

# Diplomarbeit

## **Antibiotikaresistenz von *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* – eine retrospektive Datenanalyse von 1998 bis 2013**

eingereicht von

**Judith Christine Julie Holzer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Medizin**

(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Andrea Grisold**

**Priv.Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Alexandra Badura**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.05.2016

Judith Christine Julie Holzer eh.

## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit sehr herzlich bei meinen Betreuerinnen Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andrea Grisold und Priv.Doiz. Dr.rer.nat. Alexandra Badura für die intensive Betreuung, ihren stetigen Rat und für die vielen Male Korrekturlesen bedanken.

Auch gilt mein Dank Gudrun, für ihren Statistik Crash Kurs und Manuel für seine kleine Programmierhilfe, die mir sehr viel Arbeitszeit erspart haben.

Ein ganz besonderer Dank geht jedoch an meine Familie und an die Freunde, die mir in meiner Uni-Zeit besonders ans Herz gewachsen sind. Ben – durch dick und dünn – danke dafür, dass du mir jederzeit zur Seite gestanden bist und dass wir das KPJ gemeinsam absolviert haben. Das war und wird für mich eine der schönsten Zeiten bleiben. Kathi, danke für deinen stetigen Rat, eine bessere Freundin kann man sich nicht wünschen. Martina – danke, dass du mich einfach so mal nach Eisenerz mitgenommen hast – du hast mir wunderschöne gemeinsame Erinnerungen beschert. Tom – ich hoffe, dass ich deine Rettungsanekdoten und dein umfangreiches Anästhesiewissen nie vermissen muss. Paz und André – danke für lustige Zeiten (vor allem im 5. Studienjahr). Zu guter Letzt Meri und Daniel – die guten alten Freunde, die man nicht aus den Augen verloren hat und hoffentlich auch nie verlieren wird.

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Untersuchung war die Analyse der Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* in Südost-Österreich von 1998 bis 2013. Es wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen Resistenzmustern der Bakterienisolate und patientInnenbezogenen Daten, wie Alter, Geschlecht, Einsender und Herkunft des Materials herzustellen.

**Material und Methoden:** Eingeschlossen wurden *Enterobacter spp.*-, *Klebsiella spp.*- und *P. aeruginosa*-Isolate, die im Zeitraum von 1998 bis 2013 im Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz untersucht wurden und bei denen ein Antibiogramm durchgeführt wurde. Für mehr als 67.000 Isolate wurden die Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Alter der PatientInnen, Einsender und Herkunft des Materials analysiert. ESBL-positive Isolate wurden separat ausgewertet.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse zeigen vor allem für *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa* eine deutliche Zunahme an antibiotikaresistenten Isolaten im Beobachtungszeitraum. Es lassen sich höhere Resistenzraten bei Männern sowie bei Proben aus dem stationären Bereich feststellen. Außerdem kann eine große Zunahme an ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten, vor allem bei den <1-Jährigen beobachtet werden.

**Schlussfolgerung:** Allgemein ist zu sagen, dass die Antibiotikaresistenzen in Österreich stetig zunehmen. Die statistischen Auswertungen zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen verschiedenen patientInnenbezogenen Daten und den Antibiotikaresistenzen der *Enterobacter spp.*-, *Klebsiella spp.*- und *P. aeruginosa*-Isolate.

## **Abstract**

**Aim:** The aim of this study was to analyse the antimicrobial susceptibility of *Enterobacter spp.*-, *Klebsiella spp.*- and *P. aeruginosa*-isolates linked to patient-related data such as age, gender, patient location and culture site in southeast Austria over a time period from 1998 to 2013.

**Material and Methods:** All isolates of *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, and *P. aeruginosa* were included that were analysed between 1998 and 2013 at the Institute of Hygiene, Microbiology and Environmental Medicine, Medical University of Graz, and where an antibiogram was performed. For more than 67.000 isolates correlations between gender and age of the patients, patient location and culture site were calculated. ESBL-positive isolates were analysed separately.

**Results:** Generally, antibiotic resistance rates increased especially amongst *Klebsiella spp.*- and *P. aeruginosa*-isolates over the time period observed. Isolates from male patients and isolates originating from hospitals had higher resistance proportions. Furthermore, a significant rise in ESBL-positive *Klebsiella spp.*-isolates was observed in newborns and infants.

**Conclusion:** In general antibiotic resistance rates are rising amongst our study population. Statistical data analysis shows a strong association between patient characteristics and *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* and *P. aeruginosa* susceptibility profiles.

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	8
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
1 Einleitung und Zielsetzung .....	13
2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	17
2.1 Beschreibung der Erregergruppen .....	17
2.1.1 Nomenklatur und systematische Einordnung .....	17
2.1.2 Vorkommen und natürliches Habitat .....	17
2.1.3 Mikrobiologische Charakterisierung .....	18
2.1.4 Humanpathogene Bedeutung .....	18
2.1.4.1 Pathogenitätsfaktoren.....	19
2.1.5 Antibiotikaresistenz .....	20
2.1.5.1 Natürliche/primäre bzw. erworbene/sekundäre Resistenz, Kreuzresistenz .....	20
2.1.5.2 Multiresistenz.....	23
3 Material und Methoden.....	25
3.1 Identifizierungsmethoden der Isolate.....	25
3.1.1 MALDI-TOF.....	25
3.1.2 VITEK 2.....	26
3.2 Methoden der phänotypischen Resistenztestung .....	26
3.2.1 Agardiffusion .....	26
3.2.2 E-Test.....	27
3.2.3 VITEK 2.....	27
3.3 Statistische Auswertung.....	27
4 Ergebnisse .....	30
4.1 <i>Enterobacter spp.</i> .....	30

4.1.1 Datenverteilung.....	30
4.1.2 Antibiotikaresistenz .....	31
4.1.3 Verteilung ESBL-positiver <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate.....	36
4.2 <i>Klebsiella spp.</i> .....	37
4.2.1 Datenverteilung.....	37
4.2.2. Antibiotikaresistenz .....	38
4.2.3. Verteilung ESBL-positiver <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate.....	44
4.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	49
4.3.1. Datenverteilung.....	49
4.3.2. Antibiotikaresistenz .....	50
5 Diskussion.....	56
6 Literaturverzeichnis .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur und systematische Einordnung der untersuchten Bakterien .....	17
Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate .....	30
Tabelle 3: Verteilung der Einsender der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate .....	30
Tabelle 4: Herkunft der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate .....	30
Tabelle 5: Verteilung der Altersgruppen auf die <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate.....	31
Tabelle 6: Gesamtresistenzraten der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) .....	31
Tabelle 7: Gesamtresistenzraten der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht.....	32
Tabelle 8: Gesamtresistenzraten der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe.....	32
Tabelle 9: Gesamtresistenzraten der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe .....	33
Tabelle 10: Gesamtresistenzraten der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe.....	34
Tabelle 11: Verteilung der <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate bezüglich der Produktion von ESBL ..	36
Tabelle 12: Verteilung der ESBL-pos. <i>Enterobacter spp.</i> -Isolate über die Jahre .....	36
Tabelle 13: Geschlechtsverteilung der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate .....	37
Tabelle 14: Verteilung der Einsender der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate .....	37
Tabelle 15: Herkunft der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate .....	37
Tabelle 16: Verteilung der Altersgruppen auf die <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate.....	37
Tabelle 17: Gesamtresistenzraten der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) .....	38
Tabelle 18: Gesamtresistenzraten der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht.....	38
Tabelle 19: Gesamtresistenzraten der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe .....	39
Tabelle 20: Gesamtresistenzraten der <i>Klebsiella spp.</i> Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe .....	40
Tabelle 21: Gesamtresistenzraten der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe.....	41
Tabelle 22: Verteilung der <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate bezüglich der Produktion von ESBL .....	44

Tabelle 23: Gesamtresistenzraten der ESBL-pos. <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate in Prozent (k/n) im Vergleich zu ESBL-neg. Isolaten .....	45
Tabelle 24: Geschlechtsverteilung der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate .....	49
Tabelle 25: Verteilung der Einsender der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate.....	49
Tabelle 26: Herkunft der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate .....	49
Tabelle 27: Verteilung der Altersgruppen auf die <i>P. aeruginosa</i> -Isolate .....	49
Tabelle 28: Gesamtresistenzraten der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate in Prozent (k/n).....	50
Tabelle 29: Gesamtresistenzraten der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht.....	50
Tabelle 30: Gesamtresistenzraten der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe .....	51
Tabelle 31: Gesamtresistenzraten der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe.....	52
Tabelle 32: Gesamtresistenzraten der <i>P. aeruginosa</i> -Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe.....	53

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtresistenzraten von <i>Enterobacter spp.</i> gegen Ceftazidim (CAZ) .....	35
Abbildung 2: Gesamtresistenzraten von <i>Enterobacter spp.</i> gegen Ciprofloxacin (CIP).....	35
Abbildung 3: Gesamtresistenzraten von <i>Enterobacter spp.</i> gegen Cefotaxim (CTX) .....	35
Abbildung 4: Gesamtresistenzraten von <i>Enterobacter spp.</i> gegen Piperacillin/Tazobactam (PT) .....	35
Abbildung 5: Gesamtresistenzraten von <i>Enterobacter spp.</i> gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT) .....	35
Abbildung 6: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Amikacin (AN).....	42
Abbildung 7: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Amoxicillin/Clavulansäure (AUG) .....	42
Abbildung 8: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Ceftazidim (CAZ) .....	42
Abbildung 9: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Ciprofloxacin (CIP).....	42
Abbildung 10: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Cefotaxim (CTX) .....	42
Abbildung 11: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Nitrofurantoin (FM) .....	42
Abbildung 12: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Gentamicin (GM).....	43
Abbildung 13: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Imipenem (IPM).....	43
Abbildung 14: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Meropenem (MEM) .....	43
Abbildung 15: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Piperacillin/Tazobactam (PT).....	43
Abbildung 16: Gesamtresistenzraten von <i>Klebsiella spp.</i> gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT).....	43
Abbildung 17: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate .....	45
Abbildung 18: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate je Geschlecht .....	46
Abbildung 19: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate je Einsendergruppe .....	46
Abbildung 20: Verteilung der ESBL-positiven <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate auf die Materialgruppen .....	47
Abbildung 21: Verteilung der ESBL-positiven <i>Klebsiella spp.</i> -Isolate auf die Altersgruppen .....	48
Abbildung 22: Gesamtresistenzraten von <i>P.aeruginosa</i> gegen Amikacin (AN).....	54
Abbildung 23: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Ceftazidim (CAZ).....	54

Abbildung 24: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Ciprofloxacin (CIP) .....	54
Abbildung 25: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Cefepim (FEP).....	54
Abbildung 26: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Imipenem (IPM) .....	54
Abbildung 27: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Meropenem (MEM).....	54
Abbildung 28: Gesamtresistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> gegen Piperacillin/Tazobactam (PT).....	55

## Abkürzungsverzeichnis

AURES – Resistenzbericht Österreich, Bundesministerium für Gesundheit

CDC – US Centers for Disease Control and Prevention

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

ESBL – extended-spectrum  $\beta$ -lactamase

EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

MALDI-TOF MS – „Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry“ /Matrix-Laser unterstützte-Desorption/Ionisation – Massenspektrometrie mit Flugzeitanalyse

MHK – Minimale Hemmkonzentration

MRSA – Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards

spp. – Spezies pluralis; steht für mehrere, nicht im Einzelnen genannte Arten

WHO – World Health Organization

### Antibiotika

AN – Amikacin

AUG – Amoxicillin/Clavulansäure

CAZ – Ceftazidim

CIP – Ciprofloxacin

CL – Colistin

CTX – Cefotaxim

FEP – Cefepim

FM – Nitrofurantoin

GM – Gentamicin

IPM – Imipenem

LEV – Levofloxacin

MEC – Mecillinam

MEM – Meropenem

NN – Tobramycin

PT – Piperacillin/Tazobactam

SXT – Trimethoprim/Sulfamethoxazol

### Einsender

KH – Krankenhäuser

Privat – Niedergelassene Ärzte

### Material

BK – Blutkultur

GF – Genitaltrakt Frau

GM – Genitaltrakt Mann

HA – Harn

HT – Haut

RESGES – Oberer und unterer Respirationstrakt

WW – Wunden/Weichteilinfektionen

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Antibiotika werden seit ihrer Entdeckung zur Verhütung und Behandlung von bakteriellen Infektionen eingesetzt und haben dadurch wesentlich zur Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität beigetragen. Aus der modernen Medizin sind sie nicht wegzudenken und die Anwendungsgebiete sind mannigfaltig. Antibiotika werden dabei nicht nur im Humanbereich, sondern auch im Veterinärbereich eingesetzt. Für Österreich weisen die Verbrauchszahlen steigende Tendenzen auf, so z.B. bei der Verschreibung von Chinolonen, Penicillinen oder Makrolidantibiotika. (1) Global sieht man, dass mit zunehmendem Verbrauch und Einsatz von Antibiotika auch die Resistenzraten steigen, sodass 2012 die EU-GesundheitsministerInnen eine Erklärung herausbrachten, in der sie betonten, „dass die Antibiotikaresistenz ein in Europa und weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem für Mensch und Tier ist, das zu begrenzten oder unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten führt und somit die Lebensqualität mindert.“ (2) Gründe dafür sind unter anderem der unnötige und falsche Einsatz von Antibiotika bei viralen Infektionen, die Gabe von Breitbandantibiotika als Infektionsprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen und die Gabe von Antibiotika bei bloßer Kolonisierung der PatientInnen. (1)

Mit der Zunahme von Antibiotikaresistenzen nimmt auch die Zahl an multiresistenten Keimen zu. Dieses Phänomen wird heutzutage von Organisationen wie der World Health Organization (WHO), den US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) als ein globales Gesundheitsproblem und Problem der modernen Medizin angesehen. Vor allem PatientInnen mit einem geschwächten Immunsystem, wie zum Beispiel Neugeborene, ältere Personen oder Schwerkranke auf Intensivstationen, sind stark gefährdet, da diese besonders anfällig für Infektionen mit diesen Erregern sind. Erschwert wird die Situation dadurch, dass bei multiresistenten Erregern die Summe der wirksamen Antibiotika zunehmend kleiner wird und auch die Entwicklung neuerer Antibiotika nicht schnell genug fortschreitet. (3) Infektionen mit (multi-) resistenten Erregern finden sich aber nicht nur im Krankenhaus, als sogenannte „hospital-acquired“ Infektionen, auch im niedergelassenen Bereich, „community-acquired“, treten zunehmend Infektionen mit diesen Erregern auf. (4, 5)

Multiresistente Erreger sind in Europa jährlich für geschätzte 25.000 Todesfälle verantwortlich, was in der EU mit direkten und indirekten Kosten von ungefähr 1,5 Milliarden Euro pro Jahr verbunden ist. (3)

Betrachtet man die einzelnen Erreger bzw. Erregergruppen, ist es im gram-positiven Bereich vor allem der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), der als Problem angesehen wird. Laut AURES-Bericht, dem jährlichen österreichischen Antibiotikaresistenz-Bericht des Bundesministeriums für Gesundheit, fand man bei MRSA aus Blutkulturen in Österreich 2013 eine Resistenzerhöhung auf 9,1%, im Jahr 2009 waren es noch 5,9%. In Deutschland lag die Resistenzrate bei MRSA 2013 bei 12,7%, 2009 waren es noch 18%. (1, 6) Viel dramatischer stellt sich allerdings die Situation im gram-negativen Bereich, vor allem bei Enterobakterien, dar.

Bei den Enterobakterien sind es verschiedene Resistenzmechanismen, die Probleme bereiten. Allen voran ist es das Auftreten von sogenannten ESBL-Bildnern. ESBL steht dabei für extended-spectrum  $\beta$ -lactamase und bedeutet, dass diese Erreger in der Lage sind, durch die produzierten Enzyme den  $\beta$ -Lactam-Ring von Antibiotika zu spalten. ESBL-Bildner finden sich dabei am häufigsten bei *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.*, können aber auch bei allen anderen Enterobakterien gefunden werden. Zahlen aus dem AURES weisen auf eine starke Zunahme hin. Der Prozentsatz der ESBL-positiven *E. coli* aller *E. coli*-Isolate aus Blutkulturen und Liquores aus dem stationären Bereich stieg von 2009 bis 2013 von 9,8% auf 16,7%, sowie auch der Prozentsatz der ESBL-positiven *Klebsiella pneumoniae* aller untersuchten *K. pneumoniae*-Isolate – ebenfalls aus Blutkulturen und Liquores aus dem stationären Bereich – von 8,4% auf 15,9% an. (1) In der „Antimicrobial resistance interactive database: EARS-Net“ des ECDC sind zwar ESBL-positive Stämme nicht speziell aufgezählt, jedoch Bakterienstämme, die gegen 3. Generation-Cephalosporine resistent sind. Die Resistenzmechanismen gegen diese Antibiotika sind fast zur Gänze mit denen von ESBL-Bildnern gleichzusetzen. Auch hier kann man eine deutliche Zunahme beobachten, wie den Anstieg der Antibiotikaresistenzen von *E. coli* gegen 3. Generation-Cephalosporine von 7,5% im Jahr 2009 auf 9,8% im Jahr 2013. Diese Isolate stammen wiederum aus Blutkulturen und Liquores aus dem stationären Bereich. (7) In einem ähnlichen Bereich liegt auch Deutschland. Dort lagen die Resistenzen von *E. coli* gegen 3. Generation-Cephalosporine im Jahr 2009 bei 8,2% und stiegen bis 2013 auf 10,7% an. Ein drastischeres Bild zeigt sich in Ungarn beziehungsweise in Italien. Dort stiegen die Resistenzen von 12,9% und 17,0% im Jahr 2009 auf 18,9% und 26,2% im Jahr 2013. (7)

Ein weiteres und besonders in den letzten Jahren zunehmend in den Blickpunkt gerücktes Problem stellt das Auftreten von Carbapenem-resistenten Stämme dar. Mit der zusätzlichen Resistenz gegen Carbapeneme werden diese Erreger gegen eines der letzten, sonst für die Therapie möglichen Antibiotika, beziehungsweise eine der letzten Antibiotikagruppen resistent und stellen therapeutisch eine große Herausforderung an die behandelnden ÄrztInnen dar. Carbapenem-resistente Stämme finden sich dabei insbesondere bei den Enterobakterien, aber auch bei Pseudomonaden, die ja von sich aus schon zahlreiche natürliche Resistenzen aufweisen. (1)

Die Idee für diese Studie entstand in Anlehnung an die Auswertung der Daten für die Arbeit „Antibiotic resistance patterns of more than 120 000 clinical *E. coli* isolates in Southeast Austria, 1998–2013“ von Badura et al. (8) Diese Studie wurde am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin durchgeführt. Analysiert wurde hier der Verlauf der Antibiotikaresistenz von *E. coli*-Isolaten über einen Zeitraum von 15 Jahren (1998 – 2013). International fand die Studie großes Echo, umfasste sie doch eine enorm große Datenmenge von mehr als 120.000 Isolaten. (8)

Die hier vorgelegte Studie unterscheidet sich von anderen Untersuchungen auch dadurch, dass ein kompletter Überblick gegeben werden konnte. Es gibt nämlich nur wenige Studien, die die Antibiotikaresistenz von *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* oder *P. aeruginosa* übersichtsmäßig über einen längeren Zeitraum auswerten. In den Datenbanken finden sich sonst meist Studien, die nur eine geringe PatientInnenzahl einschlossen, nur bestimmte Antibiotika-Klassen, spezielle Infektionen oder spezifische Bakterienarten untersuchten. (9-11)

Die Ergebnisse von Badura et.al. zeigten dabei einen Anstieg der Antibiotikaresistenzen und vor allem eine deutliche Zunahme der ESBL-positiven-Isolate ab dem Jahr 2005 sowohl im stationären wie im niedergelassenen Bereich. Im Jahr 1998 waren nur 0,1% aller *E. coli*-Isolate ESBL positiv, jedoch stieg die Zahl bis 2013 auf 6,3%. (8)

Mit der nun vorliegenden Arbeit wird diese Studie weitergeführt und gibt einen Überblick über den Verlauf der Antibiotikaresistenzen von *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa* von 1998 bis 2013. Die Studie analysiert retrospektiv die Resistenzmuster von mehr als 14.000 *Enterobacter spp.*-Isolaten, von mehr als 24.000 *Klebsiella spp.*-Isolaten und von mehr als 28.000 *P. aeruginosa*-Isolaten, die aus dem stationären und niedergelassenen Bereich in Südost-Österreich (Steiermark, Südburgenland und Kärnten) stammen. Neben der

Resistenzverteilung erfolgt auch eine Auswertung bezüglich Alter, Geschlecht, Einsendematerial und Einsender, um etwaige Risikofaktoren herauszuarbeiten.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Beschreibung der Erregergruppen

#### 2.1.1 Nomenklatur und systematische Einordnung

Die Nomenklatur und Systematik der untersuchten Bakterien ist in Tab. 1 dargestellt. (12)

**Tabelle 1: Nomenklatur und systematische Einordnung der untersuchten Bakterien**

<b>Klasse</b>	Gammaproteobacteria		
<b>Ordnung</b>	Enterobacteriales	Pseudomonadales	
<b>Familie</b>	Enterobacteriaceae	Pseudomonadaceae	
<b>Gattung</b>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>
<b>Art</b>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

#### 2.1.2 Vorkommen und natürliches Habitat

*Enterobacter spp.* sind ubiquitär vorkommende Enterobakterien, können in fast allen Lebensräumen überleben und gehören zum physiologischen Darmmikrobiom des Menschen. (13)

Auch *Klebsiella spp.* sind ubiquitär vorkommende Enterobakterien. Beim Menschen finden sich in erster Linie *K. pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*. Ansonsten kommen *Klebsiella spp.* in fast jedem Lebensraum vor. Man findet sie im Wasser, in der Erde, auf Pflanzen oder im Darm von Tieren. (13)

*P. aeruginosa* ist ein Boden- und Wasserkeim, der bevorzugt in feuchter Umgebung vorkommt. (13)

### 2.1.3 Mikrobiologische Charakterisierung

*Enterobacter spp.* sind gram-negative Stäbchen, die peritrich begeißelt sind, was ihnen die Fortbewegung ermöglicht. *Enterobacter spp.* gehört zur Familie der Enterobacteriaceae. Alle Arten sind chemoorganotroph – sie bauen organisches Material ab, um Energie zu gewinnen. Diese Bakterienarten sind fakultativ aerob/anaerob, was bedeutet, dass, wenn Sauerstoff vorhanden ist, sie organische Stoffe zu CO<sub>2</sub> und Wasser oxidieren. Unter anaeroben Bedingungen nutzen sie die 2,3-Butandiolgärung zur Energiegewinnung. Als Endprodukt entsteht hier 2,3-Butandiol und CO<sub>2</sub>. (12, 14, 15)

*Klebsiella spp.* sind gram-negative kurze, plumpe Stäbchen, die einzeln, in Paaren oder in kurzen Ketten vorkommen können. *Klebsiella spp.* gehört zur Familie der Enterobacteriaceae. Sie können sich nicht aktiv fortbewegen, besitzen aber Fimbrien und eine Schleimschicht. Auch sie sind fakultativ aerob/anaerob und chemoorganotroph. Auf Grund einer natürlich vorkommenden Penicillinase sind alle *Klebsiella*-Arten resistent gegen Ampicillin. (12, 14)

*P. aeruginosa* ist ein schlankes, gram-negatives Stäbchen. Es besitzt unipolar Flagellen, und Haftfimbrien ermöglichen es dem Bakterium, sich an Oberflächen festzusetzen. *P. aeruginosa* gehört zur Familie der Pseudomonaceae. Auf der äußeren Zellmembran ist das Exopolysaccharid Alginate wie eine Kapsel aufgelagert. Das Bakterium ist strikt aerob, das heißt, es benötigt Sauerstoff für seine Energiegewinnung. (12)

### 2.1.4 Humanpathogene Bedeutung

*Enterobacter spp.* sind fakultativ pathogen und verursachen Infektionen, wie Harnwegsinfekte, Bronchitis, Cholangitis und selten Meningitis oder Sepsis. Sie spielen auch eine große Rolle bei der Verursachung von nosokomialen Infektionen. (16)

Auch *Klebsiella spp.* sind fakultativ pathogen und sind mit *Enterobacter spp.* die dritthäufigste Ursache für nosokomiale Infektionen. Verschiedene Arten von *Klebsiellen* verursachen unterschiedliche Infektionen. *K. pneumoniae* und *K. oxytoca* können Ursache für Bronchitis, Sinusitis, Otitis, Mastoiditis, Lungenabszesse, Pleuritis, Cholezystitis, Harnwegsinfektionen, aber auch Meningitis, Sepsis, Endokarditis oder Osteomyelitis sein. (16)

Auch *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Erreger, der im Krankenhausbereich vor allem bei immungeschwächten PatientInnen Infektionen auslöst. Oft sind das Pneumonien bei intubierten PatientInnen, Harnwegsinfektionen bei TrägerInnen von Blasenverweilkathetern oder Wund- und Weichteilinfektionen bei Verbrennungen und anderen Wunden. Infektionen mit diesem Keim können aber auch außerhalb des Krankenhauses erworben werden. Es handelt sich dabei oft um eine Pneumonie, Konjunktivitis, Keratitis oder Otitis externa. (12)

#### 2.1.4.1 Pathogenitätsfaktoren

Die Pathogenität der *Enterobacter spp.* beruht auf dem Vorhandensein eines Endotoxins in der äußeren Zellmembran, wie bei allen gram-negativen Bakterien. Das Endotoxin ist ein Lipopolysaccharid, hat die Funktion der Stabilisierung der Zellmembran und dient zum Schutz vor chemischen Attacken. Das Lipopolysaccharid besteht aus 3 Teilen: der O-Seitenkette, der Kernregion und dem Lipid A, das in der Zellmembran verankert ist. Wird das Antigen der O-Seitenkette von Antikörpern erkannt, wird das Bakterium lysiert. Zerfällt das Bakterium, reagiert das Lipid A mit Rezeptoren an Zellen des Immunsystems und löst dadurch eine Entzündungskaskade aus. (12, 17)

Die Pathogenität und Virulenz von *Klebsiella spp.* beruht neben dem Endotoxin auf weiteren Faktoren:

- Fimbrien: Typ 1-Pili und Typ 3-Pili vermitteln das Haften an Wirtszellen und anderen Strukturen.
- O-Seitenketten der Lipopolysaccharide: Die Seitenketten werden für die Serumresistenzeigenschaften der Bakterien gegenüber der bakteriziden Wirkung von humanem Serum verantwortlich gemacht. Die meisten Isolate gehören dem Serotyp O1 an.
- Kapsel: Die Polysaccharidkapsel schützt vor Phagozytose durch polymorphe Granulozyten. Es gibt 77 serologisch verschiedene Kapselantigene, die unterschiedlich stark virulenzfördernd sind. Besonders virulent sind *Klebsiella spp.* mit den Kapseltypen K1 und K2.
- Siderophore (Eisenkomplexbildner): Unter Eisenmangelbedingungen werden von den Bakterien Enterobaktin und/oder Aerobaktin ausgeschüttet. Diese bilden

Chelatkomplexe mit Eisenionen des Wirtsorganismus und versorgen die Bakterien so mit dem Eisen, das sie zur Energiegewinnung und für das Wachstum brauchen. (12)

Auch *P. aeruginosa* besitzt neben dem Endotoxin weitere Virulenzfaktoren, ähnlich denen der *Klebsiella spp.*:

- Flagellen: Die Geißeln, die an einem Pol des Bakteriums verankert sind, ermöglichen die Fortbewegung.
- Fimbrien: Typ 4-Pili ermöglichen die Adhäsion.
- Elastase und alkalische Protease: Durch das Aufspalten von Peptidbindungen wird die Invasion in das Wirtsgewebe erleichtert.
- Siderophor: Pyoverdin wird sezerniert und versorgt das Bakterium mit Eisen.
- Exopolysaccharid Alginate: Das Exopolysaccharid ist mitverantwortlich für die Bildung des antibiotikaresistenten Biofilms.
- Pyocyanin: Das blaugrüne Pigment schädigt durch die Bildung von Sauerstoffradikalen die Wirtszellen.
- Exotoxin A: Das Exotoxin dringt in die Wirtszellen ein, hemmt dort den Translationsvorgang von DNA zu mRNA und somit die Proteinsynthese. (12)

## **2.1.5 Antibiotikaresistenz**

Unter Antibiotikaresistenz versteht man die Eigenschaft von Bakterien gegen Antibiotika unempfindlich/resistent zu sein. Dabei unterscheidet man sogenannte natürliche/primäre von erworbenen/sekundären Resistenzen. Es gibt eine ganze Reihe von zugrundeliegenden Resistenz-mechanismen, wie Änderung der Zielstruktur, einem aktiven Efflux oder Produktion von zerstörenden Enzymen, wie bei den bereits angesprochenen ESBL-Bildnern.

### **2.1.5.1 Natürliche/primäre bzw. erworbene/sekundäre Resistenz, Kreuzresistenz**

1. Primäre Resistenz: Bei einer primären Resistenz ist eine bestimmte Gattung oder Art von Bakterium gegen ein Antibiotikum immun, da die genetisch fixierten Eigenschaften

dieser Arten keinen Angriffspunkt für das Antibiotikum aufzeigen. Es handelt sich somit um eine natürliche und immer vorhandene Unempfindlichkeit des Bakteriums gegenüber spezifischen Antibiotika. Dies nennt man eine sogenannte Wirkungslücke des Antibiotikums. So wirkt Ampicillin nicht gegen *Klebsiella spp.*, da diese von sich aus eine Penicillinase besitzen. (16)

2. Sekundäre Resistenz: Hier handelt es sich um eine erworbene Resistenz gegenüber einem Antibiotikum, das zu einem früheren Zeitpunkt einmal wirksam gegen das Bakterium war. Dies kann durch Mutation oder Übertragung entstehen.
  - 2.1. Resistenz durch Mutation: Mutationen finden ständig und zufällig im Genom statt. So kann es spontan zu einer neuen Resistenz kommen. Eine Weiterübertragung solcher Resistenzen geschieht immer nur in vertikaler Ebene.
  - 2.2. Resistenz durch Übertragung: Bakterien besitzen mobile genetische Elemente wie Plasmide oder Transposons. Diese können über Vorgänge der Transformation, Transduktion und Konjugation zwischen Bakterien ausgetauscht werden. Enthalten diese Elemente Resistenzgene, so wird die Resistenz von einem Bakterium auf andere übertragen. Eine Weiterübertragung solcher Resistenzen ist damit sowohl in horizontaler, wie auch vertikaler Ebene möglich.
3. Kreuzresistenz: Unter Kreuzresistenz versteht man die Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegenüber zwei oder mehreren Antibiotika, die eine ähnliche chemische Struktur oder den gleichen Wirkmechanismus besitzen. Bei Penicillinen und Cephalosporinen zeigt sich eine solche Kreuzresistenz. Diese beiden Antibiotikaklassen ähneln einander in ihrer chemischen Struktur und hemmen die Enzyme, die für die Zellwandbiosynthese der Bakterien verantwortlich sind. (14, 16)

Je nach Angriffsort der Antibiotika und damit in Abhängigkeit vom Antibiotikum und dessen Wirkungsweise können verschiedene Resistenzmechanismen unterschieden werden:

- Chemische Modifikation oder Zerstörung des Antibiotikums: Viele Bakterien haben gelernt Antibiotika abzubauen oder so zu modifizieren, dass sie unwirksam werden. Ein Beispiel dafür sind Enterobacteriaceae, die  $\beta$ -Lactamasen produzieren, die den  $\beta$ -Lactamring aufspalten und so alle Antibiotika unwirksam machen, die diesen in ihrer Struktur besitzen.

- Veränderung der Targetstruktur: Die Zielstruktur, an die das Antibiotikum andockt, um seine Wirkung zu entfalten, wird vom Bakterium so verändert, dass dies nicht mehr möglich ist. Als Beispiel sei hier das PBP2a (Penicillin-Binde-Protein 2a) angeführt, welches bei MRSA vorkommt und dazu führt, dass sämtliche  $\beta$ -Laktam Antibiotika, inklusive der Carbapeneme, nicht angreifen können und bei MRSA unwirksam sind.
- Aktiver Efflux des Antibiotikums: Über membranständige Transportproteine (Effluxpumpen) werden Antibiotika, sowie Schwermetalle und Desinfektionsmittel, aktiv aus den Bakterienzellen hinausgeschleust. Dieser Prozess ist energieabhängig und prinzipiell spezifisch für ein Antibiotikum, kann aber auch übergreifend für eine ganze Substanzklasse erfolgen. Ein Beispiel dafür sind Streptokokken, die auf Grund dieses Mechanismus resistent gegen Makrolide sein können.
- Veränderung der Membranpermeabilität: Durch eine Veränderung der Poren in der Zellwand kann das Antibiotikum nicht mehr in das Bakterium diffundieren, um zu seiner Zielstruktur zu gelangen. So schützt sich das Bakterium nicht nur vor dem Antibiotikum, sondern auch vor anderen Toxinen. So kann beispielsweise Penicillin G die Zellwand der meisten gram-negativen Bakterien über die Zellwandporen nicht mehr passieren.
- Überproduktion: Das Protein, das vom Antibiotikum inaktiviert wird, wird in so großen Mengen produziert, dass trotz der Antibiotikawirkung weiterhin genug für das Weiterleben des Bakteriums vorhanden ist. Hier kann als Beispiel das Penicillin-bindende Protein genannt werden, das essentiell für die Zellwandsynthese vieler Bakterien und Angriffspunkt der  $\beta$ -Lactame ist. Wird dieses Protein vermehrt produziert, wird die Zellwandsynthese der Bakterien trotz Anwesenheit eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums nicht gestört.
- Alternative Stoffwechselwege: Das Stoffwechselprodukt, das vom Antibiotikum blockiert wird, wird durch ein anderes ersetzt und das Bakterium kann trotz der Antibiotikawirkung weiterleben. Mutationen im Penicillin-bindenden Protein, wie zum Beispiel bei MRSA, können dazu führen, dass die Antibiotika nicht mehr wirken, da ihre Zielstruktur verändert wurde. (14, 16)

### 2.1.5.2 Multiresistenz

Multiresistenz bezeichnet die Unempfindlichkeit eines Bakterienstammes gegenüber mehreren Antibiotika verschiedener Klassen. Mehrfachresistente Keime sind Problemkeime und potentielle Auslöser von nosokomialen Infektionen. Solche Keime sind beispielsweise Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente *Enterokokken* (VRE), Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL) produzierende Erreger oder Carbapenem-resistente Enterobakterien, insbesondere Carbapenem-resistente *K. pneumoniae* (KPC). Diese Studie befasst sich ausschließlich mit dem Resistenzverhalten der Enterobakterien *Enterobacter spp.* bzw. *Klebsiella spp.* Des Weiteren wurden die Resistenzen von *P. aeruginosa* ausgewertet.

Für diese Arbeit sind in erster Linie die ESBL-produzierende Erreger relevant, da diese bei der Untersuchung der *Enterobacter spp.* und *Klebsiella spp.* separat ausgewertet wurden.

ESBL steht für Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamasen, das sind bakterielle Enzyme, die ein erweitertes Spektrum an  $\beta$ -Lactam-hältigen Antibiotika spalten und somit unwirksam machen können. Bakterien, die ESBL produzieren, sind gegen alle Penicilline, alle Cephalosporine und gegen Monobactame resistent. Sie entstehen entweder durch Punktmutationen innerhalb eines der  $\beta$ -Lactamase exprimierenden Gene oder stammen ursprünglich von harmlosen Umweltkeimen. Die ESBL-codierenden Gene können von einem Bakterium zum anderen – auch zwischen verschiedenen Bakterienspezies und Bakteriengattungen – durch den Austausch von Plasmiden weitergegeben werden.

ESBL-positive *Klebsiella spp.*, meist *K. pneumoniae* oder *K. oxytoca*, verursachen beispielsweise nosokomiale Atemwegsinfektionen, nosokomiale Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen nach Operationen oder Sepsis. Vor allem bei Kindern, älteren PatientInnen und PatientInnen mit geschwächtem Immunsystem können diese Infektionen einen fulminanten Verlauf mit letalen Folgen nehmen, wenn nicht mit den richtigen Antibiotika therapiert wird. Infektionen mit diesen Erregern nehmen in den letzten Jahren zu. Im Jahr 2009 waren 8,4 % aller in Österreich getesteten *K. pneumoniae*-Isolate ESBL positiv, bis 2013 stieg diese Zahl auf 15,9%. (1) Vergleicht man das mit Ungarn und Italien so stiegen diese Zahlen von 28,8% auf 32,1% beziehungsweise von 12,6% auf 41,9%. (7) Nur in Deutschland kann man einen gleichbleibenden, teilweise sogar einen leicht rückläufigen Trend erkennen. Im Jahr 2009 waren die Resistenzen der getesteten *K. pneumoniae*-Isolate in

7,2% der Fälle ESBL positiv, 2013 hingegen in 7,0%. Mit Ausnahme von Ländern wie Deutschland nimmt die Zahl an ESBL-positiven Erregern stetig zu, nicht nur im stationären, sondern auch im niedergelassenen Bereich. Präventive Maßnahmen wie Einhalten grundlegender hygienischer Maßnahmen, strikte Isolierung von PatientInnen mit ESBL-positiven Keimen und streng indizierter, beziehungsweise auf ein Antibiogramm abgestimmter Antibiotikaeinsatz sollten eingehalten werden. (7, 18, 19)

## 3 Material und Methoden

Die Studie wurde am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Die Analyse umfasste die Isolate aller PatientInnen, bei denen im Zeitraum von 1.1.1998 bis 31.12.2013 *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* oder *P. aeruginosa* nachgewiesen wurde und bei denen ein Antibiogramm durchgeführt wurde. Die Daten stammen aus der Laborsoftware, in der seit 1998 die Ergebnisse aller Resistenztestungen des Labors für Medizinische Bakteriologie und Mykologie gespeichert werden.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 26-502 ex 13/14).

### 3.1 Identifizierungsmethoden der Isolate

Die Identifikation der einzelnen Bakterienisolate wurde mittels MALDI-TOF MS oder GN Identifizierungskarte des Vitek2 Systems (bioMérieux) durchgeführt.

#### 3.1.1 MALDI-TOF

MALDI-TOF MS steht für Matrix-Laser-unterstützte Desorption/Ionisation-Massenspektrometrie mit Flugzeitanalyse (engl. time of flight) und wird zur Massenanalyse chemischer Verbindungen, in diesem Fall von Proteinen, verwendet. (20)

Durch eine Ionenquelle werden die zu identifizierenden mikrobiellen Proben ionisiert und anschließend durch einen Laserimpuls in einer Vakuumröhre beschleunigt. Ein Detektor an der gegenüberliegenden Seite der Röhre misst die ankommenden Ionen und deren Flugzeit. Dadurch ergibt sich für jede Probe ein bestimmtes Spektrum an Proteinen. Dieses Spektrum wird mit Hilfe einer Datenbank der Firma bioMérieux interpretiert, wodurch Mikroorganismen genau in Art, Gattung und Familie eingeteilt werden können. (21)

### **3.1.2 VITEK 2**

VITEK 2 ist ein von der Firma bioMérieux entwickeltes System, das mit Hilfe von Identifizierungskarten automatisch Mikroorganismen bestimmt.

Hier wurden sogenannte GN-Identifizierungskarten verwendet, die für die Bestimmung von gram-negativen fermentierenden und nicht-fermentierenden Bacilli vorgesehen sind. Jede dieser Karten besteht aus 64 Kammern, in denen verschiedene Testsubstrate vorhanden sind, wobei die erste Kammer die Negativkontrolle ist. Diese Substrate messen verschiedene metabolische Aktivitäten wie beispielsweise Azidifizierung, Alkalisierung, Hydrolyse von Enzymen und das Wachstum in Anwesenheit inhibitorischer Substanzen. Die Testergebnisse werden mit Hilfe der Datenbank von VITEK 2 Identifizierungen interpretiert. (22)

## **3.2 Methoden der phänotypischen Resistenztestung**

### **3.2.1 Agardiffusion**

Agardiffusion oder Plättchendiffusionstest ist ein gängiges Verfahren zur Detektierung der Empfindlichkeit einzelner Bakterienarten auf ausgewählte Antibiotika. Durchführung und Interpretation der Ergebnisse erfolgte bis 2011 nach den NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) und danach entsprechend den Richtlinien des EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). (23)

Bei der Agardiffusion werden zuerst die Agarplatten mit dem zu testenden Erreger beimpft, danach werden kleine Filterpapierplättchen aufgetragen, die mit einer definierten Menge an zu testendem Antibiotikum getränkt sind. Das Antibiotikum diffundiert in den Agar, wodurch sich ein Konzentrationsgefälle der Substanz innerhalb des Nährmediums ergibt – hohe Konzentrationen unmittelbar neben dem Plättchen und radial zur Peripherie abnehmend niedrigere Konzentrationen. Die Platten werden anschließend über Nacht inkubiert. Bei einer Wachstumshemmung durch eines der Antibiotika entsteht um das Testplättchen eine wachstumsfreie Zone, ein sogenannter Hemmhof. Auf Grund des Durchmessers des Hemmhofs wird die Wirkung des Antibiotikums gegen diesen speziellen Erreger in „S“ für sensibel, „R“ für resistent und „I“ für intermediär eingeteilt. (24)

### 3.2.2 E-Test

Der Epsilon-Test (E-Test) ist eine Variante des Agardiffusionstests und bestimmt ebenfalls die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika.

Gleich wie beim Agardiffusionstest wird der zu untersuchende Erreger auf eine Agarplatte aufgetragen, auf der er gut wachsen kann. Anschließend wird ein Papierstreifen auf das beimpfte Medium gelegt. Dieser Papierstreifen ist mit einem Antibiotikum getränkt, wobei die Konzentration vom Anfang des Streifens bis zum Ende exponentiell zunimmt. Die Wirkstoffkonzentrationen der verschiedenen Segmente sind wie bei einem Lineal auf dem Teststreifen aufgedruckt. Die Platten werden 24 Stunden lang inkubiert und anschließend kann die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Antibiotikums abgelesen werden. Sie entspricht der Konzentration, bei der die Hemmhof-Ellipse den Teststreifen überkreuzt. (25)

### 3.2.3 VITEK 2

Mit dem VITEK 2 System von bioMérieux können ebenfalls Resistenzen bestimmt werden. Mit Hilfe der VITEK 2 Resistenztestkarte (AST) wird eine automatische Empfindlichkeitsprüfung der Bakterien durchgeführt. Es gibt unterschiedliche Testkarten für gram-positive und gram-negative Bakterien, jeweils mit verschiedenen Antibiotika. Von einer Agar-Kultur werden isolierte Kulturen ausgewählt und auf ihre Empfindlichkeit getestet. Anschließend werden die Tests ausgewertet und die minimale Hemmkonzentration (MHK) bestimmt. (26)

## 3.3 Statistische Auswertung

Sämtliche Daten, die im Labor der Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin generiert wurden, wurden aufgrund der Einschlusskriterien (Jahr 1998 bis 2013, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* inklusive Resistenztestung dieser 3 Bakterienarten, Angaben zu Geschlecht und Alter, Angaben zum Einsender und zur Materialherkunft) aus der Laborsoftware gezogen und in das Programm Microsoft Excel 2010 übertragen.

Dort wurden die Daten pseudonymisiert, das Alter der PatientInnen aus Geburtsdatum und Einsendedatum der Proben errechnet, das Geschlecht hinzugefügt. Die einzelnen Materialgruppen wurden zu folgenden Übergruppen zusammengeführt: Blutkulturen (BK), Genitaltrakt Frau (GF), Genitaltrakt Mann (GM), Harn (HA), Haut (HT), Respirationstrakt gesamt (RESGES), Wunden und Weichteilinfektionen (WW) und ‚andere‘.

Für jede Keimgruppe wurden die zu analysierenden Antibiotika ausgewählt:

Bei *Enterobacter spp.*:

- Amikacin (AN)
- Ceftazidim (CAZ)
- Ciprofloxacin (CIP)
- Cefotaxim (CTX)
- Nitrofurantoin (FM)
- Gentamicin (GM)
- Imipenem (IPM)
- Meropenem (MEM)
- Piperacillin/Tazobactam (PT)
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT)

Bei *Klebsiella spp.*:

- Amikacin (AN)
- Amoxicillin/Clavulansäure (AUG)
- Ceftazidim (CAZ)
- Ciprofloxacin (CIP)
- Cefotaxim (CTX)
- Nitrofurantoin (FM)
- Gentamicin (GM)
- Imipenem (IPM)
- Mecillinam (MEC)
- Meropenem (MEM)
- Piperacillin/Tazobactam (PT)
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT)

Bei *P. aeruginosa*-Isolaten:

- Amikacin (AN)
- Ceftazidim (CAZ)
- Ciprofloxacin (CIP)
- Colistin (CL)
- Cefepim (FEP)
- Imipenem (IPM)
- Levofloxacin (LEV)
- Meropenem (MEM)
- Tobramycin (NN)
- Piperacillin/Tazobactam (PT)

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 22. Vor der Auswertung wurden alle PatientInnenfälle identifiziert, die innerhalb von einem Jahr mehrmals dasselbe Resistenzmuster bezüglich der Antibiotika aufwies. Davon wurde nur die jeweils erste Bestimmung in die Auswertung eingeschlossen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Übrig geblieben und für die Auswertungen verwendet wurden bei den *Enterobacter spp.*-Isolaten 14969 Isolate, bei den *Klebsiella*-Isolaten 24024 und bei den *P. aeruginosa*-Isolaten 28440.

Geschlecht, Einsendergruppen, Materialgruppen und Altersgruppen wurden in absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt und als Kreuztabellen mit jedem untersuchten Antibiotikum. Für jedes Antibiotikum wurde die Häufigkeit der Gesamtresistenz errechnet und tabellarisch dargestellt. In Diagrammen wurde der Resistenzverlauf gegen die einzelnen Antibiotika über den untersuchten Zeitraum aufgezeichnet.

Der Anteil an multiresistenten Isolaten wurde getrennt nach den oben angeführten Variablen in derselben Form ausgewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 *Enterobacter spp.*

#### 4.1.1 Datenverteilung

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der im Rahmen der Studie analysierten *Enterobacter spp.*-Isolate hinsichtlich Geschlecht, Einsendergruppe (Krankenhaus oder niedergelassene(r) Arzt/Ärztin), Material, Altersgruppe und Jahr. Im Zeitraum von 1998 bis 2013 wurden insgesamt 14.969 *Enterobacter spp.*-Isolate analysiert.

#### Geschlecht

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung der *Enterobacter spp.*-Isolate

	m	w	gesamt
Anzahl	7064	7905	14969
Anteil	47.2%	52.8%	100.0%

Zu einem gering größeren Anteil stammen die analysierten *Enterobacter spp.*-Isolate von Patientinnen.

#### Einsendergruppe

Tabelle 3: Verteilung der Einsender der *Enterobacter spp.*-Isolate

	KH	privat	gesamt
Anzahl	8380	6589	14969
Anteil	56.0%	44.0%	100.0%

Mehr *Enterobacter spp.*-Isolate stammen aus PatientInnenproben aus Krankenhäusern als von niedergelassenen Ärzten.

#### Material

Tabelle 4: Herkunft der *Enterobacter spp.*-Isolate

	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere	gesamt
Anzahl	86	982	106	5887	122	2874	2921	1991	14969
Anteil	0.6%	6.6%	0.7%	39.3%	0.8%	19.2%	19.5%	13.3%	100.0%

BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen

Die meisten *Enterobacter spp.*-Isolate stammen aus dem Harntrakt, die wenigsten aus Blutkulturen.

## Altersgruppe (Jahre)

**Tabelle 5: Verteilung der Altersgruppen auf die *Enterobacter spp.*-Isolate**

	<1	1-19	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	gesamt
Anzahl	1033	1213	596	930	952	1201	1650	2339	2882	2173	14969
Anteil	6.9%	8.1%	4.0%	6.2%	6.4%	8.0%	11.0%	15.6%	19.3%	14.5%	100.0%

Die *Enterobacter spp.*-Isolate verteilen sich auf alle Altersgruppen, die meisten *Enterobacter spp.*-Isolate fanden sich in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen.

## 4.1.2 Antibiotikaresistenz

### Resistenzraten (gesamt)

**Tabelle 6: Gesamtresistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate in Prozent (k/n)**

Antibiotikum	Resistenzrate in % (k/n)
Amikacin	0.9 (78/8094)
Ceftazidim	20.6 (2341/11389)
Ciprofloxacin	5.2 (778/14961)
Cefotaxim	19.9 (1943/14811)
Nitrofurantoin	30.7 (1502/4891)
Gentamicin	2.8 (392/14216)
Imipenem	0.5 (26/4839)
Meropenem	0.3 (22/7720)
Piperacillin/Tazobactam	20.2 (2505/12418)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6.2 (930/14958)

Folgende Antibiotika weisen die höchsten Gesamtresistenzraten auf: Nitrofurantoin (30.7%), Ceftazidim (20.6%), Piperacillin/Tazobactam (20.2%) und Cefotaxim (19.9%).

## Resistenzraten (gesamt) je Geschlecht

**Tabelle 7: Gesamtresistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht**

Antibiotikum	m	w
Amikacin	1.1 (50/4362)	0.7 (28/3732)
Ceftazidim	23.3 (1351/5790)	17.7 (990/5599)
Ciprofloxacin	7.3 (515/7061)	3.3 (263/7900)
Cefotaxim	22.6 (1582/6998)	17.4 (1361/7813)
Nitrofurantoin	34.7 (665/1919)	28.2 (837/2972)
Gentamicin	3.3 (222/6799)	2.3 (170/7417)
Imipenem	0.5 (14/2584)	0.5 (12/2255)
Meropenem	0.3 (13/4210)	0.2 (9/3510)
Piperacillin/Tazobactam	24.9 (1219/4894)	19.7 (1286/6524)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6.7 (473/7060)	5.8 (457/7898)

Für alle Antibiotika außer Imipenem kann eine höhere Resistenzrate bei männlichen Patienten als bei weiblichen beobachtet werden.

## Resistenzraten (gesamt) je Einsendergruppe

**Tabelle 8: Gesamtresistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe**

Antibiotikum	KH	privat
Amikacin	1.0 (67/6312)	0.6 (11/1782)
Ceftazidim	25.3 (1972/7782)	10.2 (369/3607)
Ciprofloxacin	5.7 (8374)	4.5 (297/6587)
Cefotaxim	26.4 (2168/8227)	11.8 (775/6584)
Nitrofurantoin	40.6 (630/1552)	26.1 (872/3339)
Gentamicin	4.3 (352/8369)	0.7 (40/5847)
Imipenem	0.7 (26/3807)	0.0 (0/1032)
Meropenem	0.3 (21/6186)	0.06 (1/1534)
Piperacillin/Tazobactam	21.5 (1549/7199)	18.3 (956/5219)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	6.5 (543/8376)	5.9 (387/6582)

Im Vergleich sieht man, dass die Resistenzraten für *Enterobacter spp.*-Isolate im niedergelassenen Bereich generell niedriger sind als im Krankenhaus-Bereich. Dieser Unterschied zeigt sich für alle ausgewerteten Antibiotika, besonders deutlich für Ceftazidim (25.3% zu 10.2%), Cefotaxim (26.4% zu 11.8%) und Nitrofurantoin (40.6% zu 26.1%).

## Resistenzraten (gesamt) je Materialgruppe

**Tabelle 9: Gesamtresistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe**

Antibiotikum	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere
Amikacin	0.0 (0/68)	0.0 (0/701)	0.0 (0/74)	5.7 (22/388)	0.9 (1/105)	0.4 (10/2467)	0.5 (12/2524)	1.9 (33/1767)
Ceftazidim	36.0 (31/86)	5.9 (47/792)	11.4 (10/88)	21.8 (611/2806)	28.7 (33/115)	19.9 (553/2778)	17.4 (480/2754)	29.2 (576/1970)
Ciprofloxacin	4.7 (4/86)	0.6 (6/981)	0.9 (1/106)	7.4 (436/5451)	10.7 (13/122)	4.0 (115/2874)	4.8 (140/2917)	3.2 (63/1988)
Cefotaxim	36.0 (31/86)	6.5 (64/982)	10.4 (11/106)	19.3 (1111/5247)	26.2 (32/122)	19.7 (564/2865)	17.9 (521/2916)	30.6 (609/1987)
Gentamicin	2.7 (2/86)	0.1 (1/982)	0.0 (0/106)	1.7 (86/5144)	2.5 (3/122)	1.3 (36/2872)	1.2 (34/2917)	11.6 (230/1987)
Imipenem	0.0 (0/54)	0.0 (0/274)	0.0 (0/38)	0.2 (1/583)	0.0 (0/57)	0.3 (5/1476)	0.5 (7/1323)	1.3 (13/1034)
Meropenem	0.0 (0/80)	0.0 (0/530)	0.0 (0/55)	0.3 (3/931)	0.0 (0/92)	0.1 (3/2076)	0.2 (4/2252)	0.7 (12/1704)
Piperacillin/Tazobactam	38.0 (27/71)	22.3 (183/819)	27.3 (24/88)	16.3 (805/4934)	12.9 (12/93)	23.4 (567/2426)	22.9 (527/2297)	21.3 (360/1690)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	14.0 (12/86)	6.1 (60/982)	7.5 (8/106)	6.0 (354/5881)	9.0 (11/122)	6.3 (182/2873)	5.9 (171/2919)	6.6 (132/1989)
Spaltentitel: BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen								

Die niedrigsten Resistenzraten können generell für Isolate aus dem (weiblichen und männlichen) Genitaltrakt beobachtet werden, die höchsten Resistenzraten für Isolate aus Blutkulturen (gegen Ceftazidim, Cefotaxim, Gentamicin, Piperacillin/Tazobactam, Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und aus dem Harntrakt (gegen Amikacin, Ciprofloxacin).

## Resistenzraten (gesamt) je Altersgruppe

**Tabelle 10: Gesamtresistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe**

Antibiotikum	<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Amikacin	3.0 (25/843)	1.0 (7/707)	1.1 (4/364)	0.4 (5/505)	0.5 (3/547)	0.4 (3/727)	0.6 (6/945)	0.8 (10/1247)	0.7 (10/1341)	0.9 (8/868)
Ceftazidim	22.1 (217/982)	22.2 (210/945)	18.9 (90/475)	12.5 (89/710)	14.3 (104/727)	16.5 (156/943)	21.7 (274/1263)	23.8 (422/1774)	23.9 (501/2093)	18.8 (278/1477)
Ciprofloxacin	0.4 (4/1029)	0.7 (8/1213)	0.8 (5/595)	3.8 (35/929)	4.7 (45/952)	5.4 (65/1201)	6.6 (109/1650)	7.6 (177/2338)	6.6 (189/2882)	6.5 (141/2172)
Cefotaxim	24.4 (248/1018)	24.0 (289/1203)	18.4 (108/586)	13.7 (126/919)	14.8 (140/948)	16.4 (196/1194)	19.5 (319/1638)	20.6 (476/2313)	21.9 (625/2852)	19.4 (416/2140)
Nitrofurantoin	36.8 (42/114)	26.8 (108/403)	31.3 (51/163)	31.4 (76/242)	27.5 (68/247)	30.7 (101/329)	30.5 (144/472)	33.0 (267/808)	30.5 (354/1159)	30.5 (291/954)
Gentamicin	20.1 (206/1026)	2.8 (33/1178)	1.0 (6/578)	0.6 (5/894)	0.3 (3/926)	1.1 (13/1147)	1.1 (17/1574)	1.8 (39/2209)	1.6 (44/2700)	1.3 (26/1984)
Imipenem	0.4 (2/506)	0.4 (2/434)	0.0 (0/199)	0.3 (1/301)	0.3 (1/298)	0.5 (2/405)	0.7 (4/559)	1.1 (8/732)	0.4 (4/865)	0.3 (2/540)
Meropenem	0.1 (1/878)	0.3 (2/676)	0.0 (0/341)	0.2 (1/431)	0.0 (0/461)	0.3 (2/640)	0.4 (4/892)	0.6 (7/1151)	0.2 (3/1332)	0.2 (2/918)
Piperacillin/Tazobactam	19.6 (176/898)	20.7 (212/1022)	24.3 (124/511)	23.5 (181/771)	20.0 (162/812)	19.9 (202/1017)	22.0 (298/1357)	20.3 (392/1929)	18.5 (442/2383)	18.4 (316/1718)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	7.2 (74/1032)	6.2 (75/1213)	6.0 (36/596)	7.6 (71/930)	6.8 (65/949)	6.0 (72/1200)	6.5 (107/1650)	5.8 (135/2338)	6.1 (177/2880)	5.4 (118/2170)

Für die Mehrzahl an Antibiotika zeigt sich beim Vergleich der Resistenzraten innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen eine gleichmäßige Verteilung. Auffällig ist die mit dem Alter zunehmende Resistenz gegen Ciprofloxacin.

## Resistenzraten der *Enterobacter spp.*-Isolate im untersuchten Zeitraum

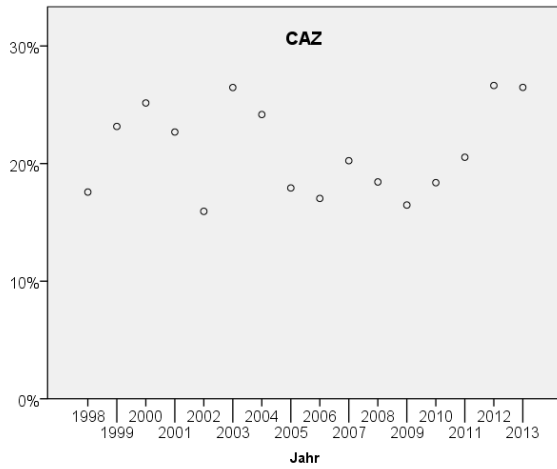


Abbildung 1: Gesamtresistenzraten von *Enterobacter spp.* gegen Cefazidim (CAZ)

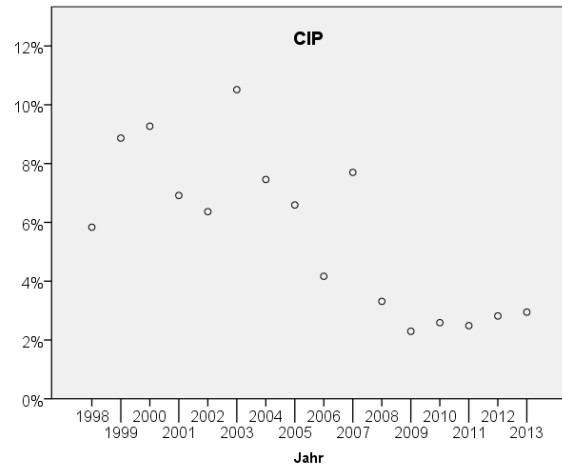


Abbildung 2: Gesamtresistenzraten von *Enterobacter spp.* gegen Ciprofloxacin (CIP)

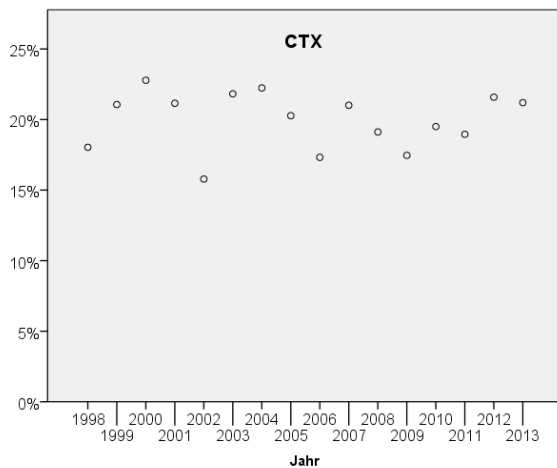


Abbildung 3: Gesamtresistenzraten von *Enterobacter spp.* gegen Cefotaxim (CTX)

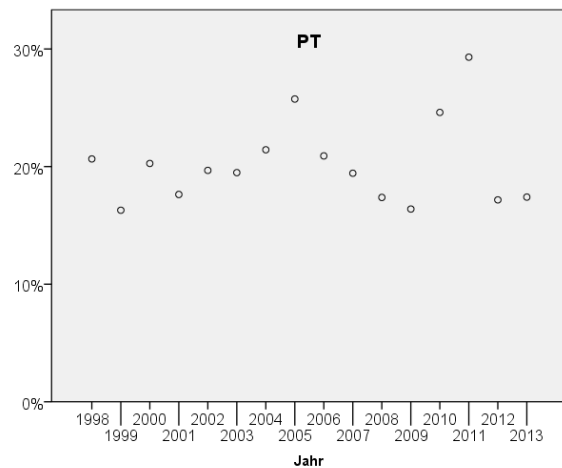


Abbildung 4: Gesamtresistenzraten von *Enterobacter spp.* gegen Piperacillin/Tazobactam (PT)

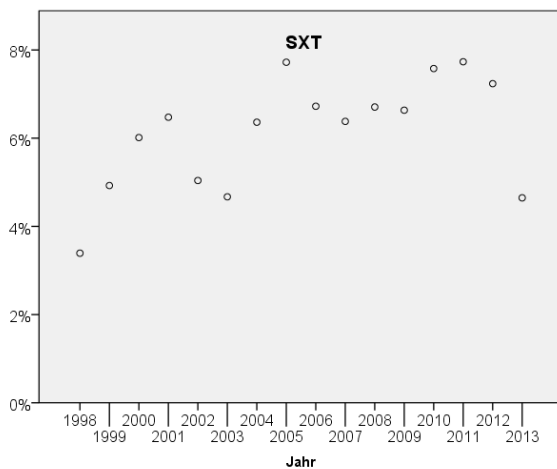


Abbildung 5: Gesamtresistenzraten von *Enterobacter spp.* gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT)

Die Darstellungen zeigen die Resistenzraten aller getesteter *Enterobacter* spp. Isolate im Jahresverlauf für die Antibiotika Ceftazidim, Ciprofloxacin, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam und Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Generell variierte die Zahl der resistenten Erstisolate relativ stark, es kann für kein Antibiotikum eine klare Resistenzzunahme beobachtet werden.

#### 4.1.3 Verteilung ESBL-positiver *Enterobacter* spp.-Isolate

Alle untersuchten *Enterobacter* spp.-Isolate wurden auf die Produktion von ESBL untersucht. Auf Grund der geringen Zahlen (66) wurden keine weiteren Verteilungen bezüglich Geschlecht, Einsendergruppe, Material oder Altersgruppe durchgeführt.

**Tabelle 11: Verteilung der *Enterobacter* spp.-Isolate bezüglich der Produktion von ESBL**

	ESBL pos. Isolate	ESBL neg. Isolate	gesamt
Anzahl	66	14903	14969
Anteil	0.4%	99.6%	100.0%

**Tabelle 12: Verteilung der ESBL-pos. *Enterobacter* spp.-Isolate über die Jahre**

Jahr	1998 - 2008	2009	2010	2011	2012	2013
Anzahl	0	1	3	7	29	26

Die Anzahl der ESBL-positiven *Enterobacter* spp.-Isolate nimmt seit 2009 zu.

## 4.2 *Klebsiella spp.*

### 4.2.1 Datenverteilung

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der im Rahmen der Studie analysierten *Klebsiella spp.*-Isolate hinsichtlich Geschlecht, Einsendergruppe (Krankenhaus oder niedergelassene(r) Arzt/Ärztin), Material, Altersgruppe und Jahr. Im Zeitraum von 1998 bis 2013 wurden insgesamt 24.024 *Klebsiella spp.*-Isolate analysiert.

#### Geschlecht

**Tabelle 13: Geschlechtsverteilung der *Klebsiella spp.*-Isolate**

	m	w	gesamt
Anzahl	9757	14267	24024
Anteil	40.6%	59.4%	100.0%

Ein deutlich größerer Teil der *Klebsiella spp.*-Isolate stammt von weiblichen Patienten.

#### Einsendergruppe

**Tabelle 14: Verteilung der Einsender der *Klebsiella spp.*-Isolate**

	KH	privat	gesamt
Anzahl	11466	12558	24024
Anteil	47.7%	52.3%	100.0%

Die nachgewiesenen *Klebsiella spp.*-Isolate stammen geringfügig häufiger von PatientInnen, die eine/n niedergelassene/n Arzt/Ärztin aufgesucht hatten.

#### Material

**Tabelle 15: Herkunft der *Klebsiella spp.*-Isolate**

	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere	gesamt
Anzahl	119	2237	147	12265	189	3357	2901	2809	24024
Anteil	0.5%	9.3%	0.6%	51.1%	0.8%	14.0%	12.1%	11.7%	100.0%

BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen

Mehr als die Hälfte aller *Klebsiella spp.*-Isolate stammen aus Harnproben, die wenigsten aus Blutkulturen.

#### Altersgruppe (Jahre)

**Tabelle 16: Verteilung der Altersgruppen auf die *Klebsiella spp.*-Isolate**

	<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	gesamt
Anzahl	1657	1421	831	1604	1721	1860	2402	3669	4867	3992	24024
Anteil	6.9%	5.9%	3.5%	6.7%	7.2%	7.7%	10.0%	15.3%	20.3%	16.6%	100.0%

Die *Klebsiella spp.*-Isolate verteilen sich auf alle Altersgruppen, aus der Altersgruppe der 70-79-Jährigen stammen die meisten *Klebsiella spp.*-Isolate.

## 4.2.2. Antibiotikaresistenz

### Resistenzraten (gesamt)

**Tabelle 17: Gesamtresistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate in Prozent (k/n)**

Antibiotikum	Resistenzrate in % (k/n)
Amikacin	3.5 (366/10550)
Amoxicillin/Clavulansäure	9.4 (2264/23975)
Ceftazidim	7.2 (1230/17102)
Ciprofloxacin	6.4 (1543/23995)
Cefotaxim	5.8 (1370/23765)
Nitrofurantoin	24.2 (2297/9404)
Gentamicin	6.7 (1458/21889)
Imipenem	0.9 (60/6747)
Mecillinam	3.7 (120/3220)
Meropenem	0.7 (70/10511)
Piperacillin/Tazobactam	7.0 (1270/18186)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	10.8 (2595/23990)

Die höchsten Gesamtresistenzraten weisen die Antibiotika Nitrofurantoin (24.2%), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (10.8%) und Amoxicillin/Clavulansäure (9.4%) auf.

### Resistenzraten (gesamt) je Geschlecht

**Tabelle 18: Gesamtresistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht**

Antibiotikum	m	w
Amikacin	3.7 (192/5153)	3.2 (174/5397)
Amoxicillin/Clavulansäure	12.4 (1211/9733)	7.4 (1053/14246)
Ceftazidim	8.8 (678/7703)	5.9 (552/9399)
Ciprofloxacin	9.2 (896/9746)	4.5 (647/14249)
Cefotaxim	7.8 (759/9671)	4.3 (611/14094)
Nitrofurantoin	28.3 (905/3196)	22.4 (1392/6208)
Gentamicin	9.3 (845/9097)	4.8 (613/12792)
Imipenem	1.3 (43/3282)	0.5 (17/3465)
Mecillinam	5.0 (60/1208)	3.0 (60/2012)
Meropenem	1.0 (51/5336)	0.4 (19/5175)
Piperacillin/Tazobactam	9.1 (725/7928)	5.3 (545/10258)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	13.1 (1274/9744)	9.3 (1321/14246)

Für alle Antibiotika sind die Resistenzraten der Isolate von männlichen Patienten höher als von weiblichen.

## Resistenzraten (gesamt) je Einsendergruppe

**Tabelle 19: Gesamtresistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe**

Antibiotikum	KH	privat
Amikacin	4.6 (356/7656)	0.3 (10/2894)
Amoxicillin/Clavulansäure	14.6 (1662/11422)	4.8 (602/12557)
Ceftazidim	8.9 (927/10399)	4.5 (303/6703)
Ciprofloxacin	7.4 (843/11437)	5.6 (700/12558)
Cefotaxim	9.2 (1035/11213)	2.7 (335/12552)
Nitrofurantoin	32.3 (921/2847)	21.0 (1376/6557)
Gentamicin	11.0 (1253/11424)	2.0 (205/10465)
Imipenem	1.1 (56/4884)	0.2 (4/1863)
Mecillinam	5.1 (42/827)	3.3 (78/2393)
Meropenem	0.8 (66/8003)	0.2 (4/2508)
Piperacillin/Tazobactam	9.8 (1004/10294)	3.4 (266/7892)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	12.3 (1405/11434)	9.5 (1190/12556)

Für alle analysierten Antibiotika liegen die Resistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate aus Proben von Krankenhäusern höher als aus Proben von niedergelassenen ÄrztInnen. Besonders große Unterschiede gibt es bei den Antibiotika Nitrofurantoin (32.3% zu 21.0%), Gentamicin (11.0% zu 2.0%) und Amoxicillin/Clavulansäure (14.6% zu 4.8%).

## Resistenzraten (gesamt) je Materialgruppe

**Tabelle 20: Gesamtresistenzraten der *Klebsiella spp.* Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe**

Antibiotikum	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere
Amikacin	0.0 (0/103)	0.0 (0/1557)	1.0 (1/104)	4.2 (32/766)	8.7 (14/161)	1.7 (48/2867)	0.9 (23/2496)	9.9 (248/2496)
Amoxicillin/Clavulansäure	14.3 (17/119)	2.5 (55/2236)	6.2 (9/146)	6.9 (845/12264)	23.0 (43/187)	10.7 (357/3347)	8.8 (255/2899)	24.6 (683/2781)
Ceftazidim	10.1 (12/119)	0.7 (13/1795)	3.5 (4/114)	7.9 (486/6156)	22.7 (39/172)	5.9 (190/3228)	4.1 (113/2751)	13.5 (373/2767)
Ciprofloxacin	10.1 (12/119)	1.3 (28/2237)	8.2 (12/147)	7.6 (937/12262)	16.0 (30/188)	5.9 (198/3354)	6.3 (183/2900)	5.1 (143/2788)
Cefotaxim	10.9 (13/119)	0.9 (20/2237)	3.4 (5/146)	4.3 (518/12044)	23.9 (45/188)	5.6 (189/3350)	4.0 (116/2896)	16.7 (464/2785)
Gentamicin	4.2 (5/119)	0.7 (16/2236)	1.4 (2/146)	3.5 (351/10162)	17.6 (33/188)	5.9 (198/3352)	3.0 (86/2899)	26.7 (767/2787)
Imipenem	3.7 (3/81)	0.0 (0/773)	0.0 (0/51)	0.2 (2/1110)	5.7 (6/105)	1.1 (20/1755)	0.4 (6/1390)	1.6 (23/1482)
Meropenem	3.7 (4/108)	0.0 (0/1053)	0.0 (0/82)	0.2 (5/2101)	5.6 (8/142)	1.0 (24/2414)	0.3 (7/2144)	0.9 (22/2467)
Piperacillin/Tazobactam	12.7 (15/118)	1.3 (25/2000)	4.3 (6/138)	5.9 (421/7102)	19.7 (36/183)	9.1 (288/3156)	7.0 (194/2765)	10.5 (285/2725)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	9.2 (11/119)	3.8 (85/2237)	10.8 (16/147)	12.6 (1551/12263)	21.8 (41/188)	7.2 (242/3354)	7.1 (207/2897)	15.9 (442/2785)
Spaltentitel: BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen								

Die generell höchsten Resistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate findet man bei Isolat von Hautoberflächen sowie Blutkulturen. Die niedrigsten stammen vorwiegend aus dem (weiblichen und männlichen) Genitaltrakt.

## Resistenzraten (gesamt) je Altersgruppe

**Tabelle 21: Gesamtresistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe**

Antibiotikum	<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Amikacin	17.9 (239/1337)	5.8 (45/779)	0.2 (1/440)	0.8 (6/781)	0.3 (3/839)	1.5 (14/907)	2.5 (29/1179)	1.0 (15/1552)	0.6 (9/1622)	0.4 (5/1114)
Amoxicillin/Clavulansäure	29.1 (475/1634)	11.6 (165/1420)	8.7 (72/831)	6.6 (105/1602)	6.0 (103/1721)	7.3 (235/1856)	9.6 (231/2397)	8.2 (300/3659)	8.3 (402/4867)	6.9 (276/3992)
Ceftazidim	14.5 (226/1562)	9.5 (106/1114)	8.0 (50/626)	4.3 (48/1127)	4.2 (50/1193)	6.3 (85/1360)	7.8 (138/1780)	6.3 (165/2620)	6.2 (193/3123)	6.5 (169/2597)
Ciprofloxacin	0.3 (5/1636)	2.3 (33/1421)	4.5 (37/831)	4.1 (65/1604)	5.1 (87/1721)	6.6 (122/1858)	7.3 (175/2401)	7.6 (280/3665)	7.8 (378/4866)	9.0 (361/3992)
Cefotaxim	18.6 (302/1620)	8.5 (120/1410)	6.1 (50/817)	3.2 (51/1590)	2.9 (50/1709)	5.1 (94/1843)	5.7 (137/2385)	4.8 (175/3632)	4.4 (212/4799)	4.5 (19/3960)
Gentamicin	41.5 (671/1618)	12.7 (174/1366)	3.3 (26/792)	2.5 (37/1495)	3.1 (50/1613)	3.3 (56/1719)	3.9 (87/2219)	3.3 (110/3318)	3.2 (136/4294)	3.2 (111/3455)
Imipenem	0.0 (0/815)	0.4 (2/472)	0.0 (0/262)	0.2 (1/466)	0.4 (2/555)	2.4 (13/544)	2.1 (16/761)	1.5 (14/947)	0.9 (11/1182)	0.1 (1/743)
Meropenem	0.0 (0/1421)	0.2 (2/793)	0.5 (2/418)	0.2 (1/630)	0.3 (2/634)	2.0 (16/805)	1.4 (16/1104)	1.0 (16/1562)	0.8 (14/1742)	0.07 (1/1402)
Piperacillin/Tazobactam	10.9 (170/1565)	5.0 (57/1151)	6.6 (43/655)	4.2 (50/1196)	5.1 (65/1270)	6.3 (91/1434)	8.8 (167/1898)	6.8 (191/2796)	7.9 (266/3386)	6.0 (170/2835)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	18.3 (299/1635)	8.7 (123/1420)	11.7 (97/831)	7.9 (126/1604)	8.3 (143/1721)	9.6 (179/1857)	9.7 (234/2401)	10.0 (365/3666)	10.9 (528/4865)	12.6 (501/3990)

Die Resistenzraten gegen Ciprofloxacin nehmen kontinuierlich mit dem Alter zu. Die Resistenzraten gegen Amikacin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefotaxim, Gentamicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol liegen bei den <1-Jährigen PatientInnen deutlich höher als in den anderen Altersgruppen.

## Resistenzraten der *Klebsiella spp.*-Isolate im untersuchten Zeitraum

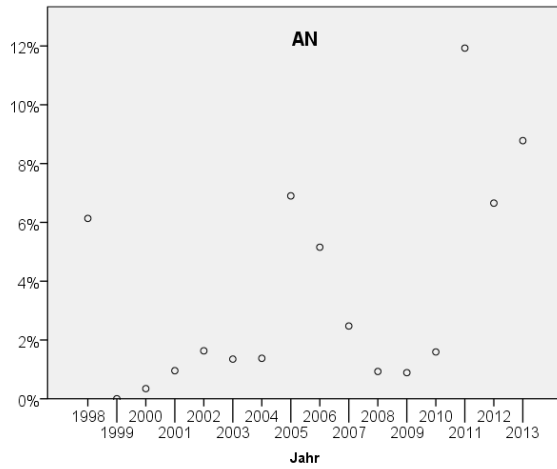


Abbildung 6: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Amikacin (AN)

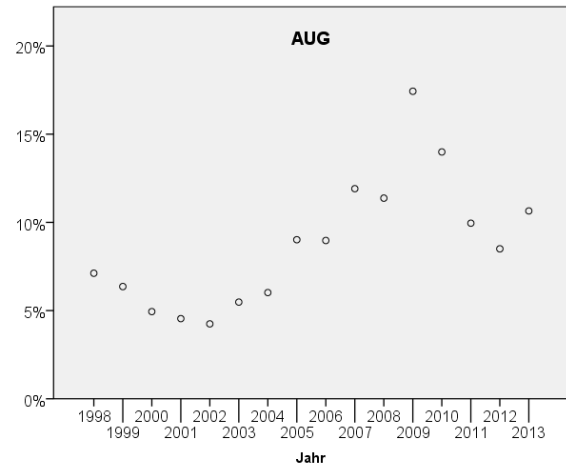


Abbildung 7: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Amoxicillin/Clavulansäure (AUG)

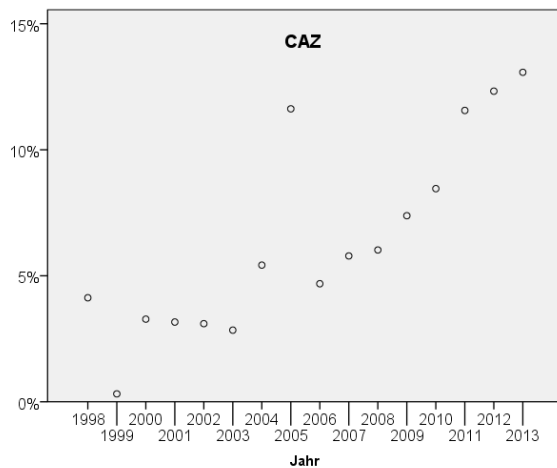


Abbildung 8: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Ceftazidim (CAZ)

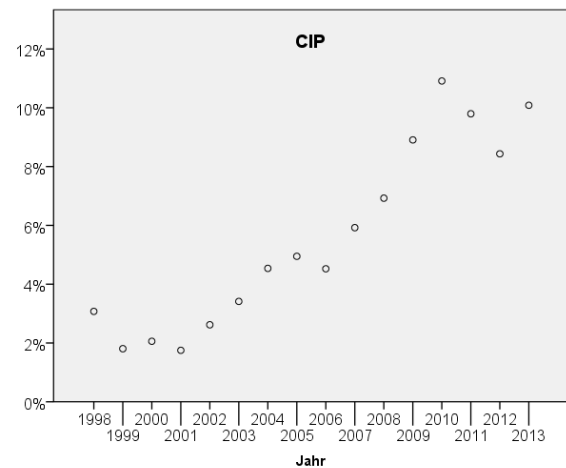


Abbildung 9: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Ciprofloxacin (CIP)

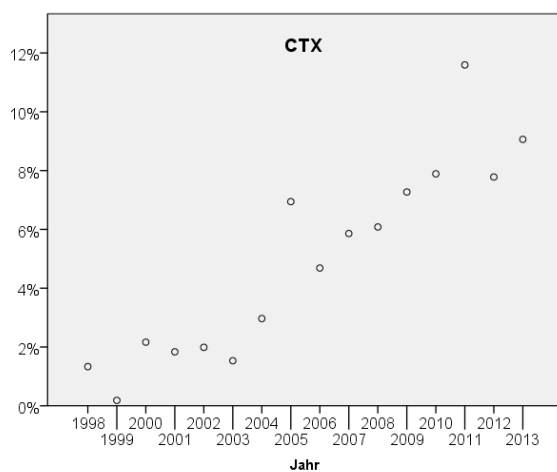


Abbildung 10: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Cefotaxim (CTX)

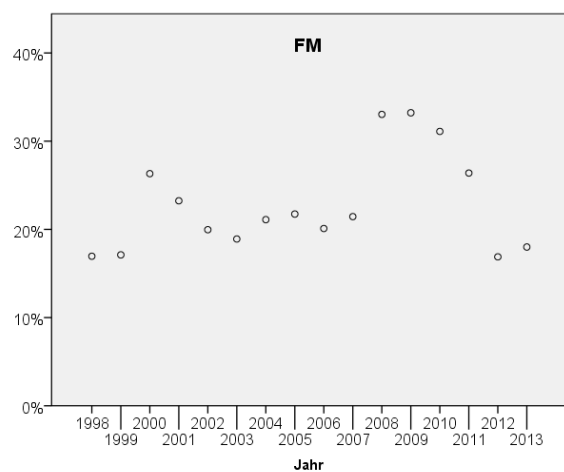


Abbildung 11: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Nitrofurantoin (FM)

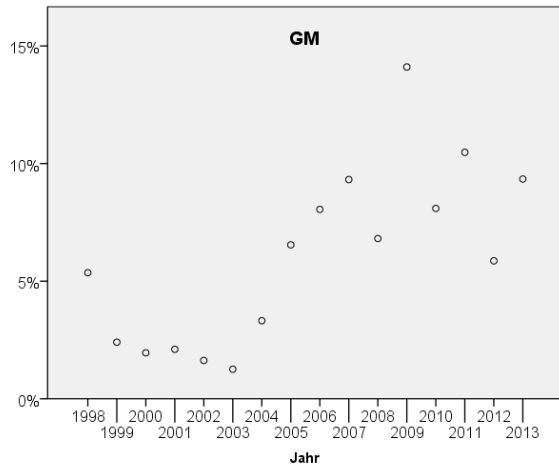


Abbildung 12: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Gentamicin (GM)

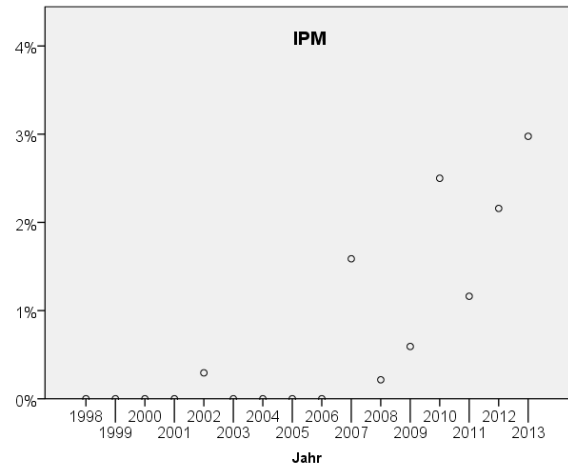


Abbildung 13: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Imipenem (IPM)

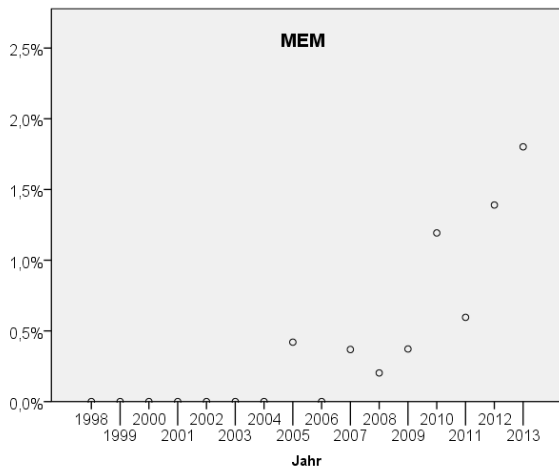


Abbildung 14: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Meropenem (MEM)

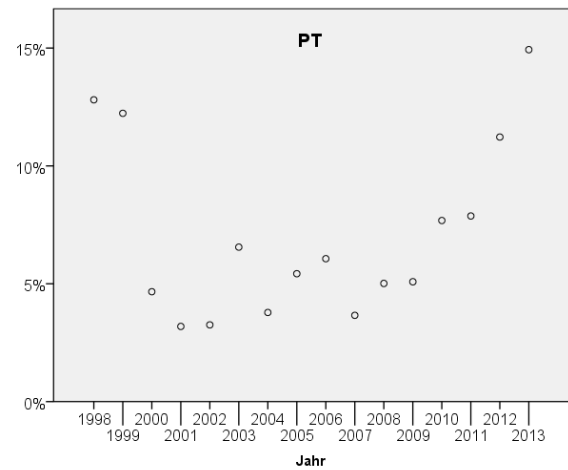


Abbildung 15: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Piperacillin/Tazobactam (PT)

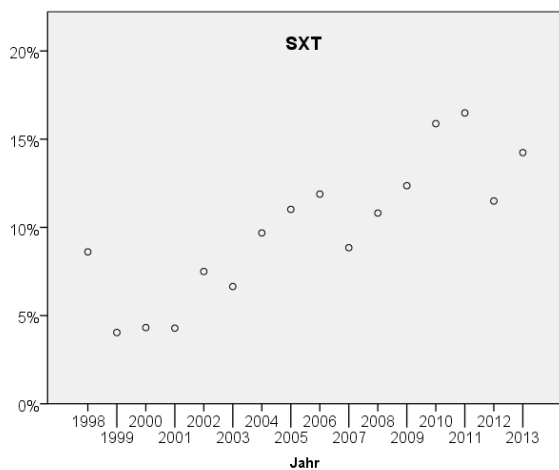


Abbildung 16: Gesamtresistenzraten von *Klebsiella spp.* gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol (SXT)

Im untersuchten Zeitraum schwanken die Resistenzen gegen AN unregelmäßig zwischen 0,0% und 11,9%. Ein steigender Trend bis zu Resistenzraten von ca. 15% ist bei AUG, CAZ, CIP, CTX, GM, PT sowie SXT erkennbar. Gegen FM lagen die Resistenzraten im gesamten Untersuchungszeitraum bei etwa 20%, stiegen jedoch in den Jahren 2008 bis 2010 bis auf 33,2%. Resistenzen gegen IPM und MEM traten erst ab den Jahren 2002 beziehungsweise 2005 auf, seither ist jedoch ein steigender Trend auf niedrigem Niveau zu beobachten.

#### 4.2.3. Verteilung ESBL-positiver *Klebsiella spp.*-Isolate

Alle untersuchten *Klebsiella spp.*-Isolate wurden im mikrobiologischen Labor auf die phänotypische Produktion von ESBL getestet. Die folgenden Tabellen und Diagramme zeigen die Verteilung der ESBL-positiven Isolate über den untersuchten Zeitraum, die Resistenzraten im Vergleich zu den ESBL-negativen *Klebsiella spp.*-Isolaten, sowie die Verteilung hinsichtlich Geschlecht, Einsendergruppe, Material und Altersgruppe.

**Tabelle 22: Verteilung der *Klebsiella spp.*-Isolate bezüglich der Produktion von ESBL**

	ESBL-pos. Isolate	ESBL-neg. Isolate	gesamt
Anzahl	1187	22837	24024
Anteil	4.9%	95.1%	100.0%

Von den 8 verschiedenen isolierten *Klebsiella*-Arten wurden nur von *K. oxytoca* und *K. pneumoniae* ESBL-positive Stämme gefunden.

## Verteilung aller ESBL-positiver *Klebsiella spp.*-Isolate im untersuchten Zeitraum

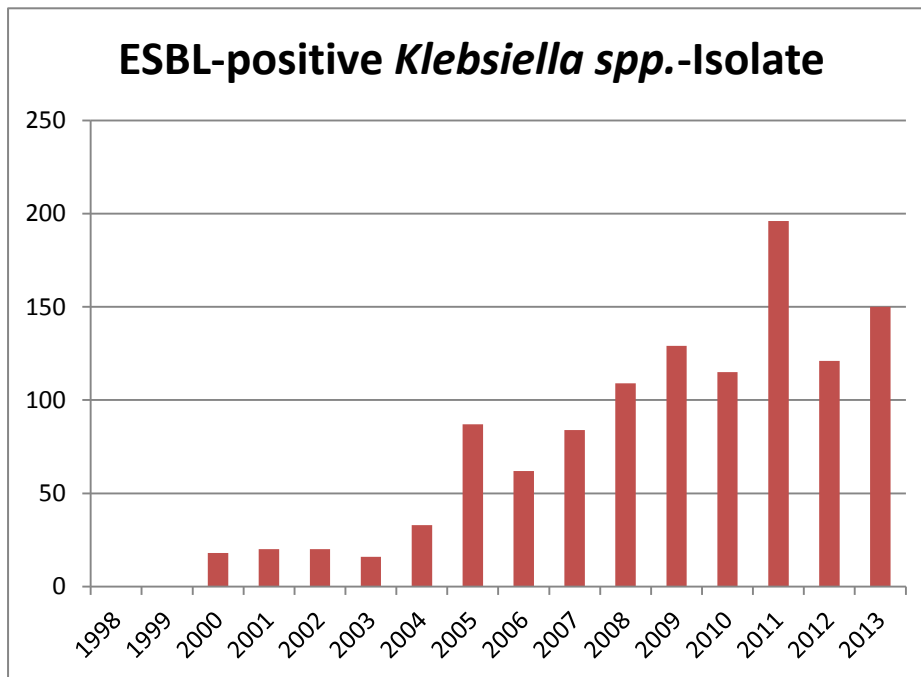


Abbildung 17: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate

Die Zahl der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate im untersuchten Zeitraum steigt stark an.

## Resistenzraten (gesamt) der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate

Tabelle 23: Gesamtresistenzraten der ESBL-pos. *Klebsiella spp.*-Isolate in Prozent (k/n) im Vergleich zu ESBL-neg. Isolaten

Antibiotikum	ESBL-pos. Isolate	ESBL-neg. Isolate
Amikacin	34.8 (301/865)	0.8 (65/9685)
Amoxicillin/Clavulansäure	59.9 (702/1172)	6.8 (1562/22807)
Ceftazidim	87.1 (1002/1151)	1.4 (228/15951)
Ciprofloxacin	46.9 (552/1177)	4.3 (991/22818)
Cefotaxim	98.0 (1153/1177)	1.0 (217/22588)
Nitrofurantoin	79.9 (259/324)	22.4 (2038/9080)
Gentamicin	64.1 (751/1171)	3.4 (707/20718)
Imipenem	1.6 (11/668)	0.8 (49/6079)
Mecillinam	16.5 (21/127)	3.2 (99/3093)
Meropenem	1.5 (17/1104)	0.6 (53/9407)
Piperacillin/Tazobactam	30.0 (351/1169)	5.4 (919/17017)
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	66.2 (779/1177)	8.0 (1816/22813)

ESBL-positive *Klebsiella spp.*-Isolate weisen deutlich öfter eine Koresistenz gegen weitere Antibiotika(-klassen) auf, die deutlichsten Unterschiede können abgesehen von der Gruppe der  $\beta$ -Lactamantibiotika für Gentamicin (64.1% zu 3.4%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (66.2% zu 8.0%) festgestellt werden.

### Anzahl der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate je Geschlecht

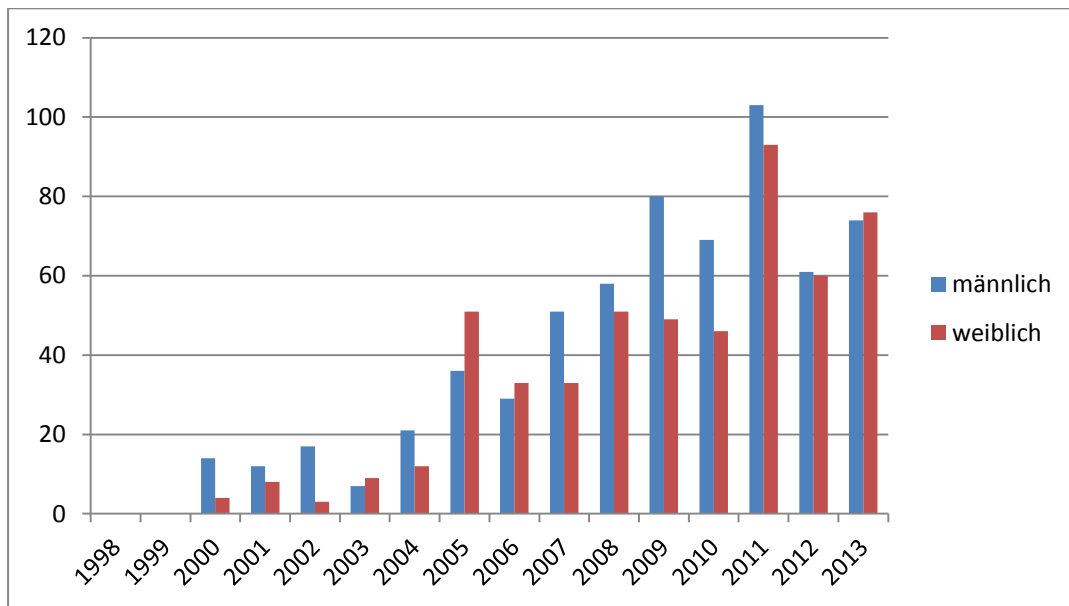


Abbildung 18: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate je Geschlecht

Bei beiden Geschlechtern sieht man eine Zunahme an ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten über den untersuchten Zeitraum.

### Anzahl ESBL-positiver *Klebsiella spp.*-Isolate je Einsendergruppe



Abbildung 19: Zeitliche Verteilung der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate je Einsendergruppe

Im untersuchten Zeitraum sieht man eine deutliche Zunahme von ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten, die aus dem stationären Bereich kommen. Auch für den niedergelassenen Bereich kann ein zunehmender Trend beobachtet werden, jedoch auf deutlich niedrigerem Niveau.

### Anzahl ESBL-positiver *Klebsiella spp.*-Isolate je Materialgruppe

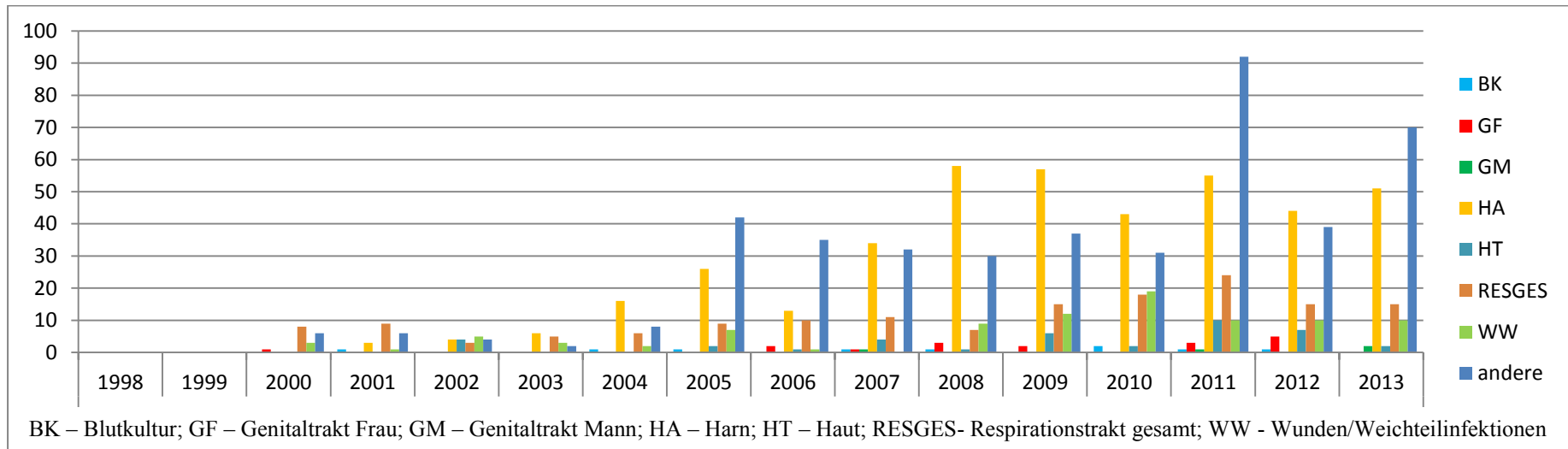


Abbildung 20: Verteilung der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate auf die Materialgruppen

Im untersuchten Zeitraum sieht man eine Zunahme von ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten aus Harn, Respirationstrakt, Wunden/Weichteilinfektionen.

### Anzahl ESBL-positiver *Klebsiella spp.*-Isolate je Altersgruppe

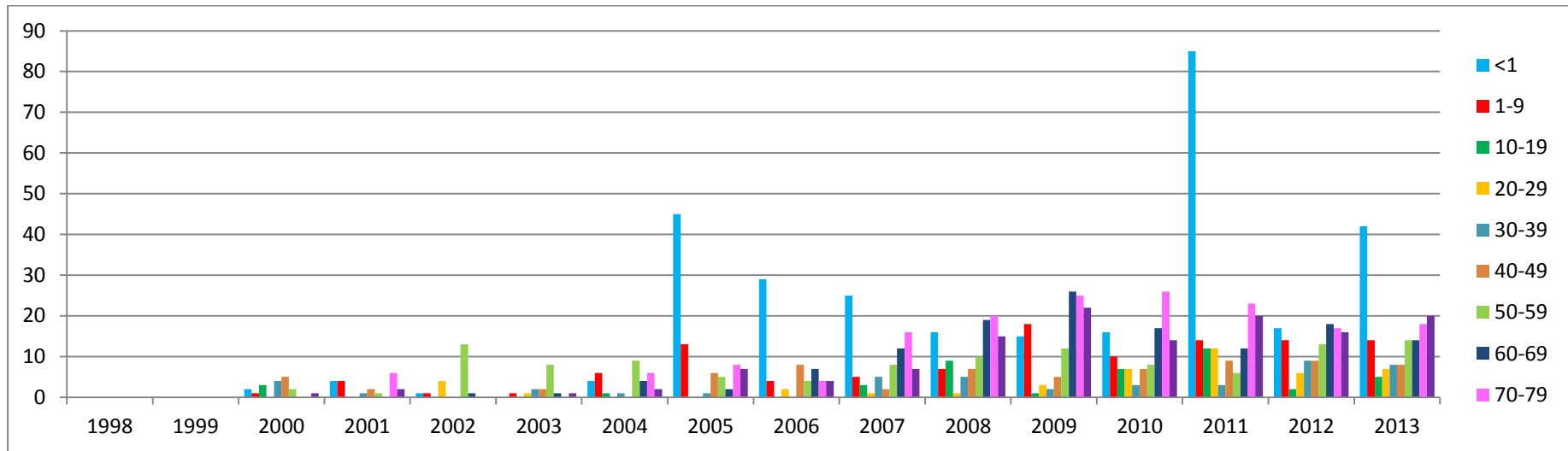


Abbildung 21: Verteilung der ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolate auf die Altersgruppen

Bei den Altersgruppen erkennt man einen steigenden Trend in allen Altersgruppen. Bei den <1-Jährigen fallen einige Jahre mit besonders vielen ESBL-bildenden *Klebsiella spp.*-Isolaten auf.

## 4.3 *Pseudomonas aeruginosa*

### 4.3.1. Datenverteilung

Die folgenden Tabellen zeigen die Verteilung der im Rahmen der Studie analysierten *P. aeruginosa* Isolate hinsichtlich Geschlecht, Einsendergruppe (Krankenhaus oder niedergelassene(r) Arzt/Ärztin), Material, Altersgruppe und Jahr. Insgesamt wurden im Zeitraum von 1998 bis 2013 28.440 *P. aeruginosa*-Isolate analysiert.

#### Geschlecht

**Tabelle 24: Geschlechtsverteilung der *P. aeruginosa*-Isolate**

	m	w	gesamt
Anzahl	15579	12861	28440
Anteil	54.8%	45.2%	100.0%

Ein größerer Teil der *P. aeruginosa*-Isolate stammt von männlichen Patienten.

#### Einsendergruppe

**Tabelle 25: Verteilung der Einsender der *P. aeruginosa*-Isolate**

	KH	privat	gesamt
Anzahl	16446	11994	28440
Anteil	57.8%	42.2%	100.0%

Die ausgewerteten *P. aeruginosa* Isolate stammen zu einem größeren Anteil aus Proben von Krankenhäusern als von niedergelassenen ÄrztInnen.

#### Material

**Tabelle 26: Herkunft der *P. aeruginosa*-Isolate**

	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere	gesamt
Anzahl	98	396	185	10726	261	7519	7372	1883	28440
Anteil	0.3%	1.4%	0.7%	37.7%	1.0%	26.4%	25.9%	6.6%	100.0%

BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen

Die meisten *P. aeruginosa*-Isolate stammen aus Harnproben, die wenigsten aus Blutkulturen.

#### Altersgruppe (Jahre)

**Tabelle 27: Verteilung der Altersgruppen auf die *P. aeruginosa*-Isolate**

	<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	gesamt
Anzahl	851	2065	1428	1531	1591	1964	3030	4215	5766	5999	28440
Anteil	3.0%	7.3%	5.0%	5.4%	5.6%	6.9%	10.7%	14.8%	20.3%	21.0%	100.0%

Die *P. aeruginosa*-Isolate verteilen sich auf alle Altersgruppen, aus der Altersgruppe der ≥ 80-Jährigen stammen anteilmäßig die meisten Isolate.

### 4.3.2. Antibiotikaresistenz

#### Resistenzraten (gesamt)

**Tabelle 28: Gesamtresistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate in Prozent (k/n)**

Antibiotikum	Resistenzrate in % (k/n)
Amikacin	4.8 (842/17439)
Ceftazidim	7.3 (1812/24970)
Ciprofloxacin	17.2 (4900/28432)
Colistin	9.3 (103/1111)
Cefepim	6.6 (1276/19241)
Imipenem	17.9 (1988/11109)
Levofloxacin	26.7 (787/2953)
Meropenem	13.3 (2372/17768)
Tobramycin	9.1 (827/9107)
Piperacillin/Tazobactam	6.0 (1485/24628)

Die höchsten Gesamtresistenzraten können für Chinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin) und für Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) beobachtet werden.

#### Resistenzraten (gesamt) je Geschlecht

**Tabelle 29: Gesamtresistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf Geschlecht**

Antibiotikum	m	w
Amikacin	4.8 (474/9919)	4.9 (368/7520)
Ceftazidim	8.3 (1159/13963)	5.9 (653/11007)
Ciprofloxacin	18.9 (2943/15576)	15.2 (1957/12856)
Colistin	8.4 (53/628)	10.4 (50/483)
Cefepim	7.7 (840/10947)	4.8 (436/9134)
Imipenem	19.7 (1265/6431)	15.5 (723/4678)
Levofloxacin	26.2 (439/1673)	27.2 (348/1280)
Meropenem	15.0 (1519/10101)	11.1 (853/7667)
Tobramycin	8.9 (481/5391)	9.3 (346/3716)
Piperacillin/Tazobactam	6.9 (935/13625)	5.0 (550/11001)

Es ist kein gesamtheitlicher Trend hinsichtlich des Unterschiedes der Antibiotikaresistenz zwischen den beiden Geschlechtern festzustellen.

## Resistenzraten (gesamt) je Einsendergruppe

**Tabelle 30: Gesamtresistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Einsendergruppe**

Antibiotikum	KH	privat
Amikacin	5.5 (664/11482)	3.4 (178/5293)
Ceftazidim	9.5 (1472/15447)	3.6 (340/9523)
Ciprofloxacin	18.0 (2947/16440)	16.3 (1953/11992)
Colistin	9.5 (103/1079)	0.0 (0/32)
Cefepim	8.6 (1067/12413)	3.1 (209/6828)
Imipenem	22.6 (1624/7171)	9.2 (364/3938)
Levofloxacin	29.0 (653/2266)	19.5 (134/687)
Meropenem	16.3 (1940/11906)	7.4 (432/5862)
Tobramycin	9.7 (720/7396)	6.3 (107/1711)
Piperacillin/Tazobactam	7.7 (1146/14816)	3.5 (339/9471)

Der Vergleich zeigt, dass die Resistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate von Proben aus Krankenhäusern höher sind als diejenigen von Proben aus dem niedergelassenen Bereich. Besonders große Unterschiede gibt es bei den Antibiotika Imipenem (22,6% zu 9,2%), Colistin (9,5% zu 0,0%) und Levofloxacin (29,0% zu 19,5%).

## Resistenzraten (gesamt) je Materialgruppe

**Tabelle 31: Gesamtresistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Materialgruppe**

Antibiotikum	BK	GF	GM	HA	HT	RESGES	WW	andere
Amikacin	2.4 (2/83)	0.0 (0/318)	3.1 (5/162)	7.2 (126/1749)	5.6 (13/231)	6.4 (431/6702)	3.2 (210/6535)	3.3 (55/1659)
Ceftazidim	10.2 (10/98)	2.6 (9/346)	5.1 (9/178)	4.8 (364/7610)	8.0 (20/249)	9.3 (695/7446)	7.6 (546/7170)	8.5 (159/1873)
Ciprofloxacin	13.3 (13/98)	2.3 (9/396)	13.0 (24/185)	21.1 (2262/10725)	16.9 (44/261)	14.3 (1078/7515)	17.1 (1259/7370)	11.2 (211/1882)
Cefepim	6.3 (6/95)	0.3 (1/306)	3.2 (5/155)	5.9 (237/4025)	10.3 (23/223)	8.8 (505/6572)	6.1 (399/6495)	6.0 (100/1670)
Imipenem	19.4 (12/62)	4.3 (6/138)	14.3 (11/77)	12.0 (264/2191)	18.9 (23/122)	19.3 (740/3837)	18.9 (708/3739)	23.8 (224/943)
Levofloxacin	15.8 (3/19)	0.0 (0/12)	16.7 (2/12)	48.4 (59/122)	24.2 (8/33)	27.9 (434/1556)	24.1 (236/980)	20.5 (45/219)
Meropenem	11.7 (11/94)	0.4 (1/236)	7.8 (10/128)	9.6 (420/4361)	11.6 (23/198)	18.2 (1010/5547)	12.1 (684/5659)	13.8 (213/1545)
Tobramycin	3.4 (2/58)	0.0 (0/55)	12.9 (8/62)	14.0 (238/1700)	19.8 (17/86)	8.2 (296/3608)	7.0 (186/2643)	8.9 (80/895)
Piperacillin/Tazobactam	9.2 (9/98)	0.5 (2/367)	6.4 (11/171)	4.1 (324/7957)	10.1 (25/247)	7.6 (529/6991)	6.8 (474/7006)	6.2 (111/1789)
Spaltentitel: BK – Blutkultur; GF – Genitaltrakt Frau; GM – Genitaltrakt Mann; HA – Harn; HT – Haut; RESGES- Respirationstrakt gesamt; WW - Wunden/Weichteilinfektionen								

Isolate mit den höchsten Resistenzraten stammen vorwiegend aus dem Harn, besonders hoch sind diese gegenüber den Chinolonen; die niedrigsten Resistenzraten können bei *P. aeruginosa*-Isolaten aus dem weiblichen Genitaltrakt beobachtet werden.

## Resistenzraten (gesamt) je Altersgruppe

**Tabelle 32: Gesamtresistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate in Prozent (k/n) bezogen auf die Altersgruppe**

Antibiotikum	<1	1-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Amikacin	3.3 (22/662)	2.7 (28/1030)	5.3 (57/1073)	12.5 (143/1141)	7.9 (91/1158)	5.1 (72/1400)	5.4 (113/2102)	4.4 (119/2719)	2.8 (90/3271)	3.7 (107/2883)
Ceftazidim	4.4 (35/787)	3.3 (55/1646)	6.4 (85/1318)	10.3 (144/1399)	9.6 (138/1444)	7.7 (138/1793)	10.0 (276/2760)	8.5 (319/3760)	7.4 (367/4948)	5.0 (255/5115)
Ciprofloxacin	1.4 (12/851)	1.5 (32/2065)	10.0 (142/1427)	19.2 (293/1529)	16.7 (266/1591)	15.7 (308/1964)	19.3 (584/3028)	19.1 (804/4214)	20.5 (1183/5764)	21.3 (1276/5999)
Colistin	19.7 (15/76)	0.0 (0/43)	3.3 (6/184)	11.5 (42/365)	13.3 (25/188)	15.4 (12/78)	1.7 (1/60)	0.0 (0/53)	4.9 (2/41)	0.0 (0/23)
Cefepim	2.1 (15/709)	2.1 (25/1177)	5.2 (55/1052)	9.7 (99/1017)	7.8 (86/1099)	6.6 (94/1425)	10.0 (221/2214)	8.6 (225/2955)	7.2 (273/3793)	4.8 (183/3800)
Imipenem	24.7 (71/287)	11.2 (79/701)	17.6 (109/620)	18.6 (115/619)	17.0 (114/672)	15.8 (128/808)	21.3 (293/1373)	21.5 (377/1750)	18.2 (415/2286)	14.4 (187/1993)
Levofloxacin	0.0 (0/86)	5.3 (11/208)	22.9 (61/266)	42.5 (158/372)	42.9 (109/254)	27.6 (58/210)	23.6 (74/314)	26.4 (104/394)	25.8 (122/473)	23.9 (90/376)
Meropenem	13.6 (93/686)	6.7 (75/1115)	11.7 (155/987)	20.4 (215/1053)	16.5 (163/985)	13.4 (172/1280)	16.3 (324/1993)	15.1 (405/2685)	13.2 (457/3454)	8.9 (313/3530)
Tobramycin	22.0 (86/391)	8.2 (41/499)	10.0 (58/579)	16.1 (116/721)	7.9 (48/611)	9.0 (62/685)	8.2 (90/1103)	6.8 (101/1476)	7.2 (123/1705)	7.6 (102/1337)
Piperacillin/Tazobactam	2.2 (17/789)	2.5 (42/1674)	5.9 (75/1278)	7.3 (98/1341)	6.4 (86/1347)	5.3 (93/1725)	10.1 (263/2610)	7.4 (275/3696)	5.7 (281/4921)	4.9 (255/5185)

Die Resistenzrate gegen Ciprofloxacin nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu. Für die restlichen Antibiotika ist kein altersabhängiger Trend erkennbar.

## Resistenzraten der *P. aeruginosa*-Isolate im untersuchten Zeitraum

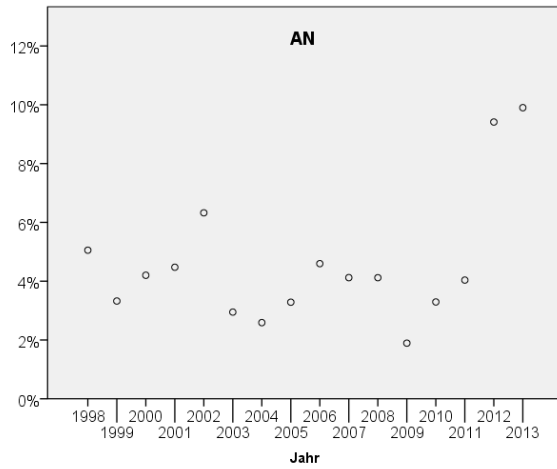


Abbildung 22: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Amikacin (AN)

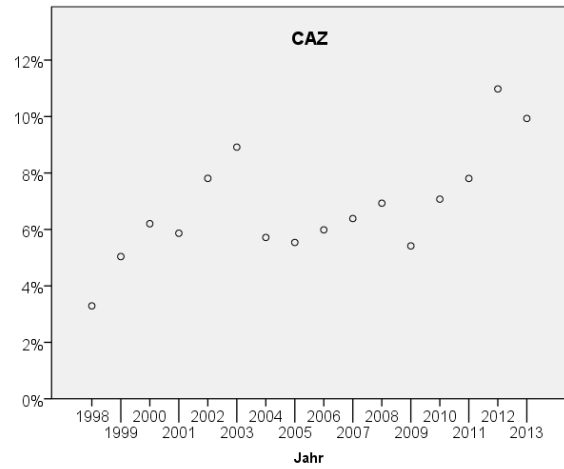


Abbildung 23: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Ceftazidim (CAZ)

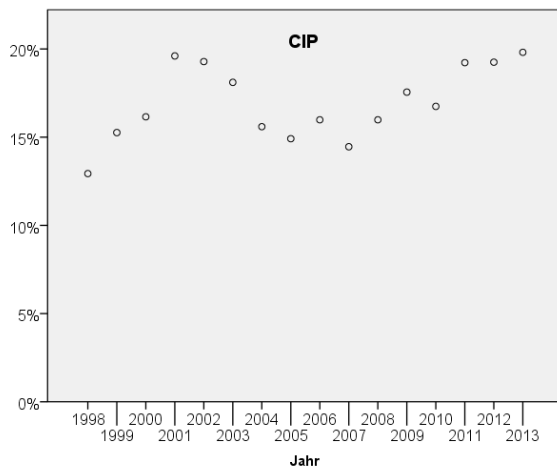


Abbildung 24: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Ciprofloxacin (CIP)

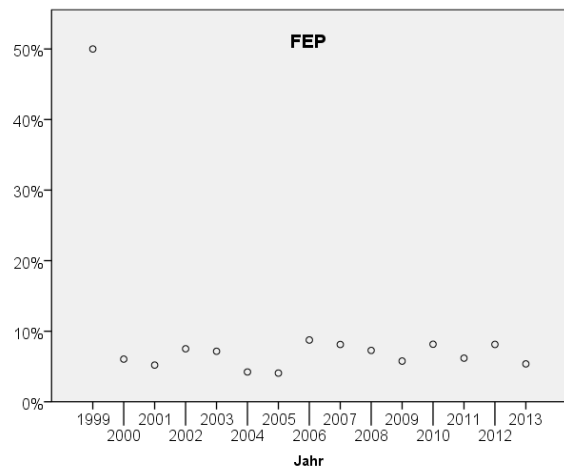


Abbildung 25: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Cefepim (FEP)

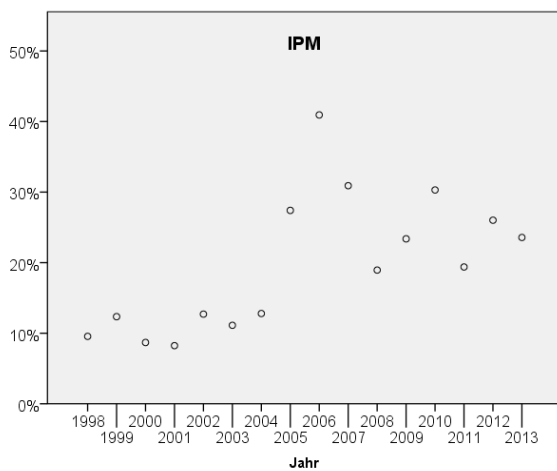


Abbildung 26: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Imipenem (IPM)

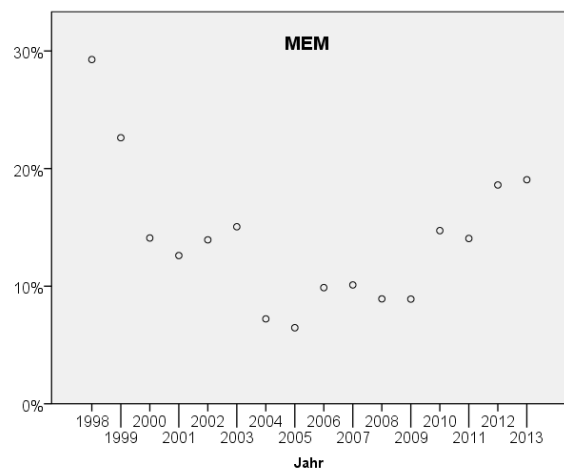
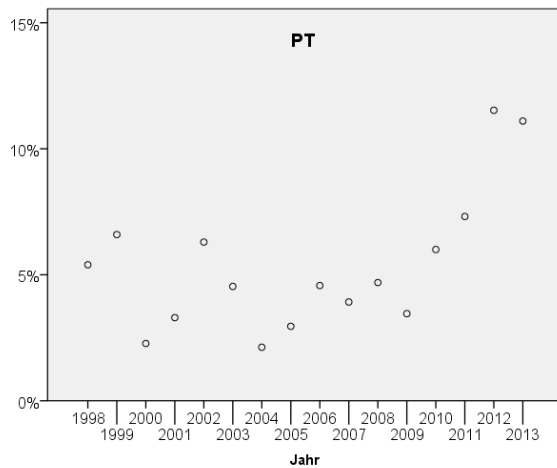


Abbildung 27: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Meropenem (MEM)



**Abbildung 28: Gesamtresistenzraten von *P. aeruginosa* gegen Piperacillin/Tazobactam (PT)**

Ein klar steigender Trend der Antibiotikaresistenz kann für den untersuchten Zeitraum für Amikacin, Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam beobachtet werden. Auch gegen die Substanzen der Carbapeneme (Imipenem und Meropenem) kann gesamtheitlich eine Zunahme der Resistenz erkannt werden. Die teilweise höheren Resistenzraten zu Beginn des Untersuchungszeitraumes sind auf eine geringe Fallzahl in diesen Jahren zurückzuführen. Die Resistenzen gegen Cefepim haben sich nicht wesentlich verändert (zwischen 4,1% und 8,8%). Die 50%ige Resistenzrate im Jahr 1999 ist auf die niedrige Fallzahl von 14 PatientInnen zurückzuführen.

## 5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wird der Nachweis und das Antibiotikaresistenzverhalten von *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa* analysiert und mit patientInnen-spezifischen Daten verknüpft. Die dazu verwendeten Daten stammen aus dem Einsendegebiet des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin (Teile des Universitätsklinikums Graz, andere öffentliche und private steirische Krankenanstalten, niedergelassene ÄrztInnen) aus dem Zeitraum von 1998 bis 2013.

In dieser Arbeit wurde den Isolaten die Lokalisation ‚Krankenhaus‘ oder ‚im niedergelassenen Bereich‘ zugeteilt, je nachdem wo sich der/die PatientIn gerade befand, als die Probe entnommen wurde. Diese Zuordnung wurde gewählt, da es im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich war, Daten zur Schwere der Erkrankung oder zum Therapieerfolg zu eruieren. Die verfügbaren Daten lassen auch keine Aussage über die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zu, was für die exakte Einteilung in ‚hospital acquired‘ oder ‚community acquired‘ am besten geeignet gewesen wäre. Was die Antibiotikaresistenzraten betrifft, könnte auch der Umstieg von den NCCLS zu den EUCAST Interpretations-Richtlinien im Jahr 2011 (was europaweit so gemacht wurde) eine weitere Verzerrung in der Vergleichbarkeit der Daten bewirken. Mehrere Autoren zeigten hier einen Anstieg bei bestimmten Antibiotikaresistenzen für gewisse *Enterobacteriaceae spp.*, nachdem die EUCAST Richtlinien eingeführt wurden. (27, 28) Da unsere Ergebnisse jedoch keinen plötzlichen Anstieg bei diesen Antibiotikaresistenzen zum Zeitpunkt der Umstellung zeigen, dürfte diese Verzerrung bei der Größe der vorliegenden Datenmenge zu vernachlässigen sein.

Antibiotikaresistenz-Surveillance stellt eine wesentliche Maßnahme zur Verhinderung der Ausbreitung bakterieller Resistenzen dar. Es gibt hierzu eine Fülle an internationalen Studien, die sich mit der aktuellen Resistenzlage bei *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa* beschäftigen, wie z.B. Jones et al. (29), Bedenic et al. (30), Gales et al. (31), Badal et al. (32), European Centre for Disease Prevention and Control (33) und von Kaye und Pogue (34). Um mögliche Risikofaktoren für den Nachweis von (multi-) resistenten Bakterien zu identifizieren, sind vor allem Studien von Bedeutung, die die Zusammenhänge zwischen bakteriellen Antibiotikaresistenzen und patientInnen-bezogenen Faktoren untersuchen. In der Literatur finden sich einige Arbeiten, die verschiedene PatientInnendaten

und klinische Faktoren mit dem Auftreten von resistenten Enterobacteriaceae- und *P. aeruginosa*-Isolaten korrelieren. Jedoch behandeln diese Studien zumeist nur bestimmte Infektionslokalisationen, PatientInnenkohorten oder ganz spezielle Resistenzprobleme. Außerdem basieren diese Studien oft auf einer geringen Datengrundlage, was die Interpretation der statistischen Auswertung erschwert. (35-41)

Die vorliegende Arbeit stellt eine umfassende statistische Auswertung von Antibiotikaresistenzdaten von *Enterobacter spp.*-, *Klebsiella spp.*- und *P. aeruginosa*-Isolaten in Kombination mit patientInnenbezogenen Daten dar, die auf einer Datenbank mit mehr als 67.000 Einträgen aus dem Einsendebereich des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz basiert. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind ein deutlicher Unterschied in den Antibiotikaresistenzraten zwischen unterschiedlichen Infektionslokalisationen, ein signifikant höherer Prozentsatz an resistenten Isolaten aus Krankenhäusern im Vergleich zum niedergelassenen Bereich, sowie ein signifikant größerer Prozentsatz an resistenten *Enterobacter spp.* und *Klebsiella spp.*-Isolaten bei männlichen Patienten.

Bezüglich der Antibiotikaresistenzraten bei den untersuchten Bakterienarten liegt Österreich im Vergleich zu den Nachbarländern meist günstiger, mit Ausnahme von Deutschland, das recht ähnliche Daten liefert. Während in Österreich im Jahr 2013 rund 16% der *K. pneumoniae*-Isolate gegen Fluorchinolone resistent waren, so waren es in den Nachbarländern, ausgenommen Deutschland, zwei- bis viermal so viel. Dieselbe Beobachtung kann auch bei *K. pneumoniae*-Isolaten gemacht werden, die resistent gegen Cephalosporine der 3. Generation und Aminoglykoside sind, sowie bei *P. aeruginosa*-Isolaten mit Resistenzen gegen Aminoglykoside, Fluorchinolone, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam und Carbapeneme. Bei keinem der in dieser Arbeit untersuchten Bakterienarten und Antibiotika weisen die Referenzdaten für Österreich deutlich schlechtere Werte als die der Nachbarländer auf. (1)

Obwohl Österreich europaweit bei den Resistenzen meist im unteren Mittelfeld liegt, nimmt auch bei uns die Zahl an multiresistenten Erregern zu. Besonders deutlich kann das für *Klebsiella spp.*-Isolate dokumentiert werden. In unserem Datensatz steigt der Anteil an ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten (*K. oxytoca* und *K. pneumoniae*) im Untersuchungszeitraum stark an. Einen Spitzenwert lieferte das Jahr 2011, in dem 10,0% der

*Klebsiella spp.*-Isolate eine ESBL-Bildung aufwiesen. Laut dem AURES 2013 stieg die Anzahl der *K. pneumoniae*-Isolate von 8,4% im Jahr 2009 auf 15,9% im Jahr 2013 an. (1)

Besonders auffällig ist, dass vor allem bei den <1-Jährigen die Anzahl an multiresistenten Isolaten im Vergleich zu den anderen Altersgruppen wesentlich höher ist (siehe Abb. 21). Im Jahr 2011, aus dem die meisten multiresistenten Isolate stammen, waren es 85 von 196 Isolaten, das entspricht 43,4%. Die hohen Zahlen in den Jahren 2005 bis 2007 beziehen sich zum Großteil jedoch nicht auf Infektionen, sondern lediglich auf Kolonisationen. Die Studie von Strenger et al. (42) berichtet über drei Ausbrüche von Kolonisationen mit ESBL-positiven *Klebsiella spp.* auf der neonatalen Intensivstation des LKH Graz. Die damals regelmäßig durchgeführten Stuhluntersuchungen ergaben diese Daten, jedoch gibt es keine Hinweise, dass es bei diesen Neonaten zu einer Infektion gekommen wäre.

Aber nicht nur die Anzahl der multiresistenten Isolate ist bei dieser Altersgruppe besonders hoch, sondern auch bei den anderen Bakterienarten zeigt die Altersgruppe der <1-Jährigen oft viel höhere Resistenzen auf als beispielsweise die der 1-9-Jährigen. Zum Beispiel weisen bei den *Enterobacter spp.*-Isolaten die <1-Jährigen gegenüber Gentamicin eine Resistenz von 20,1% auf, wobei aber die durchschnittliche Resistenz aller anderen Altersgruppen nur bei ungefähr 1,5% liegt (Tab. 10). Ein ähnliches Ergebnis liefern die *Klebsiella spp.*-Isolate der <1-Jährigen gegenüber Gentamicin, 41,5% zu sonst durchschnittlich 3,5% (Tab. 21). Zu erwähnen ist, dass bei den <1-Jährigen oft mehrere Proben an aufeinanderfolgenden Tagen zur Analyse eingesandt wurden, die zwar auf Grund des gleichen Resistenzmusters nicht mehrfach in die Analyse miteinbezogen wurden, aber auf einen stationären Aufenthalt hinweisen. Dies könnte eventuell auf eine hohe Keimbelastung beziehungsweise eine hohe Belastung mit multiresistenten Keimen auf diesen Stationen hinweisen.

Bei den Auswertungen aller drei Bakteriengruppen zeigte sich, dass die Isolate aus dem stationären Bereich höhere Resistenzen aufweisen als aus dem niedergelassenen Bereich (Tab. 8, Tab. 19, Tab. 30). Ähnliche Ergebnisse zeigen beispielsweise die Studie von Archibals et al. (43). Dies könnte einerseits damit erklärt werden, dass PatientInnen mit komplizierten Infekten eher im Krankenhaus behandelt werden als im niedergelassenen Bereich, oder auch, dass im Krankenhaus eine höhere Keimbelastung mit resistenten Bakterien vorliegt. Auch bei der Auswertung der ESBL-positiven Isolate sieht man, dass die Anzahl im stationären Bereich über den untersuchten Zeitraum stark angestiegen ist, im niedergelassenen Bereich hingegen nur gering. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass einige dieser, im niedergelassenen Bereich behandelten, Infektionen ursprünglich aus dem

Krankenhaus stammen, da auch Erkrankungen, die kurz nach der Entlassung auftreten, der Definition nach als nosokomial gelten.

Betrachtet man die Ergebnisse der *Enterobacter spp.*-Isolate, so sieht man, dass, obwohl zahlenmäßig etwas mehr Isolate von weiblichen Patientinnen stammen, die Isolate von männlichen Patienten höhere Antibiotikaresistenzen aufweisen. Dieselbe Beobachtung kann bei den *Klebsiella spp.*-Isolaten gemacht werden, bei den *P. aeruginosa*-Isolaten ist jedoch kein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass Frauen und Männer mit Krankheiten unterschiedlich umgehen, Frauen vielleicht früher als Männer einen Arzt aufsuchen und mehr Compliance im Hinblick auf die Therapie zeigen – antibiotische Therapien wie verordnet einnehmen und nicht nach Besserung der Symptome die Therapie selbstständig abbrechen. Anders ist dies jedoch bei den ESBL-positiven *Klebsiella spp.*-Isolaten. Hier stammen deutlich mehr Isolate von Patientinnen, was damit zusammenhängen könnte, dass die meisten Isolate aus dem Harn stammen und Harnwegsinfekte deutlich häufiger bei Frauen vorkommen als bei Männern.

Die vorliegende Studie stellt eine umfassende Analyse von *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* und *P. aeruginosa* dar. Insbesondere der Tatsache, dass hier alle Arten eines bestimmten Zeitraums eingeschlossen werden konnten, gibt einen umfassenden Überblick über die Entwicklung von Resistenzraten im Einsendegebiet. Aufbauend auf diesen Daten kann der Verlauf für die nächsten Jahre gut beobachtet werden und zusammen mit anderen Berufsgruppen, wie Krankenhaushygienikern oder den Spezialisten für Infektiologie an einem sinnvollen Antibiotic Stewardship gearbeitet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Resistenzbericht Österreich AURES 2013. 2014 [eingesehen am 21.07.2015]. <http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/9/2/1/CH1318/CMS1416214760260/aures2013.pdf>.
2. Rat der Europäischen Union. Schlussfolgerungen des Rates vom 22. Juni 2012 zu den Auswirkungen der Antibiotikaresistenz in der Human- und Tiermedizin – Die Initiative „Eine Gesundheit“ 2012 [eingesehen am 21.07.2015]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2012:211:0002:0005:DE:PDF>.
3. ECDC/EMEA Joint Working Group. TECHNICAL REPORT: The bacterial challenge - time to react. Stockholm: 2009.
4. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes and New Infections*. 2015;6:22–9.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Using antibiotics responsibly - Factsheet for experts [eingesehen am 30.07.2015]. <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics/pages/factsexperts.aspx>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Resistenzbericht Österreich AURES 2009. 2010 [eingesehen am 08.12.2015]. [http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel\\_Medizinprodukte\\_Dateien/AURES/Aures\\_2009.pdf](http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AURES/Aures_2009.pdf).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) [eingesehen am 08.12.2015]. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx).
8. Badura A, Feierl G, Pregartner G, Krause R, Grisold AJ. Antibiotic resistance patterns of more than 120 000 clinical *Escherichia coli* isolates in Southeast Austria, 1998-2013. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(6):569.e1–e7.
9. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, Wurzner R, Brunner A, Zimmerhackl LB. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(4):597-602.
10. Zarfel G, Hoenigl M, Würstl B, Leitner E, Salzer HJ, Valentin T, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Austria, 2001–2010. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(11):E5–E8.
11. Daxboeck F, Rabitsch W, Stadler M, Assadian O, Leitgeb J. High resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to paromomycin, an agent used for selective bowel decontamination (SBD). *GMS Hygiene and Infection Control*. 2013;8(1).
12. Darai G, Handermann M, Sonntag H, Zöller L. Lexikon Der Infektionskrankheiten Des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. 4. Auflage. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York; 2012. S. 278-279, 455-457, 683-685.
13. Kayser FH, Böttger EC, Haller O, Deplazes P, Roers A. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. 13. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York; 2014. S. 307, 335.
14. Rolle M, Mayr A. Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York; 2007. S. 367, 378-379, 426-427, .
15. Fuchs G, Schlegel H-G. Allgemeine Mikrobiologie: Begründet von Hans-Günter Schlegel. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York; 2006. S. 367.
16. Hof H, Dörries R. Medizinische Mikrobiologie. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart; 2009. S. 300-306, 400-402.
17. Spektrum der Wissenschaft. Lipopolysaccharid [eingesehen am 27.06.2015]. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/lipopolysaccharid/39561>.
18. Fenner C. Laborfachinformation: Was ist „ESBL“ ? Allgemeine Informationen über Extended-spectrum beta-Lactamase (ESBL) produzierende gramnegative Keime und Hygienemaßnahmen. Hamburg [eingesehen am 25.07.2015]. [www.fennerlabor.de/uploads/media/ESBL2\\_2011.pdf](http://www.fennerlabor.de/uploads/media/ESBL2_2011.pdf).
19. Lehner S, Grabein B, Pfaller P, Kopp R. Bedeutung ESBL-produzierender Keime für die klinische Chirurgie. *Der Chirurg*. 2009;80(6):527-36.

20. Radjenovic D, Nydegger U, Wydler M, Risch M, Risch L. Spektrometrische Identifikation bakterieller Keime mittels MALDI TOF 2009 [eingesehen am 27.06.2015]. [http://www.sulm.ch/pipette\\_magazin/files/pipette/2009-05/2009-05-025.PDF](http://www.sulm.ch/pipette_magazin/files/pipette/2009-05/2009-05-025.PDF).
21. bioMérieux. The Technology 2014 [eingesehen am 22.10.2014]. <http://www.vitekms.com/technology.html>.
22. Pincus D. Microbial Identification Using the BioMérieux Vitek® 2 System Hazelwood, MO, USA: bioMérieux, Inc.; [eingesehen am 14.10.2014]. [http://store.pda.org/TableOfContents/ERMM\\_V2\\_Ch01.pdf](http://store.pda.org/TableOfContents/ERMM_V2_Ch01.pdf).
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Blättchendiffusionstest zur antimikrobiellen Empfindlichkeitstestung Version 3.0 2013 [eingesehen am 27.06.2015]. [http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.eucast.org%2Ffileadmin%2Fsrc%2Fmedia%2FPDFs%2FEUCAST\\_files%2FDisk\\_test\\_documents%2FGermany%2FHandbuch\\_v\\_3.0\\_EUCAST\\_Disk\\_Test\\_final.pdf&ei=GpKOVbbwBYbxUqaMvdAI&usg=AFQjCNHDV9oHqkiia2B0IK9zFeDkfHzBLQ&bvm=bv.96783405,d.d24](http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.eucast.org%2Ffileadmin%2Fsrc%2Fmedia%2FPDFs%2FEUCAST_files%2FDisk_test_documents%2FGermany%2FHandbuch_v_3.0_EUCAST_Disk_Test_final.pdf&ei=GpKOVbbwBYbxUqaMvdAI&usg=AFQjCNHDV9oHqkiia2B0IK9zFeDkfHzBLQ&bvm=bv.96783405,d.d24).
24. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G, Kaufmann S, Schulz T. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York; 2012. S. 274, 461-462, 735.
25. Nachnani S, Scuteri A, Newman MG, Avanesian AB, Lomeli SL. E-test: a new technique for antimicrobial susceptibility testing for periodontal microorganisms. *Journal of Periodontology*. 1992;63(7):576-83.
26. bioMérieux. VITEK® 2: Healthcare [eingesehen am 27.06.2015]. <http://www.biomerieux-usa.com/clinical/vitek-2-healthcare>.
27. Hombach M, Bloemberg GV, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(3):622-32.
28. Wolfensberger A, Sax H, Weber R, Zbinden R, Kuster SP, Hombach M. Change of Antibiotic Susceptibility Testing Guidelines from CLSI to EUCAST: Influence on Cumulative Hospital Antibiograms. *PLoS One*. 2013;8(11):e79130.
29. Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Bradley JS. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;23(6):445-55.
30. Bedenic B, Goic-Barisic I, Budimir A, Tonkic M, Mihajkevic LJ, Novak A, et al. Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase production of selected gram-negative bacilli from two Croatian hospitals: MYSTIC study results. *Journal of Chemotherapy*. 2010;22(3):147-52.
31. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2012;73(4):354-60.
32. Badal RE, Bouchillon SK, Lob SH, Hackel MA, Hawser SP, Hoban DJ. Etiology, extended-spectrum beta-lactamase rates and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections in patients in general pediatric and pediatric intensive care units-global data from the study for monitoring antimicrobial resistance trends 2008 to 2010. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(6):636-40.
33. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report - Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Stockholm. 2014 [eingesehen am 15.02.2016]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
34. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-62.
35. O'Fallon E, Kandel R, Schreiber R, D'Agata EM. Acquisition of multidrug-resistant gram-negative bacteria: incidence and risk factors within a long-term care population. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(11):1148-53.
36. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends in Microbiology*. 2011;19(8):419-26.

37. Metan G, Demiraslan H, Kaynar LG, Zararsiz G, Alp E, Eser B. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(2):143-9.
38. Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009–11 in 14 European and Mediterranean countries *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(7):1804-14.
39. Ivady B, Kenesei E, Toth-Heyn P, Kertesz G, Tarkanyi K, Kassa C, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*. 2015.
40. Moini AS, Soltani B, Taghavi Ardakani A, Moravveji A, Erami M, Haji Rezaei M, et al. Multidrug-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Patients in Kashan, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015;8(10):e27517.
41. Oliveira MC, Oliveira CR, Goncalves KV, Santos MS, Tardelli AC, Nobre VA. Enterobacteriaceae resistant to third generation cephalosporins upon hospital admission: risk factors and clinical outcomes. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(3):239-45.
42. Strenger V, Gschliesser T, Grisold AJ, Zarfel G, Feierl G, Masoud L, et al. Orally administered colistin leads to colistin-resistant intestinal flora and fails to prevent faecal colonisation with extended-spectrum-lactamase-producing enterobacteria in hospitalised newborns. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2011;37(1):67-9.
43. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial Resistance in Isolates from Inpatients and Outpatients in the United States: Increasing Importance of the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24(1):211-5.