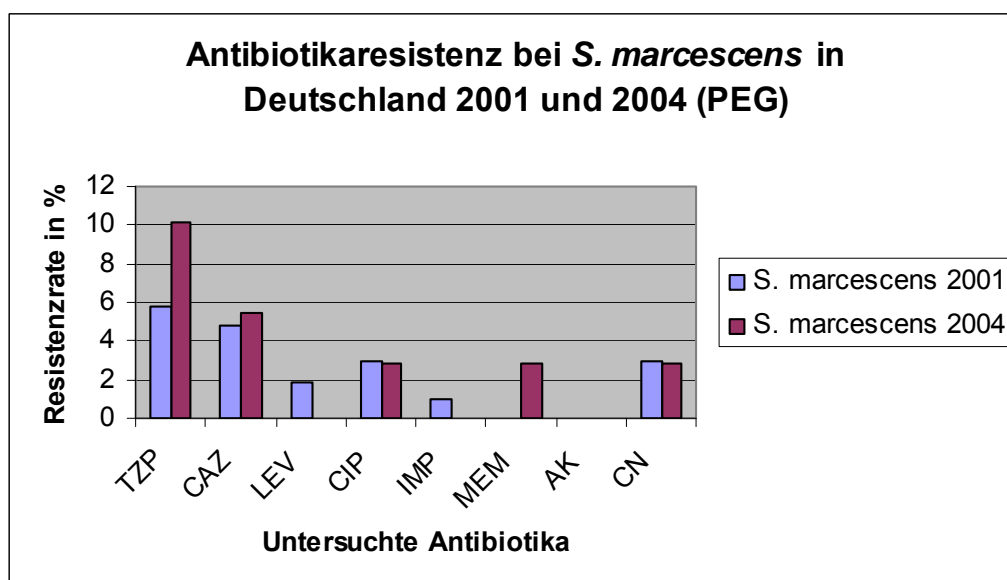
In der PEG-Studie, wie in Tabelle 7 und Diagramm 5 dargestellt, wurde im Vergleich von 2001 (104 getestete Isolate) zu 2004 (109 getesteten Isolaten) ein Anstieg der Resistenzrate bei Piperacillin/Tazobactam von 5,8% auf 10,1% festgestellt, bei Meropenem von 0,0 % auf 2,8%, bei Ceftazidim von 4,8% auf 5,5%. Es kam zu einem leichten Rückgang bei Gentamicin und Ciprofloxacin von 2,9% auf 2,8%, Amikacin blieb bei 0,0 %, die Resistenzrate für Imipenem betrug 2001 1,0% und für Levofloxacin 1,9% (Kresken et al., 2001, 2004).

Tabelle 7: Antibiotikaresistenz bei *S. marcescens* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>S. marcescens</i> 2001	5,8	4,8	1,9	2,9	1	0,0	0,0	2,9	104
<i>S. marcescens</i> 2004	10,1	5,5		2,8		2,8	0,0	2,8	109

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 5: Antibiotikaresistenz bei *S. marcescens* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.5 *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus* und *Citrobacter koseri*

5.5.1 Charakterisierung

Citrobacter gehört zu den gramnegativen Stäbchenbakterien, es gibt drei humanmedizinisch relevante Spezies: *Citrobacter freundii* (*C. freundii*), *Citrobacter amalonaticus* (*C. amalonaticus*), *Citrobacter koseri* (*C. koseri*; früher *C. diversus*). Sie können alle drei extraintestinale Infektionen verursachen, sie werden aus menschlichen Untersuchungsmaterialien nur selten isoliert, treten aber als Erreger nosokomialer Infektionen in Erscheinung (Hof et al., 2005).

5.5.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Gut wirksam sind in der Regel Cephalosporine, Ureidopenicilline und Chinolone (Hof et al., 2005). Auch *C. freundii* kann Beta-Laktamasen bilden, AmpC-Beta-Laktamasen haben als Resistenzmechanismus eine größere Bedeutung als ESBL (Theuretzbacher, 2004).

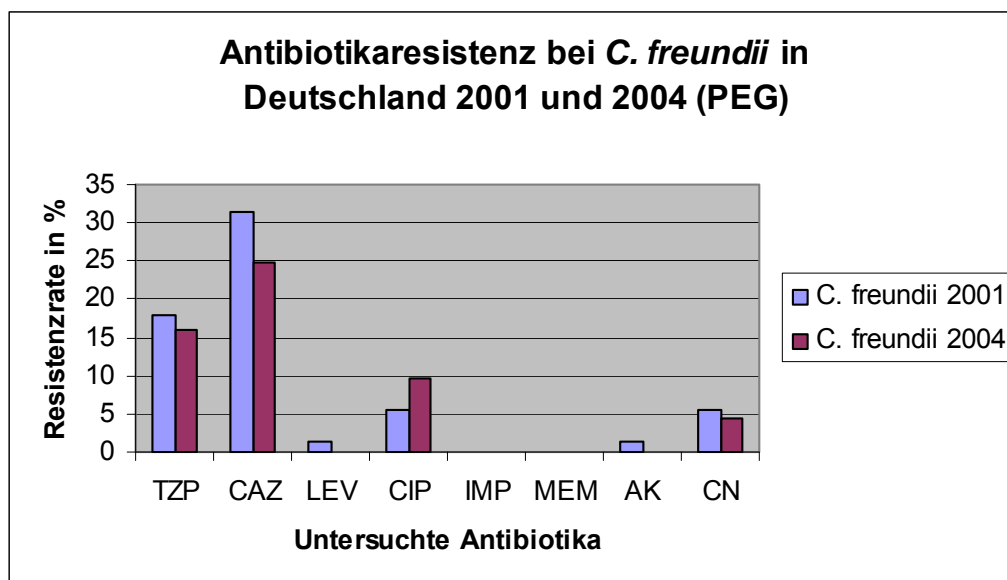
In der PEG-Studie wurde im Vergleich von 2001 bei 73 getesteten Isolaten zu 2004 mit 93 Isolaten ein Anstieg bei der Resistenzrate bei Ciprofloxacin von 5,5% auf 9,7% festgestellt. Die restlichen Resistenzen waren rückläufig: Amikacin von 1,4% auf 0,0%, Ceftazidim von 31,5% auf 24,7%, Gentamicin von 5,5% auf 4,3%, Piperacillin/Tazobactam von 17,8% auf 16,1%. Meropenem blieb bei 0,0 %, Imipenem betrug 2001 ebenfalls 0,0% und Levofloxacin 1,4% (Kresken et al, 2001, 2004, siehe Tabelle 8 und Diagramm 6).

Tabelle 8: Antibiotikaresistenz bei *C. freundii* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>C. freundii</i> 2001	17,8	31,5	1,4	5,5	0,0	0,0	1,4	5,5	73
<i>C. freundii</i> 2004	16,1	24,7		9,7		0,0	0,0	4,3	93

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 6: Antibiotikaresistenz bei *C. freundii* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.6 *Pseudomonas aeruginosa*

5.6.1 Charakterisierung

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) ist der wichtigste Vertreter der Pseudomonaden, die als opportunistische Krankheitserreger beim Menschen vorkommen können. Pseudomonaden sind obligat aerob wachsende, gramnegative Stäbchen, die in der Natur weit verbreitet vorkommen, beispielsweise im Erdboden, auf Oberflächengewässern, Pflanzen und manchmal auch im Darm von Mensch und Tier. Sie haben nur sehr geringe Nährstoffansprüche und können sich im feuchten Milieu, das nur Spuren von Nährstoffsubstraten enthält, vermehren. So kann man *P. aeruginosa* als klassischen „Nass- und Pfützenkeim“ in Waschbecken, Luftbefeuchtern, Schläuchen von Beatmungs- und Infusionsgeräten, destilliertem Wasser, Augentropfen und Desinfektionsmitteln finden. *P. aeruginosa* ist ein 2 bis 4 µm langes, pleomorphes, schlankes Stäbchen mit einer bis mehreren polaren Geißeln. Als Teil der Zellmembran besitzt er eine äußere Membran, ähnlich wie die *Enterobacteriaceae*. Der Aufbau dieser Barriere bedingt seine natürliche Resistenz gegen viele Antibiotika. Er gehört mit *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* und *Acinetobacter lwoffii* zu der Gruppe der „Nonfermenter“, d.h. Bakterien, die nicht in der Lage sind, Kohlenhydrate fermentativ abzubauen.

Im Krankenhaus steigt die Zahl der Patienten, die von *P. aeruginosa* kolonisiert werden, parallel zur Dauer des Aufenthaltes und er ist als einer der häufigsten Erreger schwerwiegender nosokomialer Infektionen gefürchtet. *P. aeruginosa* verursacht Erkrankungen wie Pneumonien, Septikämien, Meningitis, schwere Bronchitis, Otitis externa, Keratitis, Endophthalmitis, Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Hautinfektionen. Besonders Patienten mit schweren Grunderkrankungen und Abwehrschwäche sind gefährdet.

Für die Pathogenität von *P. aeruginosa* spielen seine Invasionsfähigkeit, sowie die Produktion von Exotoxinen und zahlreichen Enzymen eine Rolle (Hahn et al., 2005; Heinzl, 1999).

5.6.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Sogar die sensiblen *P. aeruginosa*-Stämme haben eine induzierbare AmpC-Beta-Laktamase und sind resistent gegen die Beta-Laktam-Antibiotika, die dieses Enzym

induzieren und davon hydrolysiert werden, wie zum Beispiel Cephalothin und Ampicillin (Livermore, 1995).

Die meisten Stämme sind empfindlich gegenüber Aminoglykosiden (Gentamicin, Amikacin) und Chinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin). Bei den Beta-Laktam-Antibiotika sind unter anderem wirksam: Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim sowie die Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) (Heinzl, 1999). Die Resistenzentwicklung kommt zustande durch Mutation, wobei die Mutationsrate, die Aufnahme von Fremdgenen durch Konjugation, Transformation oder Transduktion eine Rolle spielen. So können zum Beispiel durch Mutationen vermehrt Beta-Laktamasen entstehen, die ein neues Substratspektrum haben (Heinzl, 1999). An der Resistenzentwicklung können Mechanismen wie die Einschränkung der Penetrationsmöglichkeit des Antibiotikums in die Zelle, Selektion durch einseitigen Antibiotika-Einsatz und Klonale Ausbreitung beteiligt sein. So kann es zur Inaktivierung des Antibiotikums kommen (bei Beta-Laktam-Antibiotika und Aminoglykosiden), zum Aufbau von Penetrationsbarrieren durch Mutation chromosomaler Gene (bei Carbapenemen) und zur Veränderung der Rezeptoren (bei Chinolonen) (Heinzl, 1999).

Pseudomonas bildet an Resistenzmechanismen steigende Effluxbildung, AmpC-Beta-Laktamasen, Penicillinasen, Metalloenzyme und ESBL (Theuretzbacher, 2004).

Also stellt *P. aeruginosa* laut Livermore (2002), obwohl dieses Bakterium seltener als *K. pneumoniae* Multiresistenz-Plasmide trägt, seltener gegen Cephalosporine resistent ist als *Enterobacter* spp. und nicht so häufig Resistenzen erbt wie *S. maltophilia*, ein großes Problem dar. Diese Aussage wird von Stille et al. (2006) etwas eingeschränkt, da in der Praxis nur Ceftazidim, Cefepim und das inzwischen wieder zurückgezogene Cefsoludin als stärker pseudomadenwirksame Cephalosporine benannt werden.

P. aeruginosa vererbt die Resistenz vieler Antibiotikaklassen, er hat die Möglichkeit Mutationen zu entwickeln (siehe oben) und kann so gegen jegliche Behandlung resistent werden. Die Zellen der Pseudomonaden schließen von vornherein viele Antibiotika aus, da sie die Möglichkeit haben, über ein Efflux-Pumpensystem Antibiotika wieder aus der Zelle zu befördern (Livermore, 2002). Davon sind besonders Makrolide, Novobiocin, Sulfonamide, Tetracycline und Trimethoprim betroffen, weshalb diese Wirkstoffe schon von vornherein bei Pseudomonaden unwirksam sind, während bei Beta-Laktamen und Fluorochinolonen unterschiedliches Resistenzverhalten gefunden werden kann

(Livermore, 2002). Auch wenn festgestellt wurde, dass der Efflux eine größere Rolle spielt, hat die Undurchdringbarkeit der äußeren Membran ebenfalls Bedeutung (Livermore, 2002, Li et al., 2000).

In der europäischen SENTRY-Studie (Schmitz et al., 2001) in der für *P. aeruginosa* Testergebnisse zu Amikacin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Ceftazidim und Cefepim erfasst wurden, wurde festgestellt, dass 23,4% der untersuchten *P. aeruginosa*-Isolate gegen Ciprofloxacin resistent waren, gefolgt von Gentamicin-Resistenz bei 22,5% der Isolate. Kreuzresistenzen sind ein generelles Phänomen dieses Erregers. 6,8% der Isolate waren gegen fünf oder mehr der getesteten Antibiotika resistent, 2% gegen sieben Substrate (Schmitz et al., 2001). Kein Antibiotikum, einschließlich der Beta-Laktamantibiotika, Fluorochinolone und Aminoglykoside, konnte eine Empfindlichkeitsrate von 90% erreichen. Imipenem erreichte eine Wirksamkeit gegenüber 84% der Isolate (Schmitz et al., 2001).

Eine Studie der PEG aus dem Jahre 1996 zeigte, dass bei *P. aeruginosa* im Vergleich zu 1990 die Resistenzrate gegen Ceftazidim nicht gestiegen ist, während es zu einem deutlichen Anstieg der Ciprofloxacin- und Imipenem-Resistenz kam (Heinzl, 1999). Noch 1996/1997 in einer deutschen Multicenterstudie (Stock et al., 2001) lag die Ciprofloxacin-Resistenz der *P. aeruginosa*-Isolate (522 erfasste Isolate) bei 11% und entsprach damit den PEG-Daten von 1998 (859 Isolate, 10,5%, Kresken et al., 2000). Diese Rate war im Vergleich zu den PEG-Daten von 1995 (926 erfasste Isolate, 11,9%, Kresken et al., 1996) leicht rückläufig (Stock et al., 2001).

In einer Studie (Trautmann et al., 2001) wurde festgestellt, dass sich bei Imipenem eine deutliche Korrelation zwischen Verbrauch und Resistenzentwicklung zeigte, im Gegensatz zum gesteigerten Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam. Hier war die Resistenzrate bei Zunahme des Verbrauchs eher rückläufig.

Die Studie bezieht sich auf den Mittelwert der monatlichen Anzahl aufgenommener Patienten (1997: keine Angabe; 1998: 1602 plus/minus 80; 1999: 1650 plus/minus 76; 2000: 1699 plus/minus 114) und die Erstisolate von *P. aeruginosa* (1997: 27 plus/minus 10; 1998: 35 plus/minus 6; 1999: 29 plus/minus 7; 2000: 31 plus/minus 9), sowie die mittleren Antibiotika-Verbrauchszahlen (Gramm pro Monat).

Der Verbrauch pro Monat von Ciprofloxacin (236 plus/minus 47,2 Gramm pro Monat), Gentamicin (30,2 plus/minus 9,6 Gramm pro Monat) und Tobramycin (13,6 plus/minus 9,6) blieb während des Erfassungszeitraumes konstant. Nur Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem wurden in unterschiedlicher Menge eingesetzt.

Es wurden im ersten Halbjahr 1998 Imipenem mit einer Verbrauchsspitze von 2205 Gramm pro Monat im Januar 1998 und 2408 Gramm pro Monat im Februar 1998 eingesetzt (ein niedriger Verbrauch lag bei ca. 200 bis 800 Gramm pro Monat). Kurz nach dem erhöhten Einsatz von Imipenem zeigte sich eine Zunahme der Imipenem-resistenten *P. aeruginosa*-Isolate mit einer maximalen Resistenzrate von 38% (pro Monat wurden ca. 30 plus/minus 7 neue *P. aeruginosa*-Isolate gewonnen). Nach Abnahme der Gabe von Imipenem ging die Resistenz auf unter 10% zurück (Trautmann et al., 2001).

Bei vermehrter Gabe von Piperacillin/Tazobactam (1845 Gramm im Vergleich zur niedrigen Gabe von 338 Gramm im Monat) zeigte sich keine Korrelation zwischen Resistenzentwicklung gegen Piperacillin/Tazobactam bei den isolierten *P. aeruginosa*-Isolaten und dem Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam (Trautmann et al., 2001).

Ceftazidim wurde 1997 noch mit 300 bis 400 Gramm verordnet. Anfang 1997 gingen die monatlichen Verbrauchszahlen auf cirka 100 Gramm zurück. Die Resistenzrate der Ceftazidim-resistenten *P. aeruginosa*-Isolate stieg während der Phase des starken Einsatzes von Imipenem auf Werte bis zu 42% im Februar 1998 und fiel später wieder auf Mittelwerte von etwa 7% zurück. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Ceftazidim-Verbrauch und -Resistenz festgestellt werden (Trautmann et al., 2001). Allerdings muss man berücksichtigen, dass Trautmann et al. (2001) den Antibiotikaverbrauch nicht pro Patient angaben, sondern nur stations- und monatsbezogen.

In einer Studie aus Boston werden 22 Fälle von multiresistenten *P. aeruginosa* im Zeitraum von 1994 bis 1997 in einem 320-Betten-Haus beschrieben. Als „multiresistent“ wurde die gleichzeitige Resistenz gegen Ciprofloxacin, Ceftazidim, Imipenem und Piperacillin bezeichnet. Sechs der Isolate waren zusätzlich gegen Gentamicin und Tobramycin resistent. Es wurde bei 16 Patienten vorher sensiblere Isolate von *P. aeruginosa* gefunden, bei den restlichen sechs wurden die Isolate am Aufnahmetag nachgewiesen. Es wurde vermutet, dass die Antibiotikabehandlung das Auftreten der

multiresistenten Stämme förderte, da kein epidemiologischer Zusammenhang herrschte. Bei den meisten der Patienten handelte es sich um Diabeteskranke mit Gefäßerkrankungen, die chirurgisch saniert werden konnten. Die Autoren befürworteten deshalb - falls möglich - chirurgische Sanierung in solchen Fällen (Harris et al., 1999). Eine Studie zur nationalen Resistenzüberwachung in China (National Pathogens Resistance Surveillance (NPRS)) von 1994 bis 2001 zeigte, dass *P. aeruginosa* hier an erster Stelle unter den resistenten gramnegativen Erregern stand. Die Rate der Resistenzen gegen elf zur Behandlung möglichen Antibiotika stieg von 1994 bis 2001. So sank die Empfindlichkeit von Imipenem von 92% auf 75%, Ceftazidim von 96% auf 79%, Piperacillin/Tazobactam von 93% auf 81%, Ciprofloxacin auf 75% auf 63% (Cao et al., 2004), wobei die Anzahl der getesteten Isolate oder Antibiotika nicht genannt wurden.

Cao et al. (2004) erfassten in ihrer Studie von 1999 bis 2002 alle *P. aeruginosa*-Isolate in einem Krankenhaus mit tausend Betten. Sie testeten Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, Ciprofloxacin, Gentamicin und Imipenem oder Meropenem. Auch intermediär sensibel getestete Stämme wurden als resistent erfasst (Breakpoints nach NCCLS, jetzt CLSI genannt). War *P. aeruginosa* gleichzeitig gegen Ceftazidim, Ciprofloxacin, Piperacillin und Imipenem resistent, wurden diese Bakterien als multiresistent bezeichnet. Die Autoren stellten fest, dass künstliche Beatmung und eine vorangegangene Therapie mit Imipenem oder Meropenem das Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern erhöhten (Cao et al., 2004).

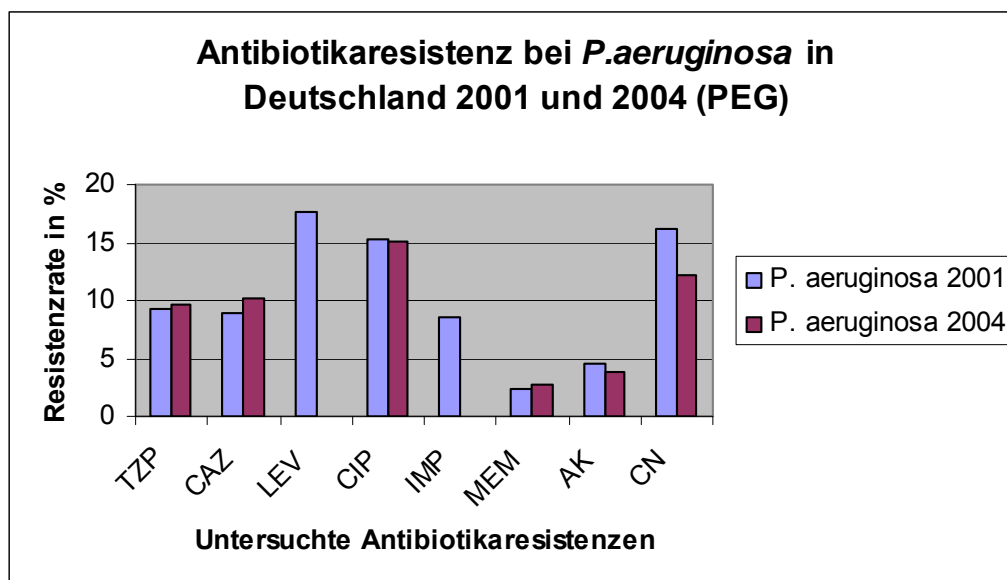
Die PEG-Studie von 2004 (819 untersuchte Isolate) zeigte im Vergleich zu 2001 (717 untersuchte Isolate) nur unwesentliche Unterschiede: Anstieg der Ceftazidim-Resistenz von 8,9% auf 10,1%, der Meropenem-Resistenz von 2,4% auf 2,8%, der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz von 9,3% auf 9,6%, dagegen waren die übrigen hier aufgeführten Resistenzraten rückläufig: Ciprofloxacin-Resistenz von 15,3% auf 15,1%, Gentamicin von 16,2% auf 12,2% und Amikacin von 4,5% auf 3,8%. Zur Levofloxacin- und Imipenem-Resistenz lagen nur Daten für 2001 vor: Levofloxacin 17,7% und Imipenem 8,5% (Kresken et al., 2001 und 2004, siehe Tabelle 9 und Diagramm 7).

Tabelle 9: Antibiotikaresistenz bei *P. aeruginosa* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>P. aeruginosa</i> 2001	9,3	8,9	17,7	15,3	8,5	2,4	4,5	16,2	717
<i>P. aeruginosa</i> 2004	9,6	10,1		15,1		2,8	3,8	12,2	819

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 7: Antibiotikaresistenz bei *P. aeruginosa* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.7 *Acinetobacter baumannii* und *Acinetobacter* spp.

5.7.1 Charakterisierung

Acinetobacter spp. (neuerdings Familie *Moraxellaceae*) sind Glukose-nicht fermentierende, gramnegative, kokkoide Stäbchenbakterien, die ubiquitär vorkommen und auch in der menschlichen Hautflora zu finden sind (Van Looveren et al., 2004, Siegrist et al., 2000). *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ist das häufigste klinische Isolat (90%), ist jedoch in der menschlichen Hautflora am wenigsten verbreitet, während *Acinetobacter Iwoffii* (*A. Iwoffii*) und *Acinetobacter johnsonii* (*A. johnsonii*) nur 3% der klinischen Isolate ausmachen, aber häufiger auf der Haut, besonders den Händen des klinischen Personals zu finden sind (Siegrist et al., 2000). Ferner gibt es unter den vielen verschiedenen *Acinetobacter*-Arten zum Beispiel *A. junii*, *A. haemolyticus*, und *A. radioresistens*, auf diese wird hier aufgrund ihrer geringen humanmedizinischen Bedeutung (Seifert et al., 1997, Siegrist et al., 2000) nicht weiter eingegangen.

Acinetobacter spp. gehören vermutlich bei bis zu 25% der Gesunden zur normalen Hautflora, besonders im Bereich der Achselhöhle, der Inguinalregion und der Zehenzwischenräume (Wagenvoort et al., 2006, Siegrist, 2000). Bei hospitalisierten Trägern kann die Rate höher ausfallen (Siegrist, 2000).

Höhere Zahlen zeigte eine Studie aus einem Kölner Krankenhaus, in der 30 (75%) von insgesamt 40 Patienten und 17 (42%) der 40 Personen der gesunden Kontrollgruppe mit *Acinetobacter* spp. kolonisiert waren (Seifert et al., 1997). In dieser Studie wurden insgesamt 186 *Acinetobacter*-Isolate erfasst. Davon wurden 111 bei Patienten (31%) nachgewiesen, 29 bei der Kontrollgruppe (8%). Am häufigsten waren Hände (26%), Leiste (25%), Zehenzwischenräume (24%), die Stirn (23%) und die Ohren (21%) kolonisiert. Die Axilla war nur in 18% mit *Acinetobacter* spp. besiedelt (Seifert et al., 1997). Da die Patienten nur einmal untersucht wurden, konnten keine Rückschlüsse auf die persistierende oder transiente Hautkolonisation gezogen werden. Den höheren Nachweis von *Acinetobacter* spp. bei Patienten könnte man eventuell darauf zurückführen, dass die Patienten in ihren Betten ein warmes und feuchtes Klima hatten und seltener duschten als die Kontrollgruppe (Seifert et al., 1997). Am häufigsten nachgewiesen wurde *A. Iwoffii* (47%, 87 Isolate), *A. baumannii* wurde eher selten isoliert (1,5%, 3 Isolate).

A. baumannii, verursacht besonders im intensivmedizinischen Bereich Infektionen, meist der Atemwege, die mit einer hohen Virulenz und Multiresistenzen einhergehen können (siehe 5.7.2, Wagenvoort et al., 2006).

A. baumannii und *A. lwoffii* gehören mit zu den humanmedizinisch bedeutenderen Arten. Sie verursachen vor allem nosokomiale Infektionen wie Pneumonien, vor allem bei beatmeten Intensivpatienten, sowie Bakteriämien und Septikämien, Urogenitaltrakts-, Weichgewebe-, Augeninfektionen und intrakranielle Infektionen (Hahn et al., 2005).

Verschiedene Ausbrüche sind in Zusammenhang mit einer Übertragung über die Hände, aber auch im Zusammenhang mit Beatmungs- und Befeuchtungsgeräten beschrieben worden (Siegrist, 2001).

Pimentel et al. (2005) berichten über einen Ausbruch mit einem multiresistenten *A. baumannii* auf einer Intensivstation und einer chirurgischen Station mit *A. baumannii* über einen Vier-Monats-Zeitraum, bei dem 10 Patienten betroffen waren. Es kam zu zwei Episoden, bei der ersten, die die Intensivstation betraf, fand man eine Beatmungsmaske als eventuelle Übertragungsquelle, die bei mehreren Patienten benutzt wurde. Die zweite Episode, bei der keine Übertragungsquelle gefunden wurde, betraf die Intensivstation und die chirurgische Station (Pimentel et al., 2005).

Risikofaktoren für das Auftreten von *Acinetobacter* spp. sind der Krankenhausaufenthalt an sich, ein schlechter medizinischer Zustand des Patienten, mechanische Beatmung, kardiale oder respiratorische Insuffizienz, vorangegangene Infektionen oder eine antibiotische Vorbehandlung sowie das Vorhandensein von zentralen Venen- oder Dauerkathetern. Die Einordnung eines Isolates als Erreger oder Kolonisationskeim kann schwierig sein (van Looveren et al., 2004).

5.7.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Acinetobacter spp. können inzwischen Resistenzen gegen alle verfügbaren Antibiotika einschließlich Aminoglykoside, Chinolone und Breitspektrum-Betalaktame entwickeln. Viele Stämme sind gegen Cephalosporine resistent und die Resistenzrate gegen die Carbapeneme nimmt zu. Ein Unterschied in der Empfindlichkeit gegen Antibiotika besteht insofern, dass *A. baumannii* im Vergleich zu den anderen Spezies die höchste Resistenzrate aufweist (van Looveren et al., 2004).

Wagenvoort et al. (2006) beschrieben das intermittierende Auftreten eines multiresistenten *A. baumannii*-Stammes in einem Krankenhaus in den Niederlanden, der aus Marokko importiert wurde und Carbapenem-sensibel war. Der Stamm breitete sich anschließend im Intensivbereich aus. Zwei Drittel der insgesamt 66 kolonisierten Patienten waren in einer von drei Intensivstationen zu finden. Es gab drei deutlich abgrenzbare Episoden. Bei diesem epidemischen Auftreten kam es in einem 20-Monats-Zeitraum zu einer Inzidenz von 7,2 Fällen pro 1000 Patiententage, was bedeutet, dass ein Siebtel der Intensivpatienten und ein Viertel der beatmeten Patienten kolonisiert waren. Trotz des vermehrten Einsatzes von Meropenem (Anstieg des Verbrauches um ca. 50%), fand sich während der ganzen Epidemie keine Resistenz gegen Carbapeneme (Meropenem) (Wagenvoort et al., 2006).

Während des wiederholten Auftretens des multiresistenten *A. baumannii*-Stammes konnte dieser auch in Achsel- und Nasenabstrichen von 15 Mitgliedern des Pflegepersonals (insgesamt 75) gefunden werden (Wagenvoort et al., 2002).

In einem Übersichtsartikel (Looveren et al., 2004) wurden 31 Studien über *Acinetobacter* spp. europaweit verglichen. Die höchste Wirksamkeit gegen *A. baumannii* zeigten danach unter den Beta-Laktam-Antibiotika Ceftazidim, Piperacillin und Carbapeneme. Der am häufigsten vorkommende Resistenzmechanismus in Bezug auf die Carbapeneme war die Produktion von Beta-Laktamasen, entweder chromosomal codiert oder durch Plasmide übertragen. Außerdem kam es zur geringen Permeabilität der Zellmembran, da die Proteine zu klein waren oder weniger Poren produziert wurden (van Looveren et al., 2004). In den frühen 1990er Jahren wurde Imipenem in einer Studie in Deutschland als das aktivste Mittel gegen *A. baumannii* erfasst (van Looveren et al., 2004). Alle 180 Stämme waren vollsensibel gegenüber Imipenem, Amoxicillin/Clavulansäure zeigte eine gute Aktivität, während Ampicillin, die Breitspektrumpenicilline und die Cephalosporine weniger gut wirksam waren, eine andere deutsche Studie kam auf ähnliche Ergebnisse (van Looveren et al., 2004).

Auch die MYSTIC-Studie von 1997 bis 2000, an der 37 europäische Krankenhäuser teilnahmen, und die SENTRY-Studie (1997) ergaben, dass die Carbapeneme am wirksamsten seien (van Looveren et al., 2004, Fluit et al., 2000, Turner et al., 2003). Die Empfindlichkeit von Meropenem lag in Europa in der SENTRY-Studie für Isolate aus Blutkulturen 1997 und 1998 bei *Acinetobacter* spp. bei 78,1%, für Imipenem bei 80,2%.

Kein anderes Antibiotikum erreichte diese Werte (Fluit et al., 2000). In der MYSTIC-Studie besaßen die beiden Carbapeneme die höchste Wirksamkeit. Von 490

A. baumannii-Isolaten waren 84% Imipenem-sensibel und 82% Meropenem-sensibel (Turner et al., 2003). Für 52 *A. calcoaceticus* var. *lwoffii*-Arten ergab sich eine Sensibilitätsrate von 88% für Imipenem und 94% für Meropenem (Turner et al., 2003).

Die Aminoglykoside wurden oft zur Behandlung von *Acinetobacter*-Infektionen benutzt, aber hier kommt es zu vermehrten Resistenzen, durch Enzyme, die die Hydroxyl- oder Aminogruppen der Aminoglykoside modifizieren. In den 1990er Jahren waren in Deutschland nur 57% von 23 Isolaten von Intensivpatienten sensibel gegen Gentamicin (van Looveren et al., 2004). In der europäischen SENTRY-Studie von 1997 bis 1998 waren unter 279 Stämmen von *Acinetobacter* spp. 58,1% gegen Amikacin und 43,4% gegen Gentamicin sensibel. Die Chinolone zeigten bisher eine gute Wirksamkeit gegen *Acinetobacter* spp. Die Resistenzmechanismen beruhen auf Veränderungen in der Struktur der DNA-Gyrase oder der Topoisomerase IV durch genetische Veränderungen, wodurch sich die Affinität des Enzym-DANN-Komplexes verändert. Ein weiterer Resistenzmechanismus ist Mutation und chromosomal-codierter Influx und Efflux. In Deutschland waren 1990 96% der untersuchten *Acinetobacter* spp. Ciprofloxacin-sensibel. 1997 bis 1998 in der SENTRY-Studie waren 45,2% gegen Ciprofloxacin und 47,3% gegen Levofloxacin resistent (Looveren et al., 2004).

In der SENTRY-Studie (1997 bis 1998) mit Isolaten aus Blutkulturen (Fluit et al., 2000) lag die Rate der Ciprofloxacin-sensiblen *Acinetobacter* spp. bei 50,6% und für Levofloxacin bei 54,7%.

Heute empfiehlt sich die Behandlung nach Antibiogramm. Es gibt Stämme, die nur noch gegen Polymyxin/Colistin empfindlich sind. Hier wurden Behandlungen beschrieben, die bei 58% der Patienten erfolgreich waren (van Looveren et al., 2004).

A. baumannii bildet gegen Beta-Laktam-Antibiotika folgende Resistenzmechanismen: Penicillinasen, AmpC-Beta-Laktamasen, Porinverminderung/Effluxsteigerung, ESBL, Metalloenzyme (Theuretzbacher, 2004).

Im Vergleich der PEG-Daten von 2001 mit 158 Isolaten zu 2004 mit 176 Isolaten kam es zu einem Anstieg der Resistenz bei Piperacillin/Tazobactam von 5,1% auf 9,7%, bei Ceftazidim von 7% auf 8,5%, bei Ciprofloxacin von 19,6% auf 19,9%, sowie einen leichten Rückgang bei der Meropenem-Resistenz von 1,9% auf 0,6% und der Amikacin-

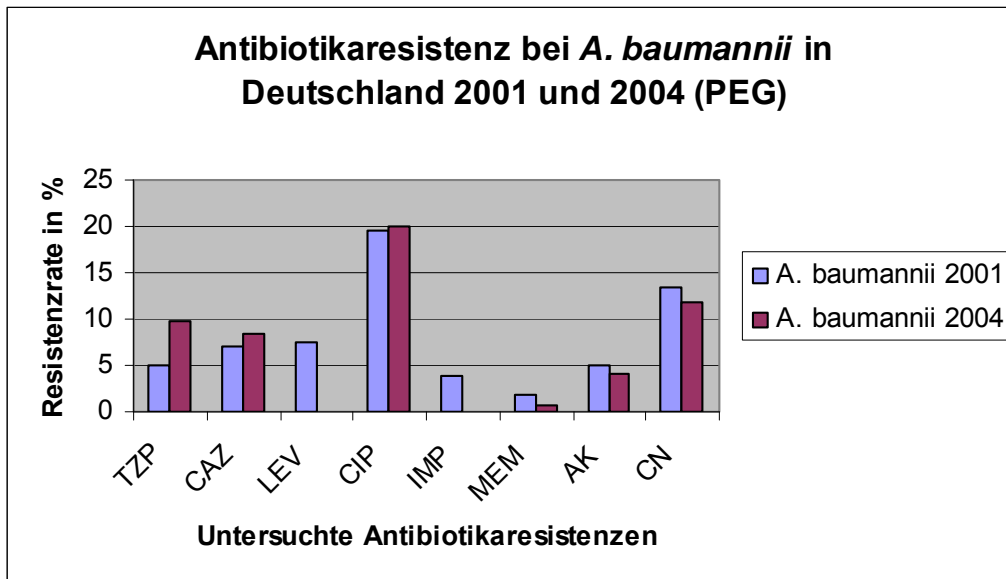
Resistenz von 5,4% auf 4% und bei Gentamicin von 13,3% auf 11,9%. Die Resistenzrate gegenüber Levofloxacin betrug 2001 7,6%, gegen Imipenem 3,8% (Kresken et al., 2001, 2004, siehe Tabelle 10 und Diagramm 8).

Tabelle 10: Antibiotikaresistenz bei *A. baumannii* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>A. baumannii</i> 2001	5,1	7	7,6	19,6	3,8	1,9	5,1	13,3	158
<i>A. baumannii</i> 2004	9,7	8,5		19,9		0,6	4	11,9	176

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

Diagramm 8: Antibiotikaresistenz bei *A. baumannii* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.8 *Stenotrophomonas maltophilia*

5.8.1 Charakterisierung

Stenotrophomonas maltophilia (*S. maltophilia*) ist wie *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. ebenfalls ein gramnegatives Stäbchenbakterium und Glukose-Nonfermenter, der als opportunistischer nosokomialer Krankheitserreger eine immer größere Rolle spielt. *S. maltophilia* wurde ähnlich *P. aeruginosa* aus einer Reihe von Feuchtquellen isoliert, zum Beispiel kontaminierten Desinfektionsmittel- und Infusionslösungen, Wasser in Krankenhäusern, Dialysemaschinen, Beatmungsgeräten und nicht zu vergessen den Händen von Krankenhauspersonal (Senol, 2004).

Insbesondere auf Intensivstationen werden diese Bakterien durch die Verwendung von Carbapenemen (Imipenem) und anderen Breitspektrumantibiotika (Aminoglykoside, Fluorochinolone, manche Cephalosporine, Metronidazol) selektioniert, da sie gegen diese teilweise primär resistent sind (Hahn et al., 2005, Senol, 2004). Weitere Risikofaktoren für eine Infektion mit *S. maltophilia* sind neben vorangegangener Antibiotikatherapie, ein langer Krankenhausaufenthalt, Verlegung auf eine Intensivstation, Vorhandensein zentraler Venenkatheter, Krebserkrankung, Neutropenie, zytostatische Chemotherapie, künstliche Beatmung, Tracheostoma und Schleimhautentzündung (Senol, 2004)

S. maltophilia kann schwer therapierbare nosokomiale Infektionen verursachen, die oft mit einer signifikant erhöhten Letalität einhergehen. So können folgende klinische Syndrome im Zusammenhang mit einer *S. maltophilia*-Infektion auftreten: Bakteriämie, Pneumonie, Haut- und Weichgewebsinfektionen, Endokarditis, Harnwegsinfekte, Meningitis, Mastoiditis, intraabdominelle Infektionen, Augeninfektionen, septische Arthritis und Sinusitis (Senol, 2004).

5.8.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Wie schon erwähnt, ist *S. maltophilia* gegen eine Vielzahl der verfügbaren Breitspektrumantibiotika primär resistent, davon betroffen sind die Beta-Laktam-Antibiotika wie Breitspektrumpenicilline, Cephalosporine der 3. Generation, Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem), sowie die meisten Aminoglykoside, gegen Fluorochinolone kann *S. maltophilia* empfindlich sein (Senol et al., 2004).

Verschiedene Mechanismen sind an dieser ausgeprägten Resistenzsituation beteiligt, wie die Produktion von mindestens zwei klinisch wichtigen Beta-Laktamasen, die Modifikation von „Outer Membrane“-Proteinen und Efflux-Pumpen. Die Entwicklung von Efflux-Pumpen ist nach neueren Erkenntnissen bei der Resistenz gegen Fluorochinolone und Aminoglykoside beteiligt (Senol et al., 2004).

Cotrimoxazol ist meistens wirksam. Es zeichnen sich jedoch vermehrt Resistenzentwicklungen gegenüber Cotrimoxazol ab, die zwischen 2% in Kanada und Lateinamerika bis zu 10% in Europa variieren (Al-Jasser, 2006). Auf noch gravierendere Ergebnisse kamen andere Studien, hier wurden Resistenzraten von 26% bis 58% gefunden (Micozzi et al, 2000, Valdezate, 2001). Ceftazidim hat in manchen Studien gute Aktivität gegen *S. maltophilia* gezeigt, aber normalerweise liegen die Empfindlichkeitsraten der Isolate bei 50% (Senol, 2004).

Bei Ciprofloxacin betragen die Schwankungen der Wirksamkeit 15% bis 55% (Senol, 2004).

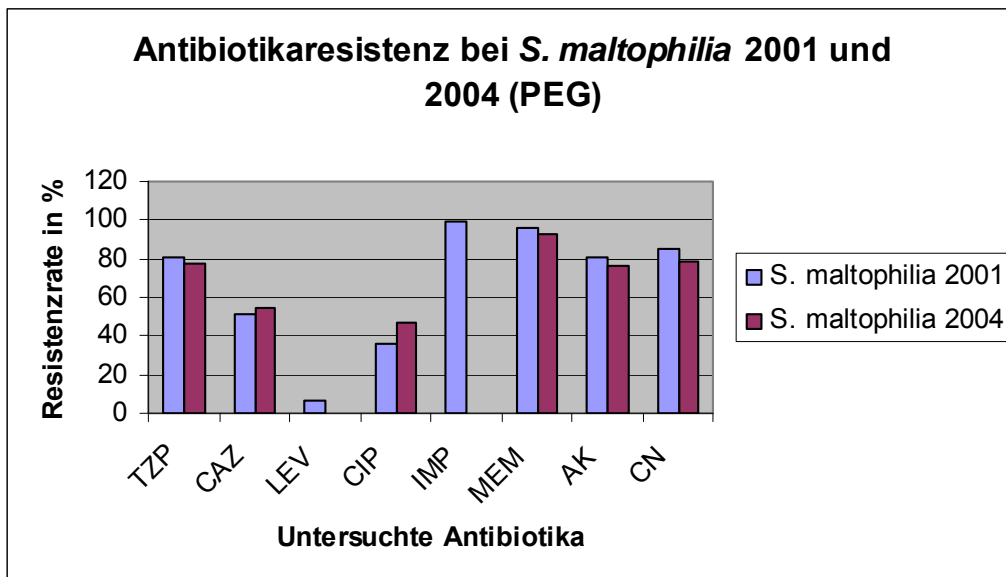
In der PEG-Studie im Jahr 2001 wurden 183 Stämme untersucht, 2004 waren es 239 Erreger. Von 2001 zu 2004 stieg die Ceftazidim-Resistenz von 50,8% auf 54,8% an, die Ciprofloxacin-Resistenz von 35,5% auf 46,9%, die folgenden Resistenzraten waren rückläufig: Amikacin von 80,3% auf 76,6%, Gentamicin von 85,2% auf 78,2%, Meropenem von 95,6% auf 92,5%, Piperacillin/Tazobactam von 80,3% auf 77,0%. Von Levofloxacin und Imipenem gibt es nur für 2001 Angaben zur Resistenzrate: mit 6,6% bzw. 98,8% (Kresken et al., 2001, 2004, siehe Tabelle 11 und Diagramm 9).

Tabelle 11: Antibiotikaresistenz bei *S. maltophilia* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>S. maltophilia</i> 2001	80,3	50,8	6,6	35,5	98,9	95,6	80,3	85,2	183
<i>S. maltophilia</i> 2004	77,0	54,8		46,9		92,5	76,6	78,2	239

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr getestet.

Diagramm 9: Antibiotikaresistenz bei *S. maltophilia* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr erfasst.

5.9 *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*

5.9.1 Charakterisierung

Zum Genus *Proteus* gehören gramnegative Stäbchenbakterien, die sich als Fäulniserreger in Abwasser, Erdproben, auf Tierkadavern und in manchen Lebensmitteln befinden. Beim Menschen können *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) und *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) als Erreger nosokomialer Infektionen Harnwegsinfektionen, Sepsis, Infektionen des Respirationstraktes und Wundinfektionen verursachen. *P. mirabilis* ist der dritthäufigste Erreger von nosokomialen Harnwegsinfektionen (Heesemann, 2001; Hahn et al., 2005).

5.9.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

P. mirabilis ist meist gegen eine Vielzahl von Antibiotika empfindlich, *P. vulgaris* ist immer resistent gegen Cephalosporine der ersten und zweiten Generation, weil er Beta-Laktamasen produziert, die diese Antibiotika spalten. *Proteus* bildet folgende Resistenzmechanismen: Penicillinasen, ESBL, AmpC-Beta-Laktamasen und verminderte Porinanzahl/vermehrter Efflux (Theuretzbacher, 2004).

In einer italienischen Studie aus dem Jahr 2003, mit der die ESBL-Prävalenz festgestellt werden sollte, wurden auch bei *P. mirabilis* vermehrt ESBL-Bildner gefunden (Luzzaro et al., 2006). Es wurde empfohlen bei *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *P. mirabilis* mit Ceftazidim und Cefotaxim nach den CLSI-Empfehlungen ein ESBL-Screening vorzunehmen (Luzzaro et al., 2006). Unter 514 untersuchten *P. mirabilis*-Isolaten von stationären Patienten befanden sich 132 ESBL-Bildner (25,7%). Von 209 Isolaten bei ambulanten Patienten waren 31 ESBL-Bildner (14,8%). Es wurde festgestellt, dass von den insgesamt 163 ESBL-bildenden *P. mirabilis*-Isolaten die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin (24,5%) und Gentamicin (31,9%) gering ausfiel. Um Meropenem und Imipenem (Empfindlichkeit bei beiden 100%) weniger zu verwenden, wurde als Therapieoption Piperacillin/Tazobactam (98,8% empfindlich) eventuell in Kombination mit Amikacin (Empfindlichkeit 91,4 %) bei Harnwegsinfektionen in Erwägung gezogen. Luzzaro et al. begründeten dies mit der eventuellen Selektion von *S. maltophilia*, der gegen Carbapeneme eine natürliche Resistenz besitzt und anderen nicht-fermentierenden, gramnegativen Erregern, die gegen Carbapeneme resistent sind, zu

vermeiden. Die gefundenen Beta-Laktamase-Genotypen waren TEM (96,9%) und PER (3,1%) (Luzzaro et al., 2005).

Im Vergleich der PEG-Studien von 2001 zu 2004 (227 bzw. 208 getestete Isolate) wurde bei *P. mirabilis* eine höhere Resistenzrate bei folgenden Antibiotika festgestellt: Ciprofloxacin von 4,4% auf 8,2%, Gentamicin von 7% auf 10,1%, Ceftazidim von 1,8% auf 3,8%, Amikacin von 0,0% auf 0,5% und Piperacillin/Tazobactam von 2,2% auf 2,4%. Gegenüber Meropenem blieb die Resistenzrate von 0,0% bestehen, bei Levofloxacin und Imipenem betrug die Rate 0,9% (Kresken et al., 2001, 2004; siehe Tabelle 12 und Diagramm 10).

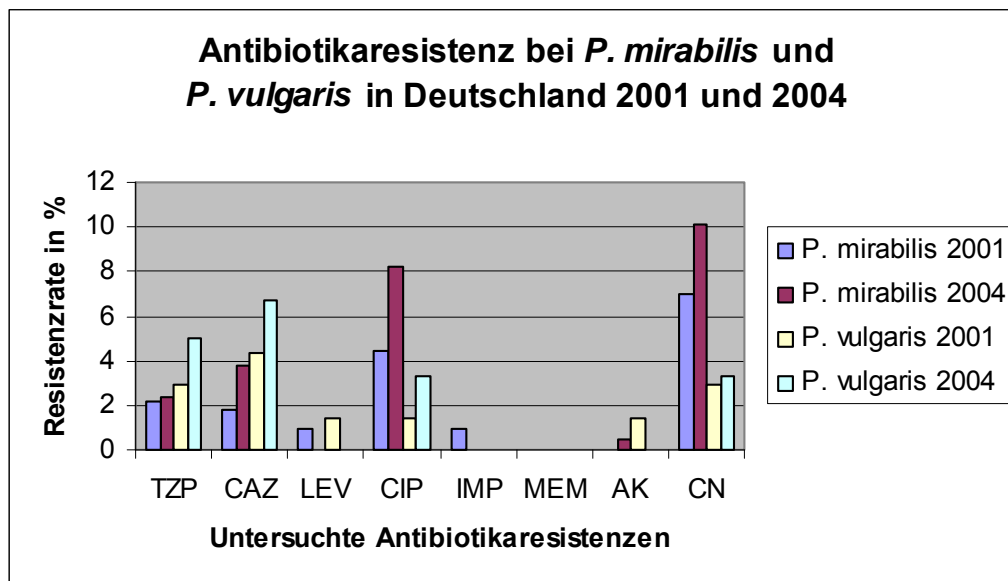
Für die *P. vulgaris*-Kulturen wurde im Vergleich von 2001 (69 Isolate) zu 2004 (60 Isolate) ein Anstieg der Resistenzrate bei Piperacillin/Tazobactam von 2,9% auf 5,0%, bei Ceftazidim von 4,3% auf 6,7%, bei Ciprofloxacin von 1,4% auf 3,3% und bei Gentamicin von 2,9% auf 3,3% festgestellt. Die Resistenzrate für Amikacin war von 1,4% rückläufig auf 0,0%, für Meropenem blieb sie bei 0,0%, für Imipenem war sie 2001 0,0% und bei Levofloxacin 5,1% (Kresken et al., 2001, 2004; siehe Tabelle 12 und Diagramm 10).

Tabelle 12: Antibiotikaresistenz bei *P. mirabilis* und *P. vulgaris* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>P. mirabilis</i> 2001	2,2	1,8	0,9	4,4	0,9	0,0	0,0	7	227
<i>P. mirabilis</i> 2004	2,4	3,8		8,2		0,0	0,5	10,1	208
<i>P. vulgaris</i> 2001	2,9	4,3	1,4	1,4	0,0	0,0	1,4	2,9	69
<i>P. vulgaris</i> 2004	5,0	6,7		3,3		0,0	0,0	3,3	60

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr getestet.

Diagramm 10: Antibiotikaresistenz bei *P. mirabilis* und *P. vulgaris* (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), (Kresken et al., 2001, 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin. Levofloxacin und Imipenem wurden 2005 nicht mehr getestet.

5.10 Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

5.10.1 Charakterisierung

Staphylococcus aureus ist nach wie vor ein gefürchteter Erreger, der sowohl bei hospitalisierten Patienten mit einer verminderten Immunabwehr als auch bei immunkompetenten Personen zur Kolonisation oder zu Infektionen führen kann (Fluckinger und Widmer, 1999).

S. aureus ist ein grampositives, fakultativ pathogenes Bakterium (Hof et al., 2005), das Haut und Nasopharynx, sowie Vagina, Rektum oder die Perinealregion besiedeln kann (Fluckinger und Widmer, 1999). Von dort aus kann sich *S. aureus* durch direkten und indirekten Kontakt von Mensch zu Mensch verbreiten (Fluckinger und Widmer, 1999).

So kann er unter anderem Abszesse in der Haut, auf den Schleimhäuten und in den inneren Organen bilden, Implantatinfektionen und Septikämien verursachen. Außerdem bilden manche Stämme Toxine (Enterotoxine, TSST-1, Exfoliatine A und B), die dann zum Beispiel das Staphylokokken-bedingte Lyell-Syndrom, sowie Impetigo contagiosa oder Enteritiden auslösen können (Hof et al., 2005, Hahn et al., 2005).

Wie schon erwähnt, besiedelt *S. aureus* beim Menschen typischerweise in Abhängigkeit der Hautbeschaffenheit den Nasenvorhof. Dies hängt von der Beschaffenheit der Haut ab, so können 20% der Personen mit gesunder Haut und bis zu 100% der Personen mit vorgeschädigter Haut betroffen sein (Witte et al., 2006). Chambers (2001) beschrieb Raten zwischen 25% bis 50%, höhere Raten würden bei Drogenkonsumenten, Insulin-abhängigen Diabetikern, Patienten mit Hauterkrankungen und länger liegenden Kathetern sowie bei Personen, die im Pflegedienst tätig sind, vorkommen (Chambers, 2001). *S. aureus* ist einer der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen und gerade im Zusammenhang mit Pneumonien, Septikämien und Implantatinfektionen ist ein Auftreten von Antibiotikaresistenzen von Relevanz (Witte et al., 2006).

An solchen nosokomialen Infektionen, die auch in Form von Ausbrüchen auftreten, können Menschen versterben. Besonders gefährdet sind Patienten auf chirurgischen Intensivstationen sowie in Einheiten für die Betreuung von Neugeborenen und Brandverletzten (Witte et al., 2006).

Ein *S. aureus*-Isolat, das resistent gegen Oxacillin und andere Beta-Laktam-Antibiotika ist, wird Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) genannt (Erklärung siehe unten). Man

unterscheidet inzwischen unter Krankenhaus-erworbenen („hospital-associated“ oder „healthcare-associated“ = haMRSA) und außerhalb des Krankenhauses erworbenen MRSA („community-acquired/associated“ = cMRSA) (Johnson et al., 2007).

Die cMRSA-Infektionen unterscheiden sich von den haMRSA-Infektionen in mancher Hinsicht. Sie verursachen vorwiegend Haut- und Weichgewebe-Infektionen, sind gegen Nicht-Beta-Laktam-Antibiotika empfindlicher als haMRSA. Sie tragen eher den Typ IV oder V des Staphylokokken-Kassetten-Chromosoms (scc) mit dem *mecA*-Gen. Im Gegensatz dazu sind die haMRSA resistenter, verursachen an verschiedenen Lokalisationen Infektionen und tragen eher die *sccmec*-Typen-I, -II oder -III (Johnson et al., 2007).

Die meisten der cMRSA tragen ein intrazelluläres Toxin, das Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) (Johnson et al., 2007), codiert durch das *lukS-lukF*-Gen. Diese Pathogenitätseigenschaft kann zu nekrotisierenden Haut- und Weichgewebsinfektionen und nekrotisierender Pneumonie führen. Am Nationalen Referenzzentrum waren 2004 1,1% der eingesandten *S. aureus*-Isolate cMRSA (Witte et al., 2006).

In einer Studie in Baltimore stellte man bei der Untersuchung ambulanter Patienten fest, dass von 2001 bis 2005 die MRSA-Infektionen von 0,2 auf 5,9 pro 1000 Besucher anstiegen. Die meisten Infektionen waren außerhalb des Krankenhauses erworbene Haut- und Weichgewebe-Infektionen, so konnte bei über 80% der *S. aureus*-Klon 300 nachgewiesen werden, der auch das PVL-Toxin besitzt (Johnson et al., 2007).

5.10.2 Natürliche Resistenz und Resistenzentwicklung

Zahlreiche Stämme bilden Beta-Laktamasen, die klassische Penicilline, z.B. Penicillin G, Aminopenicilline und Acylureidopenicilline hydrolysieren. Isoxazolylpenicilline, zum Beispiel Oxacillin und Flucloxacillin, sowie Cephalosporine und Carbapeneme sind dagegen gegen diese Beta-Laktamasen stabil. Der MRSA (Methicillin-resistenter *S. aureus*) ist gegen alle genannten Antibiotika resistent, die Begriffe ORSA (Oxacillin-resistenter *S. aureus*) und MRSA werden synonym gebraucht. Im Labor wird die Resistenz gegen Oxacillin (Kresken et al., 2005) oder inzwischen nach neuesten CLSI-Kriterien mit Cefoxitin geprüft (Winkler et al., 2007). Die Prüfung mit Cefoxitin im Agardiffusionstest hat sich in verschiedenen Evaluationen bewährt, da der molekularbiologische Nachweis nicht in jedem Labor möglich ist (Velasco et al., 2005,

Felten et al., 2002). Beim Genotyp MRSA beruht der Resistenzmechanismus auf dem Vorhandensein eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins (PBP 2a), das durch das *mec-A*-Gen kodiert wird (Kresken et al., 2004).

Seit dem ersten Nachweis 1963 ist die Häufigkeit des MRSA-Vorkommens weltweit angestiegen. In Deutschland erhöhte sich die Rate der MRSA-Isolate am Gesamtvorkommen von *S. aureus* zwischen 1995 und 2001 von cirka 8% auf 20% (Witte et al., 2006). Am Zentrum der Inneren Medizin in Frankfurt a. M. wurde von 1986 bis 1997 eine Zunahme der Multiresistenzen bei *S. aureus* insgesamt sowie eine Zunahme der MRSA-Stämme von 3,6% (1986) auf 19,0 % (1997) festgestellt (Lenz et al., 2001).

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erfasste Daten aus über 274 Intensivstationen in Deutschland. Die Häufigkeit von MRSA als Anteil an allen *S. aureus*-Isolaten innerhalb dieses Erfassungssystems stieg im Mittel von 8% im Jahr 1997 auf 26,95% im Jahr 2002 (Geffers et al., 2004).

In einer SENTRY-Studie (wie schon oben erwähnt ein internationales Surveillance Programm, mit dem das Auftreten pathogener Erreger und deren Empfindlichkeitsveränderung für Antibiotika erfasst wird, Fluit et al., 2000) waren 25,1% der erfassten 3052 Isolate gegen Oxacillin resistent (Schmitz et al., 2001).

In einer anderen SENTRY-Studie, in der Blutkultur-Isolate untersucht wurden, zeigten sich schon 1997 und 1998 Unterschiede zwischen den verschiedenen Ländern in Bezug auf die MRSA-Rate der eingesendeten und untersuchten *S. aureus*-Isolate. So fand man in der Schweiz und Deutschland nur cirka 5% MRSA, in Österreich 10%, in Frankreich und Polen 20% bis 30%, in Portugal, Belgien und Griechenland 30% bis 40% MRSA. Von Spanien wurden 3 verschiedene Krankenhäuser untersucht, hier hatte jedes eine andere MRSA-Rate (Fluit et al., 2000).

In Deutschland variiert die Häufigkeit von MRSA, je nachdem welches Erhebungsprogramm beteiligt ist (zum Beispiel PEG oder KISS) (Witte et al., 2006). So kann es zu Unterschieden innerhalb ein und desselben Krankenhauses kommen, zwischen verschiedenen Häusern oder Regionen. Besonders betroffen sind Intensivstationen und hier vor allem chirurgische Intensivstationen (Witte et al., 2006).

Die Isolate, die im Zusammenhang mit Krankenhäusern verbreitet werden, sind zu mehr als 90% gegen Fluorochinolone resistent (Witte et al., 2006), so waren nur 10% der

oben erwähnten MRSA aus Blutkulturen gegen Ciprofloxacin sensibel, 9,1% gegen Sparfloxacin (Fluit et al., 2000). In der SENTRY-Studie mit Blutkultur-Isolaten und Haut- und Weichgewebe-Isolaten waren es 89,5% Ciprofloxacin-resistente MRSA (Schmitz et al., 2001). Häufig bestehen auch Resistenzen gegen Makrolide, Lincosamide, Gentamicin und Oxytetracyclin. So waren in der Studie mit Blutkultur-Isolaten 21% der MRSA Gentamicin-empfindlich, 11% Erythromycin-empfindlich, 23,9% Clindamycin-empfindlich (Fluit et al., 2000), die Zahlen von Schmitz et al., sind ähnlich (Schmitz et al., 2001).

Seit Ende der 1990er Jahre traten mehr Epidemiestämme auf, die weniger ausgeprägte Resistenzen zeigten. Gegen Quinupristin/Dalfopristin wurden zwar Resistenzen, beschrieben, aber das Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken in Deutschland konnte bisher selber keine Resistenzen dagegen feststellen, lediglich an einer Universitätsklinik sei bisher ein Linezolid-resistenter Stamm aufgetreten (Witte et al., 2006), das konnte von keiner anderen Seite bisher bestätigt werden.

In der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) im Jahr 2001 lag die Rate des Oxacillin-resistenten *S. aureus* unter 787 getesteten Isolaten bei 20,7% (Kresken et al., 2001). Im Vergleich dazu kam es im Jahre 2004 zu einem leichten Anstieg auf 22,6% (MHK >1mg/l) bei 814 getesteten Kulturen (Kresken et al. 2004, siehe Tabelle 13 und Diagramm 11).

Tabelle 13: Methicillin-resistenter (Oxacillin-resistenter) *S. aureus* (MRSA) (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004), Resistenzrate in Prozent (%), Gesamtanzahl (Kresken et al., 2001, 2004)

Jahr	MRSA in %	Anzahl getesteter <i>S. aureus</i> -Isolate
2001	20,7	787
2004	22,6	841

Diagramm 11: Methicillin-resistenter (Oxacillin-resistenter) *S. aureus* (MRSA) (PEG-Studie, Deutschland 2001 und 2004) in Prozent (%) (Kresken et al., 2001, 2004)

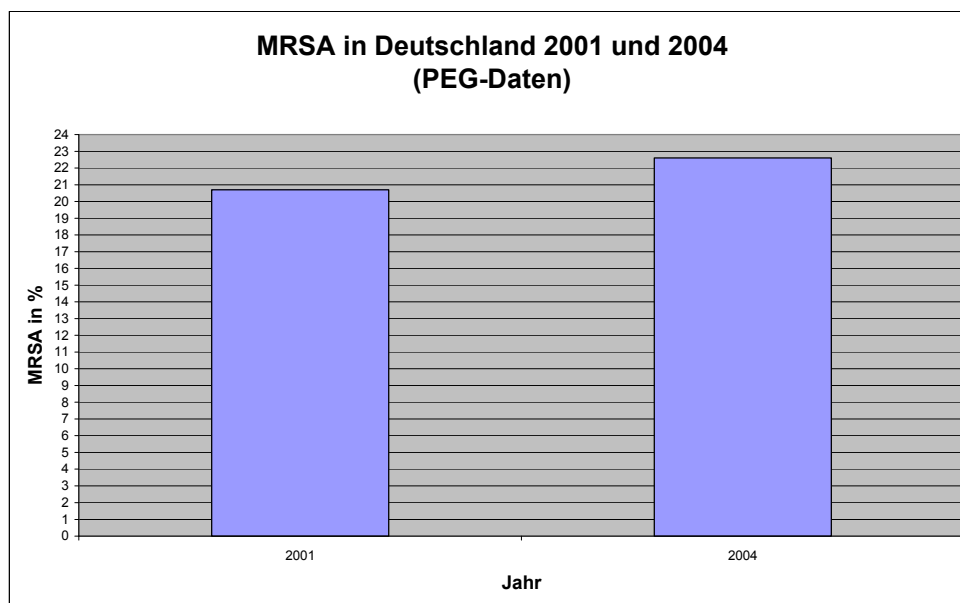


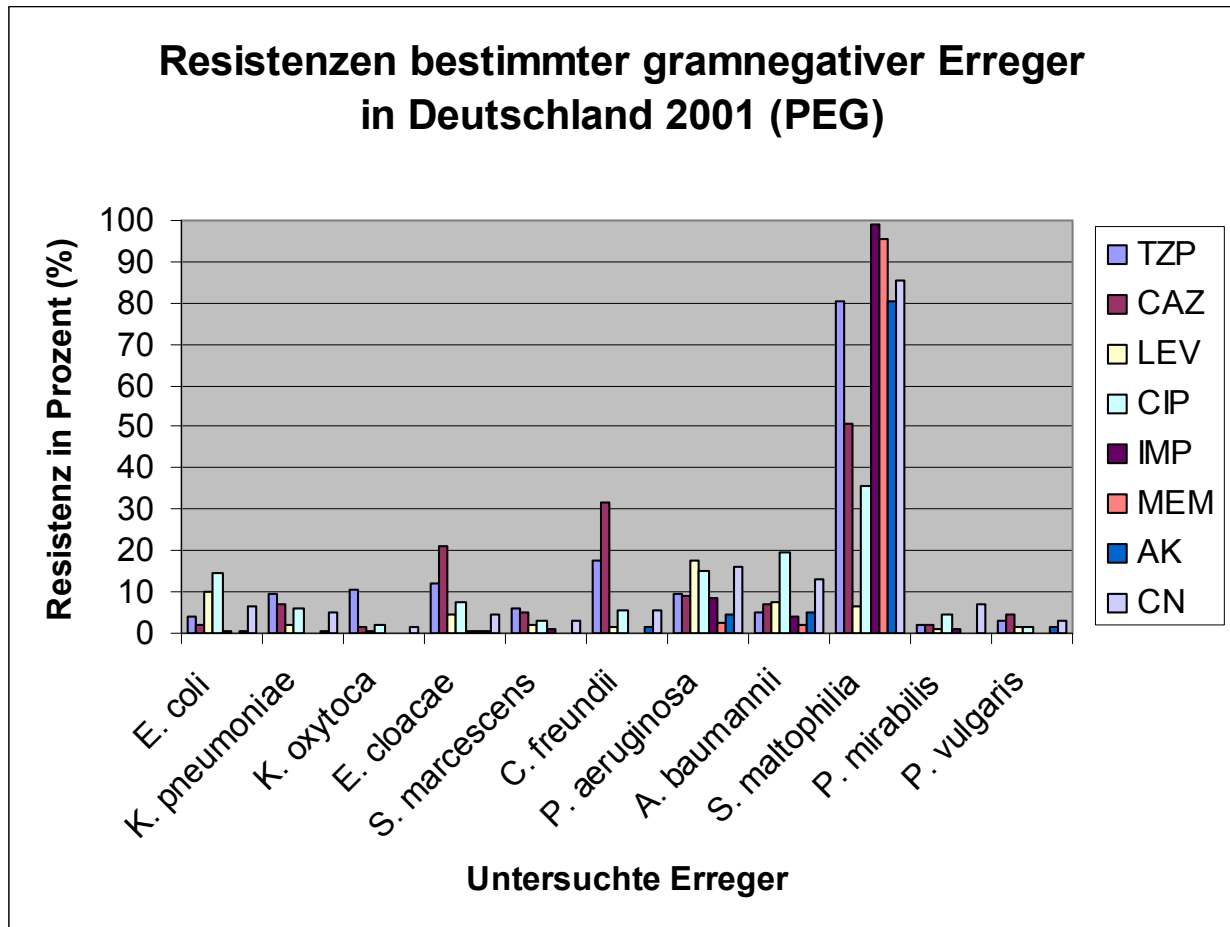
Tabelle 14: PEG Daten 2001 im Überblick, Resistenzraten in Prozent (%) und jeweils die Gesamtanzahl der getesteten Erreger (Kresken et al., 2001)

in %	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>E. coli</i>	3,9	1,8	10,2	14,5	0,3	0,0	0,3	6,3	619
<i>K. pneumoniae</i>	9,7	7,1	2,2	6,0	0,0	0,0	0,7	5,2	268
<i>K. oxytoca</i>	10,6	1,3	0,7	2,0	0,0	0,0	0,0	1,3	151
<i>E. cloacae</i>	12,0	20,9	4,7	7,7	0,4	0,4	0,4	4,7	234
<i>S. marcescens</i>	5,8	4,8	1,9	2,9	1,0	0,0	0,0	2,9	104
<i>C. freundii</i>	17,8	31,5	1,4	5,5	0,0	0,0	1,4	5,5	73
<i>P. aeruginosa</i>	9,3	8,9	17,7	15,3	8,5	2,4	4,5	16,2	717
<i>A. baumannii</i>	5,1	7,0	7,6	19,6	3,8	1,9	5,1	13,3	158
<i>S. maltophilia</i>	80,3	50,8	6,6	35,5	98,9	95,6	80,3	85,2	183
<i>P. mirabilis</i>	2,2	1,8	0,9	4,4	0,9	0,0	0,0	7,0	227
<i>P. vulgaris</i>	2,9	4,3	1,4	1,4	0,0	0,0	1,4	2,9	69

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin,

IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Diagramm 12: PEG Daten 2001 im Überblick, Resistenzraten in Prozent (%) (Kresken et al., 2001)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin,
IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

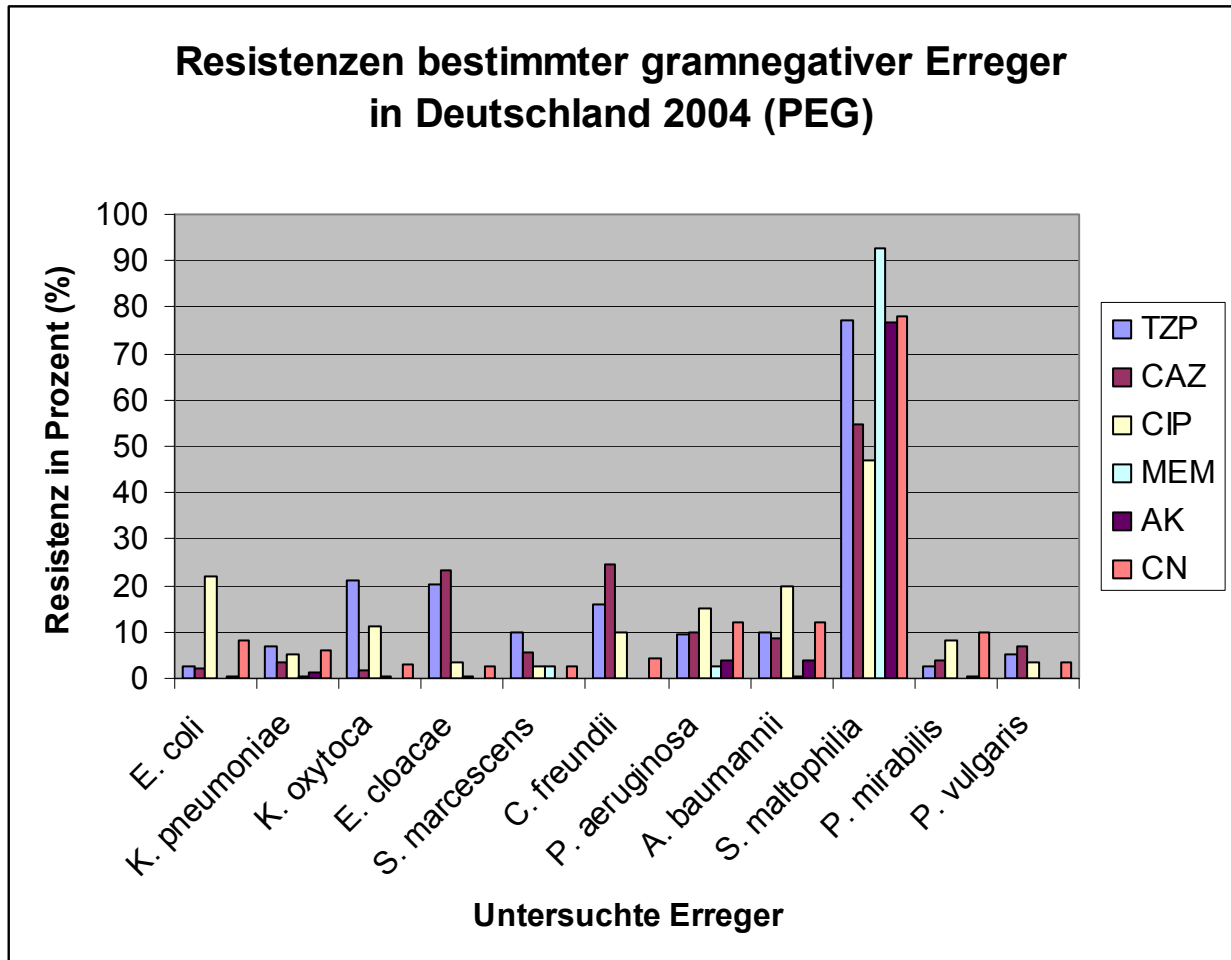
Tabelle 15: PEG Daten 2004 im Überblick, Resistenzraten in Prozent (%) und die Gesamtanzahl der getesteten Erreger (Kresken et al., 2004)

Teststämme	TZP	CAZ	CIP	MEM	AK	CN	Anzahl
<i>E. coli</i>	2,6	2,1	21,9	0,0	0,4	8,2	745
<i>K. pneumoniae</i>	6,9	3,5	5,2	0,3	1,4	5,9	288
<i>K. oxytoca</i>	21,3	1,8	11,2	0,6	0,0	3,0	169
<i>E. cloacae</i>	20,2	23,2	3,4	0,4	0,0	2,6	267
<i>S. marcescens</i>	10,1	5,5	2,8	2,8	0,0	2,8	109
<i>C. freundii</i>	16,1	24,7	9,7	0,0	0,0	4,3	93
<i>P. aeruginosa</i>	9,6	10,1	15,1	2,8	3,8	12,2	819
<i>A. baumannii</i>	9,7	8,5	19,9	0,6	4,0	11,9	176
<i>S. maltophilia</i>	77	54,8	46,9	92,5	76,6	78,2	239
<i>P. mirabilis</i>	2,4	3,8	8,2	0,0	0,5	10,1	208
<i>P. vulgaris</i>	5,0	6,7	3,3	0,0	0,0	3,3	60

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin,

IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Diagramm 13: PEG Daten 2004 im Überblick, Resistenzraten in Prozent (%) (Kresken et al., 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

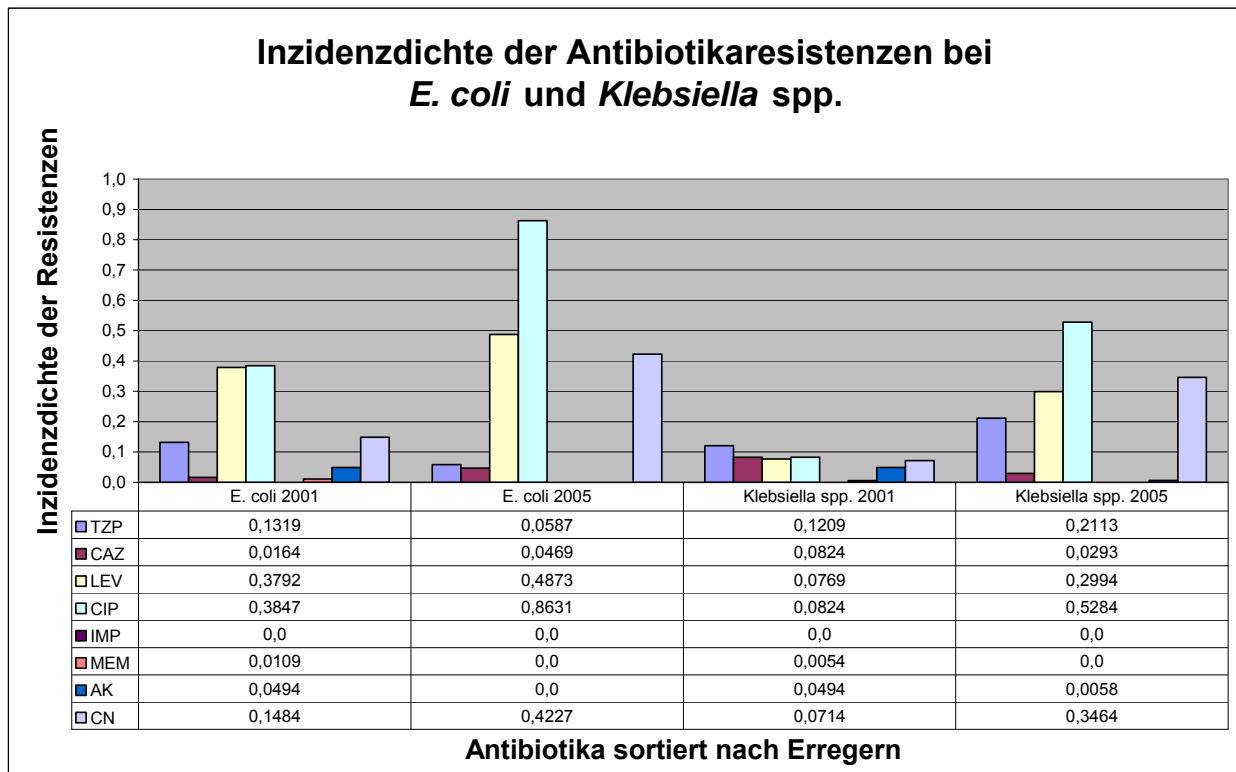
6 Ergebnisse in Bonn im 1. Halbjahr 2001 und 1. Halbjahr 2005

Bei der Nachuntersuchung der Isolate aus dem ersten Halbjahr 2001 kam es zu folgenden Ergebnissen, die mit den umgerechneten Werten vom 1. Halbjahr 2005 verglichen wurden.

Wie man in dem Diagramm 14 sehen kann, lag die Inzidenzdichte der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz bei *E. coli* mit 0,1319 im 1. Halbjahr 2001 (ab jetzt 2001) wesentlich höher, als mit 0,0587 im 1. Halbjahr 2005 (ab jetzt 2005). Bei Amikacin, Imipenem und Meropenem wurde keine Zunahme der Inzidenzdichte festgestellt, eher eine Abnahme bei Meropenem (0,0109 zu 0,0) und Amikacin (von 0,0494 auf 0,0). Bei Ciprofloxacin kam es zu mehr als einer Verdoppelung (0,3847 auf 0,8631), bei Ceftazidim und Gentamicin bei einer wesentlich niedrigeren Isolatanzahl zu einer Verdreifachung.

Klebsiella spp. verzeichneten bei der Resistenz gegenüber Meropenem (0,0054 auf 0,0), Ceftazidim (0,0824 auf 0,0293) und Amikacin (0,0494 auf 0,0058) einen Rückgang der Inzidenzdichte. Die Resistenz von Imipenem blieb bei 0,0. Bei den anderen untersuchten Antibiotikaresistenzen kam es zu einer Zunahme der Inzidenzdichte, besonders bei Ciprofloxacin (von 0,0824 auf 0,5284) zeigte sich ein über sechsfacher Anstieg, bei Piperacillin/Tazobactam verdoppelte sich die Inzidenzdichte, bei Gentamicin kam es fast zur Verfünffachung (0,0714 zu 0,3464) (Diagramm 14).

Diagramm 14: Inzidenzdichte der Antibiotikaresistenzen bei *E. coli* und *Klebsiella* spp. in Bonn, Vergleich 2001 und 2005 (jeweils 1. Halbjahr)



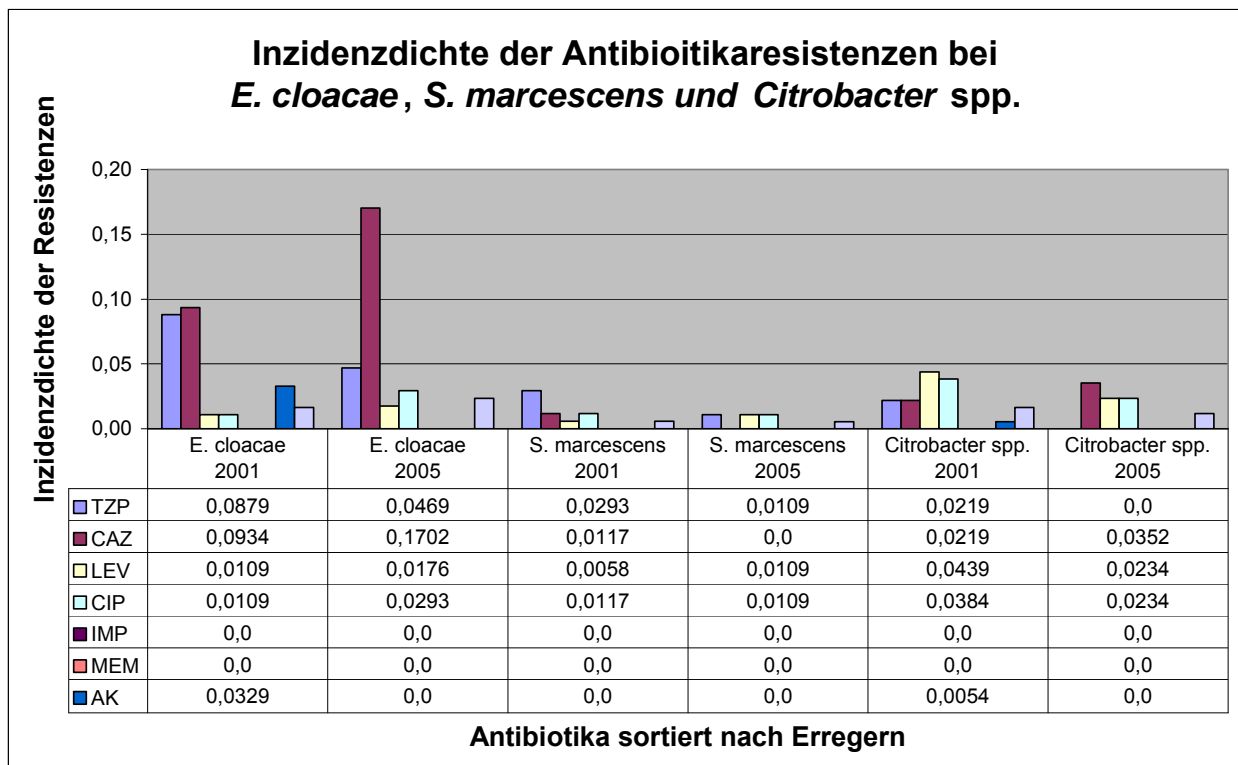
Resistenz-Inzidenzdichte von: TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Wie in dem Diagramm 15 zu sehen, kam es bei *E. cloacae* zu einer Halbierung der Inzidenzdichte der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz, bei Amikacin sank sie von 0,0329 auf 0,0, Imipenem und Meropenem blieben bei 0,0. Bei den übrigen Antibiotika kam es zu folgenden Anstiegen: die Inzidenzdichte der Ciprofloxacin-resistenten Isolate verdreifachte sich fast (0,0109 auf 0,0293), bei Ceftazidim verdoppelte sie sich (0,0934 auf 0,1702), bei Gentamicin nahm sie ebenfalls zu (0,0714 auf 0,3464).

Bei *S. marcescens* blieb die Inzidenzdichte von Gentamicin-resistenten Isolaten nahezu unverändert, Imipenem und Meropenem sowie Amikacin blieben bei 0,0. Es kam zu mehr als einer Verdoppelung der Inzidenzdichte bei der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz (von 0,0109 auf 0,0293), bei Ceftazidim nahm sie von 0,0 auf 0,0117 zu, bei Ciprofloxacin-Resistenz nahm die Inzidenzdichte von 0,109 auf 0,117 zu (siehe Diagramm 15).

Citrobacter spp. zeigten eine Abnahme der Inzidenzdichte bei Piperacillin/Tazobactam-Resistenz (0,0219 auf 0,0), bei Ciprofloxacin (von 0,0384 auf 0,0234), bei Amikacin (von 0,0054 auf 0,0), bei Gentamicin (von 0,0164 auf 0,0117). Imipenem und Meropenem blieben bei 0,0, Ceftazidim nahm um das 1,6-fache zu (0,0219 auf 0,0352) (siehe Diagramm 15).

Diagramm 15: Inzidenzdichte der Antibiotikaresistenz bei *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp. in Bonn, Vergleich 2001 und 2005 (jeweils 1. Halbjahr)



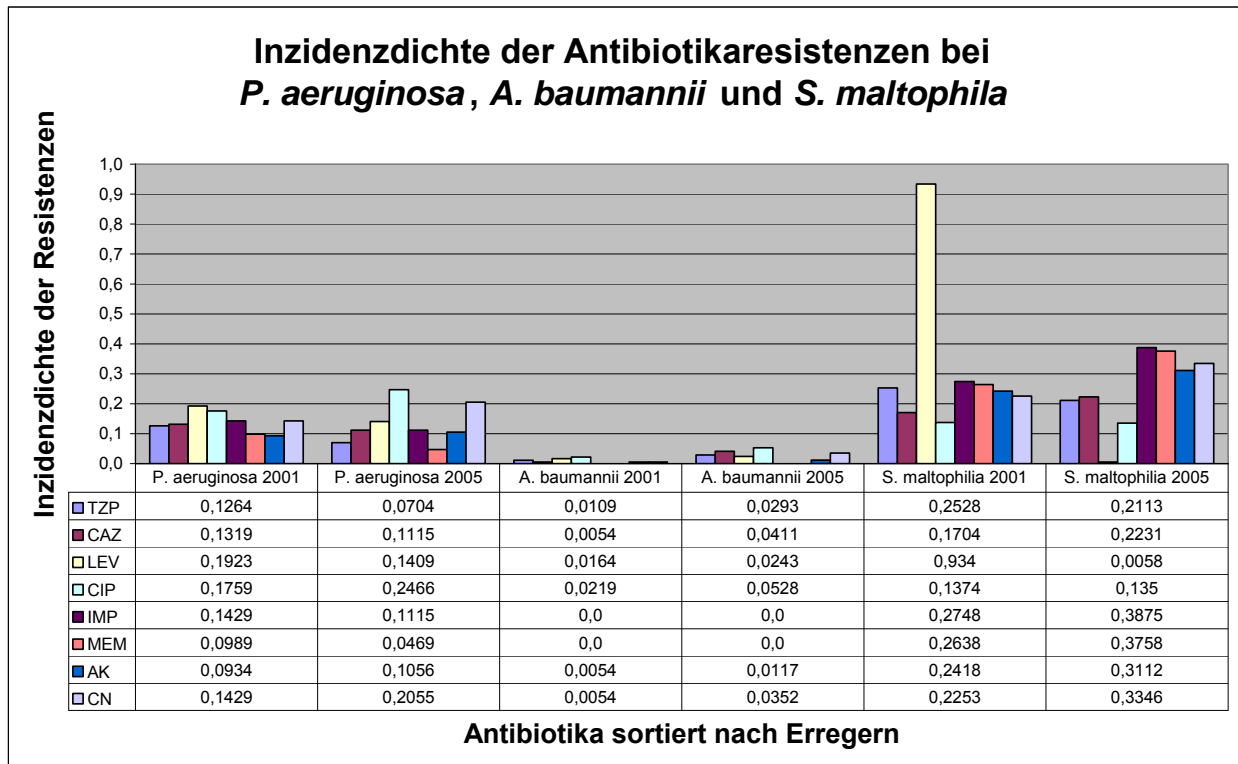
Resistenz-Inzidenzdichte von TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Bei *P. aeruginosa* (Diagramm 16) kam es bei Piperacillin/Tazobactam-resistenten Isolaten zu einer Abnahme der Inzidenzdichte (0,1264 auf 0,0704), ebenso bei Ceftazidim (0,1319 auf 0,1115), bei Imipenem (0,1429 auf 0,1115) und Meropenem (0,0989 auf 0,0469). Eine Zunahme der Inzidenzdichte zeigte sich bei Ciprofloxacin (0,1759 auf 0,2466), Gentamicin (0,1429 auf 0,2055) und Amikacin (0,0934 auf 0,1056). Die Inzidenzdichte von Imipenem und Meropenem blieb bei *A. baumannii* im Jahr 2001 und 2005 bei 0,0, zu einer Zunahme kam es bei allen anderen getesteten Antibiotika,

bei Ceftazidim ein 7,6-facher Anstieg (0,0054 auf 0,0411), bei Gentamicin ein 6,5-facher Anstieg (0,0054 auf 0,0352), bei Amikacin eine Verdoppelung (0,0054 auf 0,0117), ebenso bei Ciprofloxacin (0,0219 auf 0,0528) und Piperacillin/Tazobactam (0,0109 auf 0,0293) (Diagramm 16).

S. maltophilia zeigte eine Abnahme der Inzidenzdichte bei Piperacillin/Tazobactam (0,2528 auf 0,2113) und Ciprofloxacin (0,1374 auf 0,135) (Diagramm 16). Es kam zu einer Zunahme der Inzidenzdichte von Imipenem (0,2748 auf 0,3875), Meropenem (0,2638 auf 0,3758), Ceftazidim (0,1704 auf 0,2231), Amikacin (0,2418 auf 0,3112), Gentamicin (0,2253 auf 0,3346). Auffällig ist, dass die Inzidenzdichten bei *S. maltophilia* deutlich höher liegen als bei den anderen Erregern. Der Rückgang der Inzidenzdichte der Levofloxacin-Resistenz wird auf die verminderte Testung des Antibiotikums zurückgeführt. 2001 wurde es wie die anderen sieben Antibiotika regelmäßig mitgetestet, 2005 wesentlich seltener.

Diagramm 16: Inzidenzdichte der Resistenzen bei *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* in Bonn, Vergleich 2001 und 2005 (jeweils 1. Halbjahr)

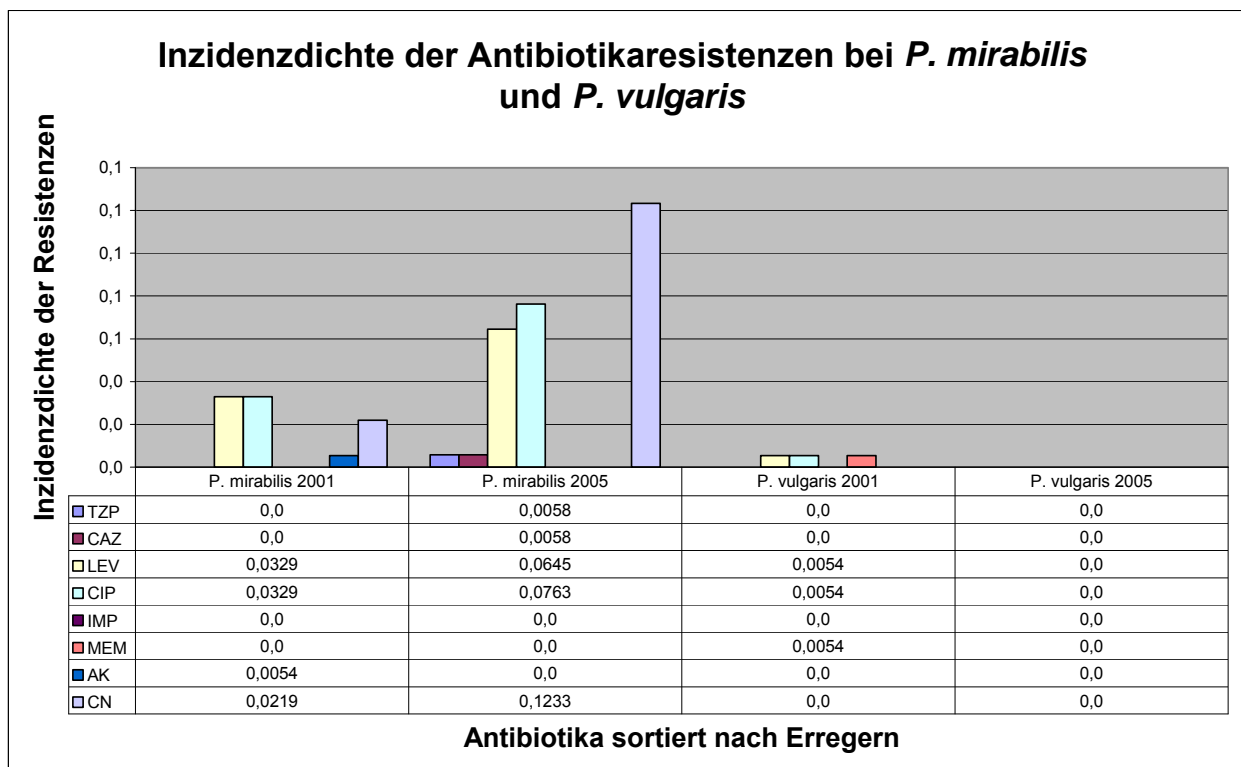


Resistenz-Inzidenzdichte von: TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

P. mirabilis zeigt eine Abnahme der Inzidenzdichte bei Amikacin-Resistenz von 0,0054 auf 0,0 (Diagramm 17). Imipenem und Meropenem blieben bei 0,0. Bei Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim kam es zu einem leichten Anstieg der Inzidenzdichte der Resistenz (von 0,0 auf 0,0058), bei Ciprofloxacin zu einer Verdoppelung (von 0,0329 auf 0,0763) und bei Gentamicin zu einer 5,6-fachen Erhöhung (von 0,0219 auf 0,1233).

Bei *P. vulgaris* gab es im Vergleich zu *P. mirabilis* eine geringere Inzidenzdichte. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Imipenem, Amikacin und Gentamicin blieben ohne Resistenznachweise, Ciprofloxacin, Meropenem sanken auf 0,0 (von 0,0054) (Diagramm 17).

Diagramm 17: Inzidenzdichte der Resistenzen bei *P. mirabilis* und *P. vulgaris* in Bonn, Vergleich 2001 und 2005 (jeweils 1. Halbjahr)



Resistenz-Inzidenzdichte von TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Auf Levofloxacin wurde weiter nicht eingegangen, da es 2005 nicht regelmäßig parallel zum Ciprofloxacin getestet wurde und sich daraus die niedrigeren Zahlen ergeben.

Vergleicht man im ersten Halbjahr 2001 Levofloxacin und Ciprofloxacin, sieht man eine weitgehende Aktivitäts-Übereinstimmung, mit Ausnahme bei *S. maltophilia*. Dies entspricht den Angaben der Literatur, wonach man äquivalente Wirksamkeit im Bereich der gramnegativen Erreger festgestellt hat (Lanzafame et al., 2005).

Tabelle 16: Inzidenzdichte der Antibiotikaresistenzen der untersuchten Erreger im 1. Halbjahr 2001 in Bonn

1. Halbjahr 2001	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMP	MEM	AK	CN
<i>E. coli</i>	0,1319	0,0164	0,3792	0,3847	0,0	0,0109	0,0494	0,1484
<i>Klebsiella spp.</i>	0,1209	0,0824	0,0769	0,0824	0,0	0,0054	0,0494	0,0714
<i>E. cloacae</i>	0,0879	0,0934	0,0109	0,0109	0,0	0,0	0,0329	0,0164
<i>S. marcescens</i>	0,0109	0,0	0,0109	0,0109	0,0	0,0	0,0	0,0054
<i>Citrobacter spp.</i>	0,0219	0,0219	0,0439	0,0384	0,0	0,0	0,0054	0,0164
<i>P. aeruginosa</i>	0,1264	0,1319	0,1923	0,1759	0,1429	0,0989	0,0934	0,1429
<i>A. baumannii</i>	0,0109	0,0054	0,0164	0,0219	0,0	0,0	0,0054	0,0054
<i>S. maltophilia</i>	0,2528	0,1704	0,934	0,1374	0,2748	0,2638	0,2418	0,2253
<i>P. mirabilis</i>	0,0	0,0	0,0329	0,0329	0,0	0,0	0,0054	0,0219
<i>P. vulgaris</i>	0,0	0,0	0,0054	0,0054	0,0	0,0054	0,0	0,0

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

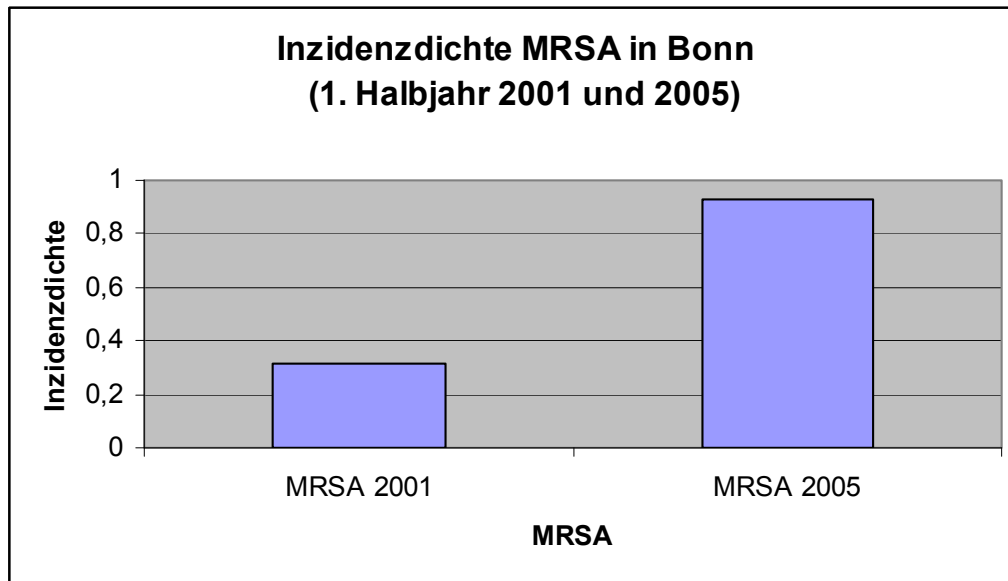
Tabelle 17: Inzidenzdichte der Antibiotikaresistenzen der untersuchten Erreger im 1. Halbjahr 2005 in Bonn

1. Halbjahr 2005	TZP	CAZ	LEV	CIP	IMI	MER	AMI	CN
<i>E. coli</i>	0,0587	0,0469	0,4873	0,8631	0,0	0,0	0,0	0,4227
<i>Klebsiella spp.</i>	0,2113	0,0293	0,2994	0,5284	0,0	0,0	0,0058	0,3464
<i>E. cloacae</i>	0,0469	0,1702	0,0176	0,0293	0,0	0,0	0,0	0,0234
<i>S. marcescens</i>	0,0293	0,0117	0,0058	0,0117	0,0	0,0	0,0	0,0058
<i>Citrobacter spp.</i>	0,0	0,0352	0,0234	0,0234	0,0	0,0	0,0	0,0117
<i>P. aeruginosa</i>	0,0704	0,1115	0,1409	0,2466	0,1115	0,0469	0,1056	0,2055
<i>A. baumannii</i>	0,0293	0,0411	0,0243	0,0528	0,0	0,0	0,0117	0,0352
<i>S. maltophilia</i>	0,2113	0,2231	0,0058	0,135	0,3875	0,3758	0,3112	0,3346
<i>P. mirabilis</i>	0,0058	0,0058	0,0645	0,0763	0,0	0,0	0,0	0,1233
<i>P. vulgaris</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, LEV: Levofloxacin, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin, CN: Gentamicin

Am Universitätsklinikum Bonn betrug im 1. Halbjahr 2001 die Inzidenzdichte von MRSA 0,3133; im 1. Halbjahr 2005 hatte die Inzidenzdichte um fast das Dreifache auf 0,9277 zugenommen (Diagramm 18).

Diagramm 18: Inzidenzdichte von MRSA (Methicillin/Oxacillin-resistenter *S. aureus*) in Bonn, Vergleich 2001 und 2005 (jeweils 1. Halbjahr)



7 Vergleich mit der Studie von 19 Berliner Krankenhäusern

7.1 Vergleich der Ergebnisse vom 1. Halbjahr 2001 in Bonn mit den Ergebnissen von 2001 in Berlin

In Berlin wurde eine Studie durchgeführt, in der man die Inzidenzdichte (Anzahl der patientenbereinigten Isolate pro Patiententage des Jahres mal 1000) bei Erregern mit besonderen Resistenzen des Mikrobiologie-Netzwerkes Berlin 2001 und 2002 verglichen hat (Höck et al., 2004). Unterschiede in den derzeit anerkannten Verfahren wurden nicht berücksichtigt. Jedes resistente Isolat ging nur einmal in die Bewertung mit ein (Höck et al., 2004). Bei der Oxacillin-Resistenz ging man davon aus, dass die Vergleichbarkeit der Daten gegeben sei, Zweifel könnte es an den Ergebnissen bei Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Amikacin und der Erfassung von ESBL-Bildung geben (Höck et al., 2004).

Vergleicht man die Inzidenzdichte vom ersten Halbjahr 2001 in Bonn mit der von 2001 in Berlin, kann man in beiden Städten sowohl Übereinstimmungen als auch Abweichungen in Bezug auf das Vorkommen von Resistenzen feststellen. Es wären in Bonn 2001 aufgrund der Vorauswahl durch das Untersuchen überwiegend Ciprofloxacin-resistenter Isolate, höhere Raten an Ciprofloxacin-resistenten Erregern zu erwarten gewesen. Diese haben sich in der Nachuntersuchung nach NCCLS/CLSI-Kriterien jedoch nicht immer bestätigt.

Am auffälligsten ist die Ciprofloxacin-Resistenz bei *E. coli*, die bei beiden Untersuchungen hoch ist, in Berlin mit 0,5 jedoch noch höher als in Bonn mit 0,33. Dafür findet man in Bonn bei *E. coli* eine wesentlich höhere Piperacillin/Tazobactam-Resistenz (0,1319 zu 0,008). In der Ceftazidim-Resistenz liegen die Berliner Daten ebenfalls mit 0,5 höher als die in Bonn mit 0,164. Die Meropenem-Resistenz ist in Bonn mit 0,0109 ausgeprägter als in Berlin mit 0,0 und die Amikacin-Resistenz liegt in Bonn ebenfalls höher (0,0494 zu 0,0) (die Zahlen sind im Überblick in Tabelle 18 und Diagramm 19 dargestellt).

Hinsichtlich der Inzidenzdichte der Klebsiellen, liegen die Bonner Daten insgesamt höher, besonders fällt wieder die Inzidenzdichte der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz mit 0,1209 zu 0,5 auf, sowie beim Ceftazidim und Ciprofloxacin 0,0824 zu 0,04, Amikacin 0,0494 zu 0,0 und Meropenem mit 0,0054 zu 0,0.

Bei *E. cloacae* liegt in Berlin die Inzidenzdichte der Ciprofloxacin-Resistenz (0,04 zu 0,0109), Imipenem- und Meropenem-Resistenz (0,002 zu 0,0) etwas höher. Die Amikacin-Resistenz ist in Bonn höher (0,0329 zu 0,0).

Bei *S. marcescens* liegt Bonn in der Inzidenzdichte der Ciprofloxacin-Resistenz höher (0,0109 zu 0,008), die Amikacin-Resistenz ist in Berlin höher (0,002 zu 0,0 in Bonn). Meropenem und Imipenem liegen übereinstimmend bei 0,0.

Bei *Citrobacter* spp. stimmen Imipenem und Meropenem auch überein (0,0), bei Amikacin (0,0054 zu 0,001) und Ciprofloxacin (0,0384 zu 0,02) weist Bonn eine höhere Inzidenzdichte auf.

Die Resultate für *P. aeruginosa* sind in Bonn, abgesehen vom Ceftazidim (0,1319 in Bonn zu 0,09 in Berlin), etwas niedriger als in Berlin. So liegt Ciprofloxacin in Berlin bei 0,26 (Bonn: 0,1759), Imipenem bei 0,27 (Bonn: 0,1429), Meropenem 0,11 (Bonn 0,0989) und Amikacin bei 0,13 (Bonn: 0,0934).

Bei *A. baumannii* lagen die Berliner Werte der Inzidenzdichte der Meropenem- und Imipenem-Resistenz mit 0,002 höher als die in Bonn (0,0), ebenso bei Ceftazidim mit 0,007 zu 0,054 in Bonn. Bei den übrigen Antibiotika zeigten sich in Bonn höhere Werte bei Piperacillin/Tazobactam (0,0109 zu 0,006), für Ciprofloxacin in Bonn mit 0,0219 zu 0,009 in Berlin und für Amikacin mit 0,0054 zu 0,003 in Berlin.

Für *S. maltophilia* ergab sich in Bonn bei den untersuchten Antibiotika eine höhere Inzidenzdichte bei Piperacillin/Tazobactam (0,2528 zu 0,009 in Berlin), Ceftazidim (0,1704 zu 0,007) und Ciprofloxacin (0,1374 zu 0,1).

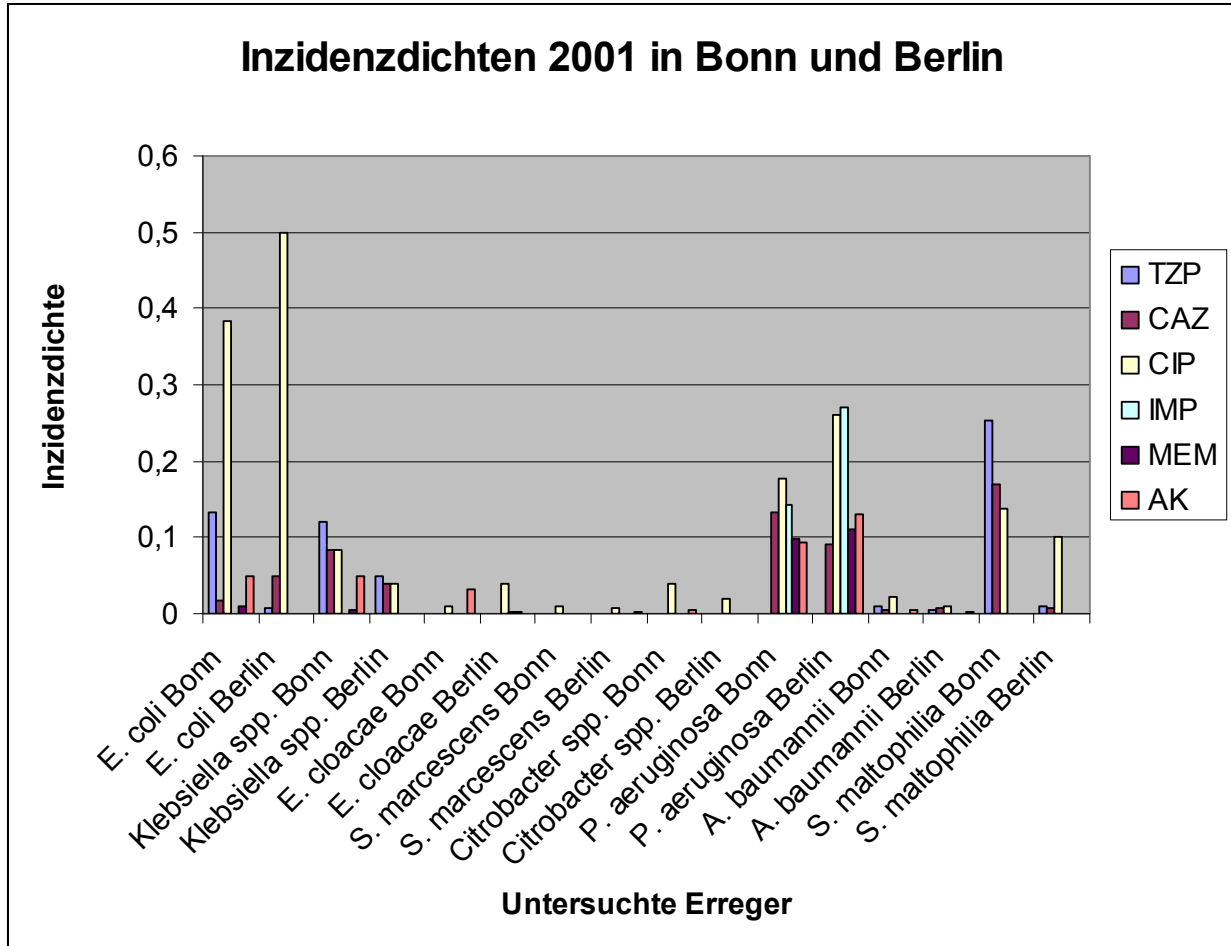
Tabelle 18: Inzidenzdichte der Resistenzen untersuchter gramnegativer Erreger,
1. Halbjahr 2001 in Bonn im Vergleich zum ganzen Jahr 2001 in Berlin
(Höck et al., 2004)

	TZP	CAZ	CIP	IMP	MEM	AK
<i>E. coli</i> Bonn	0,1319	0,0164	0,3847		0,0109	0,0494
<i>E. coli</i> Berlin	0,008	0,05	0,5		0,0	0,0
<i>Klebsiella</i> spp. Bonn	0,1209	0,0824	0,0824		0,0054	0,0494
<i>Klebsiella</i> spp. Berlin	0,05	0,04	0,04		0,0	0,0
<i>E. cloacae</i> Bonn			0,0109	0,0	0,0	0,0329
<i>E. cloacae</i> Berlin			0,04	0,002	0,002	0,0
<i>S. marcescens</i> Bonn			0,0109	0,0	0,0	0,0
<i>S. marcescens</i> Berlin			0,008	0,0	0,0	0,002
<i>Citrobacter</i> spp. Bonn			0,0384	0,0	0,0	0,0054
<i>Citrobacter</i> spp. Berlin			0,02	0,0	0,0	0,001
<i>P. aeruginosa</i> Bonn		0,1319	0,1759	0,1429	0,0989	0,0934
<i>P. aeruginosa</i> Berlin		0,09	0,26	0,27	0,11	0,13
<i>A. baumannii</i> Bonn	0,0109	0,0054	0,0219	0,0	0,0	0,0054
<i>A. baumannii</i> Berlin	0,006	0,007	0,009	0,002	0,002	0,003
<i>S. maltophilia</i> Bonn	0,2528	0,1704	0,1374			
<i>S. maltophilia</i> Berlin	0,009	0,007	0,1			

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem,

AK: Amikacin

Diagramm 19: Inzidenzdichte der Resistenzen untersuchter gramnegativer Erreger, 1. Halbjahr 2001 in Bonn im Vergleich zum ganzen Jahr 2001 in Berlin (Höck et al., 2004)



TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin

7.2 Vergleich der Ergebnisse des Jahres 2001 mit denen von 2002 bzw. 2005

Hier sei vorweggenommen, dass die Tendenzen zwar dargestellt werden, dass aber in Berlin die Folgestudie bereits im Jahr 2002 durchgeführt wurde, während in Bonn die Vergleichsdaten aus dem Jahr 2005 stammen, also drei Jahre später.

Auch in Berlin kam es von 2001 zu 2002 bei der Inzidenzdichte der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz von *E. coli* zu einem Anstieg. Bei Amikacin und Meropenem wurde wie in Bonn keine Zunahme der Inzidenzdichte festgestellt. Bei

Ciprofloxacin kam es im Gegensatz zu Bonn allerdings zu einer Abnahme (0,5 auf 0,33), ebenso bei Ceftazidim (0,05 auf 0,02) (Tabelle 19 und 20).

Klebsiella spp. blieben in Berlin ohne Erregernachweise bei Meropenem (Inzidenzdichte 0,0), und bei Amikacin (Inzidenzdichte 0,0), was eine Übereinstimmung mit dem Ergebnis in Bonn zeigt. Zu einem Rückgang der Inzidenzdichte kam es bei Ceftazidim (0,04 auf 0,02) und Ciprofloxacin (0,04 auf 0,03). In Bonn nahm die Ciprofloxacin-Resistenz (von 0,0824 auf 0,5284) zu, Piperacillin/Tazobactam nahm auch in Berlin zu (0,05 auf 0,07) (Tabelle 19 und 20).

Bei *E. cloacae* blieben Imipenem und Meropenem in Berlin bei einer Inzidenzdichte von 0,002, in Bonn bei 0,0, Amikacin blieb in Berlin bei 0,0, in Bonn sank es ebenfalls auf 0,0. Während sich die Anzahl der Ciprofloxacin-resistenten Isolate in Bonn fast verdreifachte (0,0109 auf 0,0293), sank sie in Berlin von 0,04 auf 0,03. Wobei Bonn 2005 immer noch eine etwas geringere Inzidenzdichte als Berlin 2002 aufwies (Tabelle 19 und 20).

Bei *S. marcescens* blieb die Inzidenzdichte von Imipenem und Meropenem in Berlin und Bonn ohne Erregernachweise, Amikacin blieb in Bonn bei 0, in Berlin sank es von 0,002 auf 0,001. Ciprofloxacin nahm in Berlin bei *S. marcescens* von 0,008 auf 0,003 ab, in Bonn kam es zu einer leichten Zunahme von 0,109 auf 0,117 (Tabelle 19 und 20).

Bei *Citrobacter* spp. kam es in Berlin wie in Bonn zu einer Abnahme der Inzidenzdichte bei Ciprofloxacin von 0,02 auf 0,007 (Bonn: 0,0384 auf 0,0234), bei Amikacin von 0,001 auf 0,0 (Bonn: von 0,0054 auf 0,0), Imipenem und Meropenem blieben wie in Bonn bei 0,0 (Tabelle 19 und 20).

Bei *P. aeruginosa* kam es zu einer Abnahme der Inzidenzdichte bei Ceftazidim von 0,09 auf 0,06 in Berlin (Bonn: 0,1319 auf 0,1115), bei Imipenem von 0,27 auf 0,16 (Bonn: 0,1429 auf 0,1115) und Meropenem von 0,11 auf 0,1 (0,0989 auf 0,0469). Zu einer Abnahme der Inzidenzdichte kam es bei Ciprofloxacin von 0,26 auf 0,14 (Bonn: Anstieg von 0,1759 auf 0,2466) und Amikacin sank von 0,13 auf 0,03 (in Bonn kam es zum Anstieg von 0,0934 auf 0,1056 (Tabelle 19 und 20)).

Die Inzidenzdichte von Imipenem und Meropenem blieb in Bonn bei *A. baumannii* im Jahr 2001 und 2005 bei 0,0, in Berlin nahm sie 2002 von 0,002 auf 0,004 zu. Zu einer Zunahme kam es bei allen anderen getesteten Antibiotika, bei Ceftazidim von 0,007 auf 0,01 (Bonn: von 0,0054 auf 0,0411), bei Amikacin von 0,003 auf 0,01 (Bonn: von 0,0054

auf 0,0117), ebenso bei Ciprofloxacin von 0,009 auf 0,02 (Bonn: 0,0219 auf 0,0528) und Piperacillin/Tazobactam von 0,006 auf 0,008 (Bonn: 0,0109 auf 0,0293) (Tabelle 19 und 20). *S. maltophilia* zeigte eine Zunahme der Inzidenzdichte bei Piperacillin/Tazobactam in Berlin mit 0,009 auf 0,06, in Bonn eine Abnahme von 0,2528 auf 0,2113, wobei Bonn eine wesentlich höhere Inzidenzdichte aufweist. Ciprofloxacin sank in Berlin von 0,1 auf 0,05, in Bonn von 0,1374 auf 0,135. Es kam zu einer Zunahme der Inzidenzdichte von Ceftazidim von 0,007 auf 0,03 (Bonn: 0,1704 auf 0,2231) (Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: Inzidenzdichten der Resistenzen untersuchter gramnegativer Erreger 2002 in Berlin (Höck et al., 2004)

Berlin 2002	TZP	CAZ	CIP	IMP	MEM	AK
<i>E. coli</i>	0,011	0,02	0,33		0,0	0,0
<i>Klebsiella spp.</i>	0,07	0,02	0,03		0,0	0,0
<i>E. cloacae</i>			0,03	0,002	0,002	0,0
<i>S. marcescens</i>			0,003	0,0	0,0	0,001
<i>Citrobacter spp.</i>			0,007	0,0	0,0	0,0
<i>P. aeruginosa</i>		0,06	0,14	0,16	0,1	0,03
<i>A. baumannii</i>	0,008	0,01	0,02	0,004	0,004	0,01
<i>S. maltophilia</i>	0,06	0,03	0,05			

TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin

Tabelle 20: Inzidenzdichten der Resistenzen untersuchter gramnegativer Erreger 1. Halbjahr 2005 in Bonn

Bonn 2005	TZP	CAZ	CIP	IMI	MER	AK
<i>E. coli</i>	0,0587	0,0469	0,8631	0,0	0,0	0,0
<i>Klebsiella spp.</i>	0,2113	0,0293	0,5284	0,0	0,0	0,0058
<i>E. cloacae</i>	0,0469	0,1702	0,0293	0,0	0,0	0,0
<i>S. marcescens</i>	0,0293	0,0117	0,0117	0,0	0,0	0,0
<i>Citrobacter spp.</i>	0,0	0,0352	0,0234	0,0	0,0	0,0
<i>P. aeruginosa</i>	0,0704	0,1115	0,2466	0,1115	0,0469	0,1056
<i>A. baumannii</i>	0,0293	0,0411	0,0528	0,0	0,0	0,0117
<i>S. maltophilia</i>	0,2113	0,2231	0,135	0,3875	0,3758	0,3112

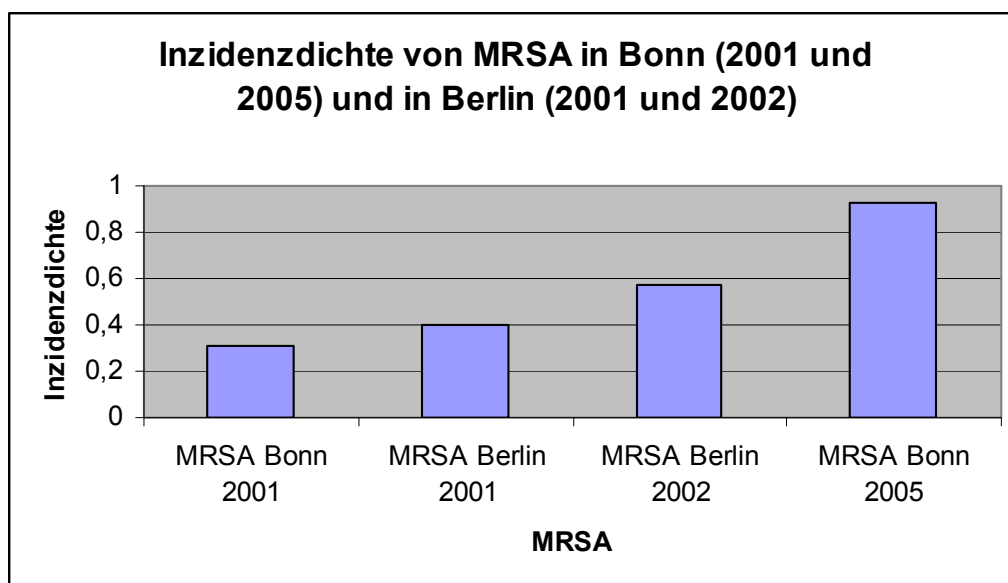
TZP: Piperacillin/Tazobactam, CAZ: Ceftazidim, CIP: Ciprofloxacin, IMP: Imipenem, MEM: Meropenem, AK: Amikacin

7.3 Ergebnisse MRSA im Vergleich zwischen Bonn und Berlin

Bei dem Methicillin-resistenten *S. aureus* wurde nur auf die Oxacillin-Resistenz eingegangen.

Wie schon besprochen, nahm in Bonn die Inzidenzdichte der MRSA vom 1. Halbjahr 2001 bis zum 1. Halbjahr 2005 von 0,3133 auf 0,9277 zu. In Berlin lag diese über der von Bonn bei 0,4 und nahm bis 2002 auf 0,57 zu (Tabelle 19).

Diagramm 20: Inzidenzdichte von MRSA (Methicillin- beziehungsweise Oxacillin-resistenter *S. aureus*) in Bonn und Berlin (Höck et al., 2004)



8 Diskussion

Wie man an den Daten ersehen kann nahm an dem Universitätsklinikum Bonn die Ciprofloxacin-Resistenz von *E. coli* von 2001 bis 2005 zu. Diesen Trend kann man in der Literatur in Bezug auf die SENTRY-Studie und die PEG-Studie nachvollziehen (Schmitz et al., 2001, Kresken et al., 2001, 2004).

Chinolone werden sowohl zur Therapie von schweren nosokomialen Infektionen, wie von Harnwegsinfektionen und zur antimikrobiellen Prophylaxe bei onkologischen Patienten eingesetzt (von Baum, 2000). Von Baum konnte bei der Untersuchung von perianalen Abstrichen von Chemotherapiepatienten bei 10,6% der Patienten, die zu 81,8% Ciprofloxacin erhalten hatten, Ciprofloxacin-resistente *E. coli*-Isolate nachweisen (von Baum, 2000). Es wurde trotz der kleinen Fallzahl daraus der Schluss gezogen, die Dauer der Gabe zur oralen Darmdekontamination bei Niedrig-Risikopatienten zu vermindern, sowie Cotrimoxazol in Kombination mit Ciprofloxacin einzusetzen.

In einer Studie in Mailand 2003 stellte man fest, dass Chinolone sowohl in vitro in einem hohen Prozentsatz gegen multiresistente gramnegative Erreger wie auch gegen ESBL-Bildner wirksam waren (Lanzafame, 2005). Wegen der in dieser Studie festgestellten guten Wirksamkeit von Fluorochinolonen gegen *Enterobacteriaceae* und Pseudomonaden, betont Lazafame wie wichtig der umsichtige Einsatz mit diesen sei.

Da sie auch im ambulanten Bereich vorwiegend unkritisch für leichtere Infektionen eingesetzt werden, könnte man auch hier versuchen durch einen restriktiveren Einsatz von Chinolonen gegen die Resistenzbildung zu wirken. In Berlin ging die Inzidenzdichte der Ciprofloxacin-Resistenz bei *E. coli* von 2001 zu 2002 zurück. Die Inzidenzdichte der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz nahm in Bonn zu, dies fand man bei der PEG-Studie nicht, in Berlin von 2001 zu 2002 schon.

Bei *Klebsiella* spp. fällt ebenfalls der Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz und Piperacillin/Tazobactam-Resistenz auf, was mit den Daten der PEG- und der SENTRY-Studie übereinstimmt (Kresken et al., 2001, 2004, Schmitz et al., 2001). In Berlin lagen die Inzidenzdichten von Antibiotikaresistenzen bei *Klebsiella* spp. insgesamt niedriger als in Bonn.

Bei *E. cloacae*, *S. marcescens* und *Citrobacter* spp. fiel im Gegensatz zu den PEG-Daten eine Abnahme der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz auf. Die Ceftazidim-Resistenz nahm bei *E. cloacae* und *Citrobacter* spp. zu. Auch hier stellt sich kein großer

Unterschied zu festgestellten Tendenzen in den PEG-Daten dar (Kresken et al., 2001, 2004). Die Gentamicin-Resistenz nahm in Bonn bei *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *E. cloacae* ebenfalls zu.

Bei *P. aeruginosa* kam es sowohl in Bonn wie in Berlin zu einer Abnahme der Inzidenzdichte bei der Resistenz gegen Ceftazidim wie auch Imipenem, Meropenem und Piperacillin /Tazobactam, was als eine positive Tendenz zu werten ist.

Bei *P. mirabilis* fiel ein Anstieg der Inzidenzdichte für Ciprofloxacin-Resistenz auf, was sich auch gut mit den PEG-Daten vereinbaren lässt (Kresken et al., 2001, 2004).

Bei *S. maltophilia* zeigte sich bei den Bonner Resultaten zwar eine Abnahme in der Piperacillin/Tazobactam-Resistenz-Inzidenzdichte, aber 2001 lagen die Bonner Daten deutlich über den Werten der Berliner Studie (Höck et al., 2004).

Bei *A. baumannii* zeigten sich in Bonn keine Resistenzen gegen Imipenem/Meropenem. Zu einer Verdopplung der Inzidenzdichte kam es bei allen anderen getesteten Antibiotika.

Insgesamt könnte man daraus schließen, dass Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin in Bonn häufig eingesetzt werden (was von Herrn PD Dr. med G. Marklein durch die Verbrauchsanalyse mit Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam-Kombinationen bei der empirischen Therapie der schweren Allgemeininfektion im diagnostisch leeren Intervall bestätigt wird).

Dies zeigt, dass es durchaus sinnvoll ist, die Resistenzen bestimmter Erreger auszuzeichnen und anhand der Ergebnisse den behandelnden Ärzten, das Zusammenspiel von Antibiotikagabe und dem Auftreten von Resistenzen zu verdeutlichen.

Auffällig ist der generelle Anstieg der MRSA-Inzidenzdichte (auch in Berlin). Mit der Verdopplung der Inzidenzdichte von MRSA entspricht die Entwicklung in Bonn dem allgemeinen Trend in Deutschland (von circa 8% 1995 auf 20% 2001)(Witte et al., 2006). MRSA spielt als häufigster und prozentual weiter ansteigender Erreger die größte Rolle unter den multiresistenten Mikroorganismen (Höck et al., 2004).

Witte et al., (2006) empfehlen als grundlegende Strategien zur Verhinderung der Weiterverbreitung von MRSA zum einen die Identifizierung, Erfassung und Bewertung von MRSA (Screening und Surveillance nach § 23 Absatz 1 IfSG), die strikte Umsetzung von geeigneten Hygienemaßnahmen wie (Kohorten-) Isolierung, besonders die

Händedesinfektion, Sanierung von MRSA-Trägern, sowie den kontrollierten Einsatz von Antibiotika um den Selektionsdruck zur Verbreitung von MRSA zu vermeiden. Es wird daraufhin gewiesen, dass der § 23 IfSG die Einrichtungen in die Lage versetzt, Cluster von MRSA zu erkennen, eine hausinterne Resistenzentwicklung und den Kolonisationsdruck zu beurteilen, sowie Risikobereiche festzustellen und das Personal und die Verwaltung für die Problematik empfänglich zu machen (Witte et al., 2006). Ein gehäuftes Auftreten von MRSA-Nachweisen (Ausbruch) ist dem Gesundheitsamt zu melden (Witte et al, 2006).

Mehr als 90% der MRSA sind resistent gegen Fluorochinolone, diese gelten als Risikofaktor für den Erwerb von MRSA, ebenso wurde eine Korrelation mit dem Gebrauch von Imipenem festgestellt (Witte et al., 2006).

Ein Screening von Risikopatienten wird befürwortet. Als Risikogruppen gelten Patienten mit bekannter MRSA-Infektion oder Kolonisation in der Anamnese, sowie bei Verlegung oder Aufnahme aus Bereichen mit bekannten oder endemischen MRSA-Vorkommen (zum Beispiel: Brandverletzententren, Dialyseeinrichtungen, Pflegeheimen (Peters et al, 1999)).

Ähnliche Hygienemaßnahmen sind bei Patienten mit dem Nachweis ESBL-positiver Erreger zu veranlassen, wobei es dazu noch keine eindeutigen Empfehlungen gibt.

Wagenvoort et al. (2002) fordern ähnliche Maßnahmen wie bei MRSA-Nachweisen für das Auftreten von epidemischen multi- bis panresistenten *Acinetobacter*-Stämmen.

Auch die zu Anfangs erwähnte SARI-Studie, die zu einer Analyse der Resistenzstatik und dem Antibiotikaverbrauch führt, zeigt wie sinnvoll es ist, diese Daten zusammen zu analysieren, um Möglichkeiten zu finden den Selektionsdruck zu vermindern (Witte et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde der Antibiotikaverbrauch des Universitätsklinikum Bonn nicht miterfasst, aber um der Resistenzbildung entgegen zu wirken, insbesondere im Hinblick auf die Zunahme der Inzidenzdichte der Ciprofloxacin-Piperacillin/Tazobactam-, Gentamicin-Resistenz und des MRSA, wäre es interessant und unbedingt notwendig, diese Analysen in der Zukunft mit einzubeziehen.

Man kann sehen, dass durch die Erfassung bestimmter Antibiotikaresistenzen von Erregern eine gewisse Kontrolle und Vergleichbarkeit gegeben wird. Natürlich gibt es Unterschiede, ob von Klinikseite Material von Patienten untersucht wird, ob alle Erreger auf ihre Antibiotikaresistenz getestet werden und mit welchen Methoden man im

jeweiligen Labor die Ergebnisse erzielt. Sicher wird man höhere Inzidenzdichten finden, je mehr man untersucht und je nachdem welches Patientengut man hat. Aber das Ziel des § 23 Abs. 1 IfSG, das Erkennen vom Auftreten auffällig hoher Resistenzraten und von Clustern zu gewährleisten, wird doch zu einem gewissen Grad gegeben. Wobei es dann natürlich von der Umsetzung in Klinik abhängt, in wieweit die Stationsärztinnen und -ärzte oder Hygienebeauftragten Ärztinnen und Ärzte die Erreger bewerten, nosokomiale Ausbrüche erkannt werden und Hygienemaßnahmen tatsächlich umgesetzt werden.

Wünschenswert wäre es, die Daten mit denen anderer Häuser zu vergleichen, was jedoch durch das momentane System nicht gegeben ist. Man könnte dies aber anhand der Berechnung der Inzidenzdichte, wie dargestellt, unabhängig von den örtlichen Nachweisverfahren, umsetzen.

Allerdings stellen auch die gebräuchlichen diagnostischen Nachweisverfahren ein Problem dar, da sie schon allein von den verwendeten MHK-Werten und Breakpoints her stark variieren und so wird ein Vergleich unter den verschiedenen Ländern erschwert oder unmöglich gemacht. Ebenso können die empfohlenen Dosierungen der Antibiotika von Land zu Land unterschiedlich sein.

So gibt es in Deutschland die Testdurchführung und Bewertung nach DIN (Deutsches Institut für Normung), wobei einige Laboratorien - um eine internationale Vergleichbarkeit zu ermöglichen - nach CLSI (ehemals NCCLS) arbeiten. In den übrigen Ländern Europas gibt es in Großbritannien die Richtlinien der BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy), in Frankreich des CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), in den Niederlanden CRG (Commissie Richtlijnen Gevoegligheidsbepalingen), in Norwegen nach NWGA (Norwegian Working Group on Antimicrobials) und in Schweden nach SRGA (Swedish Reference Group of Antibiotics). Die Folge ist, dass jedes Land seine eigenen Breakpoints hat.

Man sieht in der Studie in Bonn, dass nicht alle im Labor als Ciprofloxacin-resistent getesteten gramnegativen Erreger sich bei der Nachuntersuchung nach NCCLS- (jetzt CLSI-) Kriterien auch bestätigt haben.

Zur Zeit versucht man deshalb in EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für Europa unter Berücksichtigung von wissenschaftlichen Veröffentlichungen, unter anderen den genannten „Breakpoint“-Komitees (siehe

oben), Referenzlaboratorien, der Pharmazeutischen Industrie und Surveillance-Vereinigungen (EARSS, SENTRY, Alexander Project) einheitliche Werte zu finden und festzulegen (Kahlmeter et al., 2006), sowohl für die Unterscheidung zwischen epidemiologischen Auftreten von Resistenz und der Vergleichbarkeitsherstellung der Daten als auch für die klinische Anwendung von Antibiotika.

Man unterscheidet dabei zwischen so genannten Wildtypen und Nicht-Wildtypen. Wildtypen sind Erreger ohne erworbene oder mutierte Resistenzmechanismen. Ein Mikroorganismus wird als Wildtyp eingestuft, wenn er einem bestimmten Wert (epidemiologischer „cut-off“-Wert) in einem bestimmten phänotypischen Test erreicht. Er kann in der Klinik auf antimikrobielle Behandlung ansprechen oder auch nicht (klinischer „Breakpoint“). Dagegen sind Nicht-Wildtypen definiert mit der Anwesenheit einer erworbenen oder durch Mutationen entstandenen Resistenz. Auch sie können durch einen „cut-off“-Wert erkannt und eingestuft werden und können klinisch auf Antibiotika ansprechen oder auch nicht (Kahlmeter et al., 2003).

Zum Beispiel gab es für *E. coli* bei Cefotaxim in den verschiedenen Ländern folgende zum Teil sehr verschiedene Grenzwerte für die MHK (siehe Tabelle 21, Hoc, 2005, EUCAST).

Tabelle 21, verschiedene Breakpoints für Cefotaxim bei *E. coli* (Hoc, 2005, EUCAST-Homepage)

<i>E. coli</i>: Cefotaxim in	≤sensibel (mg/L)	>resistent (mg/L)	Resistenz in Prozent (%)
BSAC (Großbritannien)	2	2	1,8
CA-SFM (Frankreich)	4	32	0,6
CRG (Niederlande)	4	8	0,9
DIN (Deutschland)	2	8	1,1
NCCLS (jetzt: CLSI) (USA)	8	32	0,6
NWGA (Norwegen)	1	2	1,8
SRGA (Schweden)	0,5	1	2,6
EUCAST (2006)	1	2	

Auch für Ciprofloxacin hat jedes Land Breakpoints für *Enterobacteriaceae* festgelegt (Kahlmeter et al., 2003).

Tabelle 22, verschiedene Breakpoints für Ciprofloxacin (Kahlmeter et al., 2003, EUCAST-Homepage)

<i>Enterobacteriaceae</i> Ciprofloxacin	sensibel	resistent
BSAC (Großbritannien)	≤1	≥2
CA-SFM (Frankreich)	≤1	≥2
CRG (Niederlande)	≤1	≥2
DIN (Deutschland)	≤1	≥4
NCCLS (USA)	≤1	≥4
NWGA (Norwegen)	≤0,12	≥4
SRGA (Schweden)	≤0,12	≥2
EUCAST (2006)	≤0,5	≥1

EUCAST hat 2006 folgende Werte z.B. für *Enterobacteriaceae* festgelegt: Ciprofloxacin: 0,5/1, sowie für Cefotaxim 1/2. Die Breakpoints für die Cephalosporine wurden so gewählt, dass die meisten ESBL-Bildner entdeckt werden können.

(EUCAST Homepage: Fluoroquinolones-EUCAST clinical MIC breakpoints, 2006-06-20 (v 2.2), Cephalosporines-EUCAST clinical MIC breakpoints, 2006-03-31 (v 2.2), siehe Tabelle 21 und 22).

Es wäre eine Möglichkeit mit diesen einheitlichen Werten mikrobiologische Laboranalysen und Bewertungen durchzuführen und dadurch eine Europaweite Vergleichbarkeit der Daten und Resistenzentwicklungen zu ermöglichen. Da EUCAST auch mit dem CLSI zusammenarbeitet, werden vielleicht auch hier vergleichbare Ergebnisse zustande kommen, vorausgesetzt, dass sich die Laboratorien daran beteiligen und nach diesen Vorgaben und Breakpoints arbeiten.

Ein weiterer Schwachpunkt des § 23 Abs. 1 IfSG ist die mangelnde Erfassung von Resistenzphänomenen wie ESBL-Bildung. Auch müsste geklärt werden, ob aus den oben erwähnten Hygienemaßnahmen eine Unterscheidung zwischen AmpC und ESBL erforderlich wäre (Höck et al., 2004).

Insgesamt sieht man anhand dieser Studie, dass die Einführung des § 23 Abs.1 IfSG, auch wenn es noch Verbesserungsmöglichkeiten gäbe, nicht nur zur Kontrolle der Erregerresistenzen im einzelnen Haus geeignet ist, sondern - bei entsprechenden Vorgaben und Richtlinien - sich auch die Möglichkeit zum deutschlandweiten Vergleich der Daten bieten würde.

9 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden im Universitätsklinikum Bonn die Resistenzen der im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes § 23 Abs. 1 benannten gramnegativen Erreger sowie von MRSA aus dem ersten Halbjahr 2001 und dem ersten Halbjahr 2005 vergleichend untersucht. Mit Hilfe folgender Formel wurde die Inzidenzdichte ermittelt:

$$\text{Inzidenzdichte} = \frac{\sum \text{Antibiotikaresistenz}^*}{\sum \text{Patiententage}} \times 1000$$

*Die Summe Antibiotikaresistenz bezieht sich z.B. auf die Summe der Ciprofloxacin-resistenten *E. coli*.

Um einen Vergleich mit anderen Daten zu bekommen, wurden die Inzidenzdichten einzelner Erreger denen einer Berliner Studie aus den Jahren 2001 und 2002 gegenübergestellt und in Relation gesetzt zu Berichten über deutsche, europäische und weltweite Tendenzen der Resistenzentwicklung. Es fanden sich Übereinstimmungen und Abweichungen, die auf Unterschiede im Antibiotikaregime, Patientengut und Untersuchungsmaterial sowie die Methodik der Identifizierung und Resistenzbestimmung zurückgeführt werden können. Auffällig ist in Bonn die Zunahme der Ciprofloxacin-Resistenz - besonders bei *E. coli* und *Klebsiella* spp. - sowie die Zunahme der Inzidenzdichte von MRSA. In Berlin fand man von 2001 zu 2002 eine Abnahme der Inzidenzdichte Ciprofloxacin-resistenter *E. coli*, die dort aber 2001 größer war als in Bonn.

Der aus den Daten vermutete Anstieg der Inzidenzdichte der Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam (besonders bei *E. coli* und *Klebsiella* spp.) in Bonn lässt sich durch deren vermehrten Einsatz anhand der Beobachtungen aus der Antibiotika-Verbrauchsanalyse bestätigen. Hiermit zeigt sich, dass durch die Dokumentation von Erregerresistenzen im Einzelfall die Zusammenhänge zwischen Antibiotikatherapie und Resistenzentwicklung anschaulich gemacht werden können.

Die Zunahme der MRSA-Inzidenzdichte in Bonn 2001/05 wie in Berlin 2001/02 bestätigt den allgemeinen Trend für MRSA in Deutschland (PEG-Daten: 20,7% in 2001 und 22,6% in 2004) trotz bekannter Schwankungen zwischen verschiedenen Erfassungen.

Anhand der Inzidenzdichte lassen sich also Resistenzdaten nach § 23 Abs.1 IfSG zur Kontrolle und zum Vergleich innerhalb eines Krankenhauses sowie zwischen verschiedenen Einrichtungen heranziehen, vorausgesetzt, es kommt ein einheitliches

Verfahren der mikrobiologischen Resistenzermittlung und -bewertung zur Anwendung.
Zu diesem Zweck kooperiert derzeit auf europäischer Ebene EUCAST mit CLSI (USA).

10 Literaturverzeichnis

1. Albert-Braun S, Wichelhaus TA. Nachweis von zwei Carbapenemresistenten *Enterobacteriaceae*-Isolaten in einem deutschen Krankenhaus. *Chemoth J* 2006; 15:13-16
2. Al-Jasser AM. Case Report: *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microb* 2006; 5:23:1-3
3. Anonymus. Surveillance nosokomialer Infektionen sowie Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen § 6 Abs. 3 und § 23 Abs. 1 und 2 in Verbindung mit § 4 Abs. 2 Nr. 2 b IfSG. Rechtliche Voraussetzungen und Umsetzungsempfehlungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2000; 43:887-890
4. Bales S, Schnitzler N. Neues Infektionsschutzgesetz: Melde- und Aufzeichnungspflicht für Krankheiten und Krankheitserreger. *Dt Ärztebl* 2000; 51-52:2621-2626
5. Burgess DS, Hall RG II. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of Extended-spectrum betalactamase und non ESBL-producing *Klebsiellae pneumoniae*. *Diag Micro and Infect Dis* 2004; 49:41-46
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Funktional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrob Agents Chemoth* 1995; 39:1211-1233
7. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect* 2004; 57:112-118
8. Chambers HF. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-182
9. EUCAST. 2006. Fluorochinolones-EUCAST clinical MIC breakpoints 2006-06-20 (v 2.2). <http://www.srga.eucast.wt.MICTAB/MIC.cephalosporines.html> (22.06.2007)
10. EUCAST. 2006. Cephalosporines-EUCAST clinical MIC breakpoints 2006-03-31 (v 2.2). <http://www.srga.eucast.wt.MICTAB/MIC.chinolones.html> (22.06.2007)
11. Eveillard M, Eb F, Trameir B, Schmit JL, Lescure F-X, Biendo M, Canarelli B, Daoudi F, Laurans G, Rousseau F, Thomas D. Evaluation of the contribution of isolation

- precautions in prevention and control of multi-resistant bacteria in a teaching hospital. *J Hosp Infect* 2001; 47:116-124
12. Felten A, Grandy B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three Techniques for detection of Low-Level Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a Disk Diffusion Method with Cefoxitin and Monolactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-Screen Latex Agglutination Test. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2766-2771
 13. Fluckinger U, Widmer AF. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Chemoth* 1999; 45:121-134
 14. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J , the SENTRY Participants Group. Antimicrobial Susceptibility and Frequency of Occurrence of Clinical Blood Isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30:454-460
 15. Geffers C, Zuschneid I, Sohr D, Rüden H, Gastmeier P. Erreger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen: Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) aus 274 Intensivstationen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:15-19
 16. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2005
 17. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and Clinical Outcomes of patients with Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1128-1133
 18. Heinzl S. Kampf gegen *Pseudomonas aeruginosa* - wer gewinnt? *Chemoth J* 1999; 8; Beilage Nr. 6:1-7
 19. Hoc S. Antibiotika-Therapie: Neubewertung der Beta-Laktam-Inhibitoren. *Dt Ärztebl* 2005; 102:1304
 20. Höck MRI, Swidsinski S, Eberspächer B, Schuster L, Küchle R, Grubel C, Futh U, Michalski L, Kegel M, Seefeld B, Zill E, Zuschneid R, Schiller R, Vogt K, Stetzelberg H, Hammer B, Wilbrandt B, Weist K, Wagner J. Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen, Teil II Erfassung und Bewertung gem. § 23 Abs. 1 IfSG in einem regionalen Netzwerk. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47:363-368
 21. Hof H, Dörries R, Bob A, Bob K. *Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005

22. Hoffmann H, Stürenberg E, Heesemann J, Roggenkamp A. Prevalence of extended-spectrum β -Lactamases in isolates of the *Enterobacter cloacae* complex from German hospitals. Clin Microbiol Infect 2006; 12:322-330
23. Johnson JK, Khoie T, Shurland S, Kreisel K, Stine CO, Roghmann M-C, Skin and Soft Tissue Infections caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Clone. Emerg Infect Dis 2007; 13:1195-1200
24. Kahlmeter G, Brown DFJ., Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Odenhol I, Rodloff A, Steinbakk M, Soriano F, Stetsiouk O. European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect 2006; 12:501-503
25. Kahlmeter G, Brown DFJ., Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Österlund A, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M, Urbaskova P, Vatapoulos A. European harmonisation of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. JAC 2003; 52:145-148
26. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G. Medizinische Mikrobiologie. München, Jena: Urban Fischer Verlag, 2001
27. Kola A, Gastmeier P. Extended spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-vermittelte Antibiotikaresistenz bei gramnegativen Erregern. Was ist in der Intensivmedizin zu beachten? Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38:573-576
28. Kresken M, Hafner D und die Studiengruppe bakterielle Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. Chemoth J 2000; 9:51-86
29. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelshaus TA. PEG-Resistenzstudie 2001. PEG-Homepage. http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm (02.09.2007)
30. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelshaus TA. PEG-Resistenzstudie 2004. PEG-Homepage. http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm (02.09.2007)
31. Kresken M, Hafner D. Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. Chemoth J 1996; 5:225-230
32. Lanzafame A, Bonfiglio G, Santini L, Mattina R. In vitro Activity of Levofloxacin against recent Gram-Negative Nosocomial Pathogens. Chemoth 2005; 51:44-50

33. Lenz W, Blümel N, Bierbaum G, Herding-Sotzeck B, Shah PM. Resistenzentwicklung bei *S. aureus* und Typenwechsel bei MRSA-Stämmen. *Chemoth J* 2001; 10:174-180
34. Li X-Z, Zhang L, Poole K. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:433-436
35. Lidsky K, Hoyen C, Salvator A, Rice LB, Toltzis P. Antibiotic-resistant gram-negative organisms in pediatric chronic-care facilities. *Clin Infect Dis* 2002; 34:760-766
36. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34:634-640
37. Livermore DM. β -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-584
38. Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, Perilli M, Stefani S, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo A. Trends in Production of Extended-Spectrum Beta-Lactamases among Enterobacteria of Medical Interest: Report of the Second Italian Nationwide Survey. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1659-1664
39. Marra AR, Wey SB, Castelo A, Gales AC, Cal RGR, do Carmo Filho JR, Edmond MB, Pereira CAP. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum Beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis* 2006, 6:24; <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-6-24.pdf> (11.09.2007)
40. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Gastmeier P, Rüden H, Daschner FD. SARI: Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004; 47:345-351
41. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, Friedrich A, Taglietti F, Santilli S, Martino P. Bacteriemia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31:705-711
42. O'Connell NH, Humphreys H. Intensive care unit design and environmental factors in the acquisition of infection. *J Hosp Infect* 2000; 45:255-262
43. Paterson DL, Wen-Chien K, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goosens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugmann KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM,

- McCormack JG, Yu VL. Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia; Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases. Clin Infect Dis 2003; 39:31-37
44. Peters G, Becker K, Kipp F, Heuck D, Nassauer A, Unger G, Witte W. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 1999; 42:954-958
45. Pimentel JD, Low J, Styles K, Harris OC, Hughes A, Athan E. Control of an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward. J Hosp Infect 2005; 59:249-253
46. Podshun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenic Factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11:589-603
47. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial Antibiotic Resistance in Multiple Gram-Negative Species: Experience at One Hospital with Squeezing the Resistance Balloon at Multiple Sites. Clin Infect Dis 2002; 34:499-503
48. Romero L, López L, Roderíguez-Baño J, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β -lactamases. Clin Microbiol Infect 2005; 11:625-631
49. Safdar N, Maki DG. The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative Bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. Ann Intern Med 2002; 136:834-844
50. Schmitz FJ, Fluit AC, Verhoef J. Multi- und Kreuzresistenz von bakteriellen Krankheitserregern in Europa. Mikrobiologie 2001; 11:89-93
51. Segatore B, Setacci D, Perilli M, Franchino L, Franceschini N, Agnifili A, Rossolini GM, Amicosante G. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* producing complex β -lactamase patterns including extended-spectrum enzymes. Intern J Antimicrob Agents 2004; 23:480-486

52. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechouttee M. Distribution of *Acinetobacter* species on Human Skin: Comparison of Phenotypic and Genotypic Identification Methods. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2819-2825
53. Sękowska A, Janicka G, Klyszejko C, Wojda M, Wróblewski M, Szymanskiwicz M. Resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum Beta-lactamase) type enzymes to selected non-Beta-lactam antibiotica. *Med Sci Monit* 2002; 8:100-104
54. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 2004; 57:1-7
55. Siegrist HH. *Acinetobacter* spp.: Nosokomiale Infektionen, Epidemiologie und Antibiotikaresistenz. *Swiss-NOSO* 2000; 7:6-7
56. Stille W, Brodt HR, Groll AH, Just-Nübling G. Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. Stuttgart: SchattauerGmbH, 2006
57. Stock I, Machka K, Wiedemann B. Resistenzsituation aerober und fakultativ anaerober klinischer Bakterienisolate. *Chemoth J* 2001; 10:1-19
58. Theuretzbacher U. Beta-Laktamasen und Beta-Laktamasen-Inhibitoren. *Chemoth J* 2004; 13:206-217
59. Trautmann M, Grusa E, Reichl H, Lepper PM. Empfindlichkeitsverhalten von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim und Imipenem. *Chemoth J* 2001; 10:99-104
60. Turner PJ, Greenhalgh JM and the MYSTIC Study Group (Europe). The activity of Meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Mikrobiol Infect* 2003; 9:563-567
61. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquera F, Canton R. Antimicrobial susceptibility of unique *Stenotrophomonas maltophilia* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1581-1584
62. Van Looveren M, Goossens H and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:684-704
63. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, Beciero A, Perez A, Molina F, Moure R, Villanueva R, Bou G. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrobial Chemoth* 2005; 55:379-382

64. Von Baum H, Franz U, Geiss HK. Prevalence of Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* in Hematologic-Onkologic Patients. *Infection* 2000; 28:278-281
65. Wagenvoort JHT, De Brauwier EIGB, Klaasen CHW, Krings AWH, Van der Linden CJ, Toenbreker HJM, Voss A. Kontrolle des epidemischen Auftretens eines multiresistenten *Acinetobacter baumannii*-Stamms. *Hyg Med* 2006; 3:94-102
66. Wagenvoort JHT, De Brauwier EIGB, Toenbreker HJM, Van der Linden CJ. Epidemic *Acinetobacter baumannii* Strain with MRSA-Like Behaviour carried by healthcare Staff. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:326-327
67. Wernitz M, Swidsinski S, Veit S, Weist K. Screening bei Risikopatienten in einem Berliner Krankenhaus. *Epid Buil* 2003; 19:148-149
68. Westphal K, Wiegand I, Pfeil E, Krüpe H, Kremer M, Wiedemann B. Nicht nur ESBL-produzierende *E.-coli*-Stämme bereiten therapeutische Probleme - ein Fallbericht. *Chemoth J* 2000; 9:153-154
69. Wiegand I. Molekulare und biochemische Grundlagen der Beta-Lactam-Resistenz durch Beta-Lactamasen. *Chemoth J* 2003; 12:151-167
70. Winkler MA, Cockerill FR, Craig WA, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hecht DW, Hindler JF, Low DE, Sheehan DJ, Tenover FC, Turnridge JD, Weinstein MP, Zimmer BL, Ferraro MJ, Swenson JM. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. *CLSI (former NCCLS)* 2007; 27, Nr 1:1-182
71. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum Beta-Lactamase Phenotype and Characterisation of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001; 32:94-103
72. Witte W, Mielke M, Ammon A, Nassauer A, Wischnewski N. Fachtagung der AG Nosokomialer Infektionen am RKI zur Intensivierung der Umsetzung von Präventionsstrategien bei MRSA. *Chemoth J* 2006; 15:1-7
73. Witte W, Mielke M. β -Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2003; 46:881-890
74. Witte W, Stromberger B, Klare I, Werner G. Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen, Teil I:

Diagnostik und Typisierung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch
Gesundheitsschutz 2004; 47:352-362

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Privatdozenten Dr. med. G. Marklein dafür, dass er mir das Thema für meine Dissertationsarbeit gegeben hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem bedanke ich mich bei dem inzwischen im Ruhestand gegangenen, ehemaligen Institutsleiter Herrn Professor Dr. med. K. P. Schaal, dass er es mir ermöglicht hat, die Arbeit in dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie durchzuführen, bei Herrn A. Flender, dafür dass er mir so zügig und unkompliziert die Daten über die Patiententage zur Verfügung gestellt hat, sowie bei Herrn Privatdozenten Dr. med. E. Molitor dafür, dass er mir die Daten für das erste Halbjahr 2005 überlassen hat.

Bei den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes bedanke ich mich für ihre Mithilfe, besonders bei Frau U. Klanke.

Ganz besonderer Dank geht an alle, die mich in der Zeit des Zusammenschreibens unterstützt und motiviert haben.