

Diplomarbeit

**Blood culture isolates in a university hospital: a
retrospective six-year analysis of species
distribution and antimicrobial susceptibilities**

eingereicht von
Claudia Pfnieß
Matrikelnummer: 0210535

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von
ao. Univ. Prof. Dr. Robert Krause

Ort, Datum

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

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Hr. ao. Univ. Prof. Dr. Robert Krause für die gute Betreuung und Unterstützung, sowie für die hilfreichen Ratschläge und die Motivation bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Mein großer Dank gilt natürlich auch meinen Eltern und meiner Schwester, die mir während meines ganzen Studiums mit Rat und Tat zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Abstract

Background: Bloodstream infections are a major cause of morbidity and mortality. Immediate administration of adequate antimicrobial therapy results in higher survival rates. Initial calculated antibacterial therapy depends on local epidemiologic and resistance data.

Methods: In this study data from 24.486 blood cultures which had been processed at the Microbiological Laboratory, Department of Internal Medicine Graz between 2002 and 2007, using the Bactec 9240 blood culture system were retrospectively analyzed regarding epidemiologic and resistance properties.

Results: 2917 of 24.486 blood cultures (11,9%) were tested positive and 3350 bacterial isolates were cultured. During the investigated period of 6 years, no significant differences in the distribution of the seven most common bacteria have been observed. Resistance rates were stable in most bacterial isolates with two exceptions. Resistance rates of *Escherichia coli* increased for relevant antibacterial agents and resistance rates of *Pseudomonas* species decreased.

Conclusion: During these 6 years the distribution of the most common pathogens is steady. The increasing resistance rates of *Escherichia coli* for relevant antimicrobial agents have to be considered for the calculated sepsis therapy.

Zusammenfassung

Sepsis zählt zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Durch die rasche Verabreichung einer adäquaten antimikrobiellen Therapie können höhere Überlebensraten erzielt werden. Die initiale kalkulierte antibakterielle Therapie hängt von lokalen Epidemiologie- und Resistenzdaten ab.

In dieser Studie wurden Daten von 24.486 Blutkulturen, die zwischen 2002 und 2007 am Mikrobiologischen Labor, Klinik für Innere Medizin, Graz, bearbeitet worden sind, mittels dem Bactec 9240 Blutkulturen-System retrospektiv bezüglich ihres epidemiologischen und ihres Resistenzverhalten analysiert.

2917 von 24.486 Blutkulturen (11,9%) waren positiv und 3350 Bakterienisolate sind kultiviert worden. Während der Untersuchungsperiode von 6 Jahren hat sich in der Häufigkeit der ersten sieben Keime keine signifikante Umverteilung ergeben. Die Resistenzraten waren bis auf 2 Ausnahmen bei den meisten Bakterien stabil. Die Resistenzraten von *Escherichia coli* gegenüber der relevanten Antibiotika haben zugenommen und die Resistenzraten von *Pseudomonas species* haben abgenommen.

Die Verteilung der häufigsten Erreger einer Bakteriämie ist seit 6 Jahren unverändert. Die zunehmende Resistenz von *Escherichia coli* auf relevante antimikrobielle Substanzen ist bei der kalkulierten Therapie der Sepsis zu berücksichtigen.

Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung.....</u>	<u>1</u>
<u>2 Bakterien.....</u>	<u>2</u>
<u>2.1 Staphylokokkus aureus.....</u>	<u>2</u>
<u>2.1.1 Epidemiologie.....</u>	<u>3</u>
<u>2.1.2 Krankheitsbilder.....</u>	<u>3</u>
<u>2.1.2.1 Bakteriämie.....</u>	<u>4</u>
<u>2.1.2.2 Knochen- und Gelenksinfektionen.....</u>	<u>4</u>
<u>2.1.2.3 Pneumonie.....</u>	<u>5</u>
<u>2.1.2.4 Staphylococcal Scaled Skin Syndrome.....</u>	<u>6</u>
<u>2.1.2.5 Toxic Shock Syndrome.....</u>	<u>6</u>
<u>2.1.2.6 Endokarditis.....</u>	<u>7</u>
<u>2.2 Koagulase-negative Staphylokokken.....</u>	<u>8</u>
<u>2.2.1 Epidemiologie.....</u>	<u>9</u>
<u>2.2.2 Krankheitsbilder.....</u>	<u>9</u>
<u>2.2.2.1 Endokarditis.....</u>	<u>9</u>
<u>2.2.2.2 Zentralvenenkatheter- assoziierte Infektionen.....</u>	<u>10</u>
<u>2.2.2.3 Harnwegsinfektionen.....</u>	<u>10</u>
<u>2.2.2.4 Infektionen von Endoprothesen.....</u>	<u>11</u>
<u>2.3 Escherichia coli.....</u>	<u>12</u>
<u>2.3.1 Epidemiologie.....</u>	<u>13</u>
<u>2.3.2 Subtypen von Escherichia coli.....</u>	<u>13</u>
<u>2.3.2.1 ETEC – enterotoxigene E. coli.....</u>	<u>13</u>
<u>2.3.2.2 EPEC – enteropathogene E.coli.....</u>	<u>14</u>
<u>2.3.2.3 EIEC – enteroinvasive E. coli.....</u>	<u>14</u>
<u>2.3.2.4 EHEC – enterohämorrhagische E. coli.....</u>	<u>15</u>
<u>2.3.2.5 EAEC – enteroaggregative E. coli.....</u>	<u>15</u>
<u>2.4 Pseudomonas species</u>	<u>16</u>
<u>2.4.1 Epidemiologie.....</u>	<u>16</u>
<u>2.4.2 Krankheitsbilder.....</u>	<u>17</u>
<u>2.4.2.1 Bakteriämie.....</u>	<u>17</u>
<u>2.4.2.2 Pneumonie.....</u>	<u>17</u>
<u>2.4.2.3 Infektionen des Auges.....</u>	<u>18</u>
<u>2.4.2.4 Infektionen des Ohres.....</u>	<u>19</u>
<u>2.4.2.5 Infektionen des Harntraktes.....</u>	<u>19</u>
<u>2.4.2.6 Haut- und Weichteilinfektionen.....</u>	<u>20</u>
<u>2.5 Enterokokken.....</u>	<u>20</u>
<u>2.5.1 Epidemiologie.....</u>	<u>21</u>
<u>2.5.2 Krankheitsbilder.....</u>	<u>21</u>
<u>2.5.2.1 Harnwegsinfektionen.....</u>	<u>21</u>
<u>2.5.2.2 Endokarditis.....</u>	<u>21</u>

2.5.2.3 Bakteriämie.....	22
2.6 Streptokokken.....	22
2.6.1 Epidemiologie.....	23
2.6.2 Gruppe A Streptokokken (<i>Streptokokkus pyogenes</i>).....	24
2.6.2.1 Krankheitsbilder.....	24
2.6.3 Gruppe B Streptokokken (<i>Streptokokkus agalactiae</i>).....	29
2.6.3.1 Krankheitsbilder.....	29
2.7 Pneumokokken.....	31
2.7.1 Epidemiologie.....	32
2.7.2 Krankheitsbilder.....	32
2.7.2.1 Otitis media und Sinusitis.....	32
2.7.2.2 Meningitis.....	33
2.7.2.3 Pneumonie.....	33
3 Sepsis.....	35
3.1 Definition.....	35
3.2 Epidemiologie.....	36
3.3 Klinik.....	39
3.4 Therapie.....	39
4 Material und Methoden.....	43
4.1 Bactec.....	43
4.2 Bestimmung der Resistenz gegenüber Antibiotika.....	45
4.3 Retrospektive Analyse.....	45
5 Resultate.....	46
5.1 Blutkulturen.....	46
5.2 Keimverteilung.....	48
5.3 Resistenzen.....	52
5.3.1 Koagulase-negative Staphylokokken.....	52
5.3.2 <i>Staphylokokkus aureus</i>	53
5.3.3 <i>Escherichia coli</i>	54
5.3.4 <i>Pseudomonas species</i>	55
5.3.5 Enterokokken.....	56
5.3.6 Streptokokken.....	57
5.3.7 Pneumokokken.....	57
6 Diskussion.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der verschiedenen E.coli Stämme anhand der Symptomatik	15
Tabelle 2: Morbidität und Letalität bei bakterieller Sepsis (in den USA) ,	38
Tabelle 3: Erregerspektrum der Sepsis 110.....	38
Tabelle 4: Prozentuelle Überlebensrate abhängig vom Therapiebeginn 114.....	40
Tabelle 5: Übersicht der bearbeiteten Blutkulturen.....	46
Tabelle 6: Anzahl der diagnostizierten Bakterien pro Jahr.....	48
Tabelle 7: Anzahl der häufigsten 7 isolierten Keime an der Gesamtzahl der in diesen 6 Jahren erkannten Bakterien und ihr prozentueller Anteil.....	49
Tabelle 8: Anzahl der häufigsten 7 Erreger pro Jahr und der prozentuelle Anteil des Keims an der Gesamtbakterienzahl pro Jahr (%)......	51

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Prozentueller Anteil der positiven Blutkulturen von der Gesamtzahl der bearbeiteten Blutkulturen.....	47
Diagramm 2: absoluter Anteil der positiven Blutkulturen über den 6-Jahres Zeitraum.....	47
Diagramm 3: Verlauf der gesamten diagnostizierten Bakterienzahl pro Jahr.....	48
Diagramm 4: Einzelverlauf der 7 häufigsten Bakterien.....	50
Diagramm 5: Sensibilitätsrate von Koagulase-negativen Staphylokokken gegenüber Penicillin und Oxacillin.....	52
Diagramm 6: Sensibilitätsrate von Staphylokokkus aureus gegenüber Penicillin und Oxacillin.....	53
Diagramm 7: Sensibilitätsrate von Escherichia coli gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefotaxim, Cefepim, Imipenem, Ciprofloxacin und Levofloxacin.....	54
Diagramm 8: Sensibilitätsrate von Pseudomonas species gegenüber Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin.....	55
Diagramm 9: Sensibilitätsrate von Enterokokken gegenüber Ampicillin.....	56

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Staphylokokkus aureus auf Kochblutagar.....	2
Abbildung 2: Koagulase-negative Staphylokokken auf Kochblutagar.....	8
Abbildung 3: Escherichia coli auf Mc Conkey- Agar.....	13
Abbildung 4: Pseudomonas aeruginosa auf Mc Conkey- Agar.....	16
Abbildung 5: α -hämolisierende Streptokokken- Antibiogramm auf Blutagar.....	23
Abbildung 6: Pneumokokken- Antibiogramm auf Blutagar.....	31
Abbildung 7: (entnommen aus Quelle 104) Inzidenz der Sepsis in den USA: ein Verlauf von 1979 bis 2000.	37
Abbildung 8: (entnommen aus Quelle 114) Einleitung einer effektiven antimikrobiellen Therapie (nach Beginn einer mit septischem Schock assoziierten Hypotension) und der damit assoziierten Überlebensrate. Die grauen Balken kennzeichnen die Anzahl der Patienten, die zu dem gegebenen Zeitpunkt eine effektive antimikrobielle Therapie bekamen. Die schwarzen Balken geben die Anzahl der Patienten wieder, die zum gegebenen Zeitpunkt effektiv therapiert wurden und überlebten. 114.....	41
Abbildung 9: Kurzanleitung der Blutkultur-Beimpfung mit den BD Bactec™ Plus Systemen (Fluoreszenztechnologie) (entnommen von Kurzanleitung für Bactec Blutkulturflaschen von Becton Dickinson, Heidelberg).....	43
Abbildung 10: Das Gerät Bactec 9240 im Mikrobiologischen Labor, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH- Universitätsklinikum- Graz.....	44
Abbildung 11: Die Blutkulturfläschchen im Bactec 9240.....	45

1 Einleitung

Sepsis, umgangssprachlich auch Blutvergiftung genannt, zählt zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität und ist in den USA der 10. häufigste Grund für Todesfälle. ¹ Die Häufigkeit nimmt seit Jahren stetig zu, so lag sie 1979 noch bei ca. 104.000 Sepsisfällen pro Jahr ¹⁰⁹, heutzutage wird mit ca 700.000 Fällen jährlich gerechnet. ³ Laut der Deutschen Sepsis-Gesellschaft stehen septische Erkrankungen mit 60.000 Todesfällen in Deutschland sogar an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen, nach chronisch koronarer Herzkrankheit (94.000) und Herzinfarkt (64.000). ^{2, 3}

In den letzten 30 Jahren haben sich Häufigkeit, Ätiologie und Epidemiologie der Infektionen verändert, durch die steigende Lebenserwartung von chronisch kranken Patienten, durch den vermehrten Gebrauch von künstlicher Beatmung und mechanischen Implantaten und durch die zunehmende Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika, wodurch sich auch die Resistenzraten der Erreger verändert haben. ^{103, 111}

Die Keimverteilung bei Sepsis hat sich diesbezüglich so verändert, dass laut früheren Studien von 1979 bis 1987 gram-negative Stäbchen in den USA die dominierenden Erreger einer Sepsis waren, seit 1988 aber gram-positive Kokken wesentlich öfter bei einer Sepsis nachgewiesen werden. ^{104, 4} Allerdings gelingt nur in ca 20- 40 Prozent der schweren Sepsis Fälle ein Nachweis von Bakterien oder Pilzen in den Blutkulturen und in 40- 70 Prozent der Fälle von septischen Schock.

3

2 Bakterien

2.1 Staphylokokkus aureus

Staphylokokkus aureus gehört zur Gattung der Koagulase-positiven Staphylokokken, wobei 1926 von J.v.Daranyi der Zusammenhang zwischen der Plasmakoagulaseaktivität und der pathogenetischen Bedeutung der Staphylokokken erkannt wurde.

Staphylokokkus aureus ist grampositiv, nicht sporenbildend, kugelig und von fast einem Mikrometer Durchmesser. Staphylokokkus aureus hat die Fähigkeit, Koagulase zu bilden, und unterscheidet sich dadurch von den Koagulase-negativen Staphylokokken. Koagulase ist ein extrazelluläres Enzym, das im Serum an Prothrombin bindet und damit die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin aktiviert.⁵

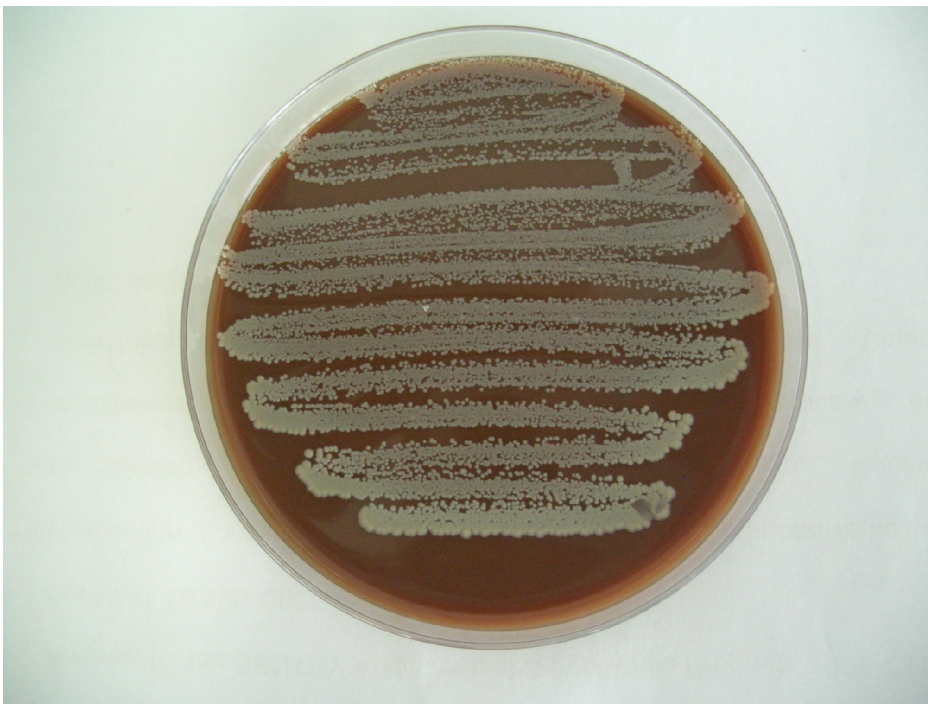


Abbildung 1: Staphylokokkus aureus auf Kochblutagar

2.1.1 Epidemiologie

Staphylokokkus aureus ist weit verbreitet und ein Bestandteil der normalen Haut- und Schleimhautflora des Menschen, häufig im Nasenvorhof und am Perineum zu finden. In der Literatur wird eine Kolonisationsrate von 30 Prozent bei gesunden Menschen angegeben, dieser Anteil steigt bei Krankenhauspersonal auf 50 bis 70 Prozent. Besonders hohe Trägerraten weisen insulinpflichtige Diabetiker, Dialysepatienten und intravenös Drogenabhängige auf. ⁶ Meist wird Staphylokokkus aureus über einen direkten Kontakt übertragen, auch über die Luft ist eine Übertragung möglich. Daher ist eine gründliche Händedesinfektion die beste Möglichkeit, einer Erregerübertragung vorzubeugen. ⁶

2.1.2 Krankheitsbilder

Staphylokokkus aureus ist einer der wichtigsten Krankheitserreger und mit Abstand der häufigste Auslöser für Haut- und Weichteilinfektionen, wie Furunkel, Karbunkel oder Abszess. Außerdem spielt er eine wesentliche Rolle bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Otitis media, Sinusitis, Pneumonie), bei Knochen- und Gelenksinfektionen, bei Endokarditis und bei Bakteriämie und Sepsis. ⁶ Das Staphylococcal Scaled Skin Syndrome (SSSS) und das Toxic Shock Syndrome (TSS), wie auch die Staphylokokken-Enterotoxine verursachte Enteritis sind selten. ^{7, 8}

Die Mehrheit der Staphylokokkus aureus Infektionen treten bei Patienten mit Grunderkrankungen oder Risikofaktoren auf ⁹, wie Hämodialyse, Peritonealdialyse, HIV- Infektion, intravenöse Drogenabhängigkeit, Diabetes mellitus oder chronischer Alkoholkonsum. ¹⁶ Staphylokokkus aureus kann jedoch auch bei Menschen ohne Grunderkrankungen oder Risikofaktoren Infektionen auslösen, die auch schwer und lebensbedrohlich (z.B. Staphylokokkus aureus Sepsis) verlaufen können.

2.1.2.1 Bakteriämie

Staphylokokkus aureus zählt zu den häufigsten Erregern einer Sepsis oder Bakteriämie. Die Bakteriämie kann als ambulant oder nosokomial erworbene Infektion auftreten. Die klinischen Krankheitsbilder reichen von Katheter-assoziierten Infektionen über tiefe Organinfektionen bis zur schweren Sepsis oder sogar einem septischen Schock.

Zumeist ist eine kleine Hautläsion oder ein Venenkatheter die Eintrittspforte für die Erreger und somit der Auslöser für die Bakteriämie. Laut einer Studie von Seifert et al. wurden die primären Staphylokokkus aureus Bakteriämien in 31 Prozent durch Katheter ausgelöst, in 30 Prozent konnte keine Eintrittspforte nachgewiesen werden und in 2 Prozent war der Schrittmacher Auslöser für die Infektion. Die sekundären Staphylokokkus aureus Bakteriämien sind seltener und werden in 31 Prozent durch Haut- und Weichgewebeinfektionen verursacht, in 18 Prozent durch Knochen- und Gelenksinfektionen, in 14 Prozent durch postoperative Wunden und in 13 Prozent durch Atemwegsinfektionen. ¹⁰

Die Inzidenz von Staphylokokkus aureus induzierten Bakteriämien ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen. ¹¹

2.1.2.2 Knochen- und Gelenksinfektionen

Staphylokokkus aureus ist für 50-70 Prozent der Knocheninfektionen verantwortlich. ^{12, 13, 14, 15}

Staphylokokkus aureus ist der häufigste Erreger von Osteomyelitiden bei Erwachsenen und einer der häufigsten bei Kindern. In 80 Prozent aller Osteomyelitiden sind Kinder und Jugendliche betroffen, seltener Erwachsene. ^{16, 19}

Die Bakterien erreichen den Knochen entweder hämatogen über die Blutbahn oder durch direkte Inokulation, wie zum Beispiel infolge eines Traumas oder eines chirurgischen Eingriffs, wie z.B. im Rahmen einer Gelenkspunktion oder einer Arthroskopie.

Die häufigste Lokalisation einer Osteomyelitis ist bei Kindern die Metaphyse der langen Röhrenknochen und bei Erwachsenen die Wirbelkörper ¹⁷ Da bei einem unter einjährigem Kind auch noch die Epiphyse durchblutet wird, kann die

Staphylokokkus aureus Infektion über diese auf das naheliegende Gelenk übergreifen und so zur septischen Begleitarthritis führen. ¹⁸ Staphylokokkus aureus ist auch häufiger Auslöser einer septischen Arthritis bei Erwachsenen. Diabetes mellitus und rheumatoide Arthritis sind Risikofaktoren für eine septische Arthritis im Erwachsenenalter. ¹⁶

Osteomyelitis wird in eine akute und chronische Form unterteilt. Dauert die Infektion des Knochens weniger als 4 Wochen, wird die Erkrankung als akute Osteomyelitis definiert. Als chronische hingegen wird eine Infektion ab 5-7 Wochen bezeichnet, wobei diese Form als wichtige Komplikation die chronische rezidivierende Osteomyelitis hat, welche außerordentlich lang verlaufen und zu Fistelbildung führen kann.

Die akute Osteomyelitis äußert sich durch Schmerzen im Bereich des erkrankten Knochens, die sich über mehrere Wochen entwickeln können. Die chronische Osteomyelitis, die sich zumeist in durch Operationen, Traumen oder Devaskularisation vorgeschädigten Gebieten entwickelt, verläuft äußerst langsam und kann erst nach Jahren mit Schmerzen symptomatisch werden. ¹⁹

2.1.2.3 Pneumonie

Staphylokokkus aureus ist für weniger als 10 Prozent der mikrobiologisch nachgewiesenen ambulant erworbenen Pneumonien verantwortlich ²⁰, aber für 20-30 Prozent der nosokomial erworbenen Pneumonien ²¹, und somit der am häufigsten verantwortliche Keim für diese Lungenerkrankung. Die ambulant erworbene Staphylokokkus aureus Pneumonie kommt vor allem bei älteren, über 75-jährigen Patienten vor, die in einem Seniorenheim leben ²², bei prädisponierenden Faktoren wie Diabetes mellitus und Alkoholismus oder während Influenza Virus Epidemien. ²³

Die Klinik einer Staphylokokkus aureus bedingten Pneumonie unterscheidet sich kaum von anderen Pneumonien. Plötzlicher Beginn, Dyspnoe, hohes Fieber, produktiver Husten (mit rötlich eitrigem Auswurf) und Brustschmerzen gehören zu den Symptomen.²⁴ Typischerweise ist die Staphylokokkus aureus ausgelöste Pneumonie eine nekrotisierende Infektion, die durch eine rasche Progression zu Gewebsuntergang und Fistelbildung führen kann. ¹⁶

2.1.2.4 Staphylococcal Scaled Skin Syndrome

Das Staphylococcal Scaled Skin Syndrome, auch Staphylogenes Lyell-Syndrom, Dermatitis exfoliativa Ritter von Rittershain oder Pemphigus neonatorum genannt, ist durch großflächige verbrennungsartige Erytheme mit Blasenbildung und anschließender Epidermolyse charakterisiert. Auslöser dafür ist das von den Staphylokokken gebildete Toxin Exfoliatin.

Hauptsächlich sind Säuglinge und Kinder von der Erkrankung betroffen. Erwachsene erkranken sehr selten am Staphylococcal Scaled Skin Syndrome. Meist handelt es sich dabei um Patienten mit Immundefekten oder verminderter Nierenfunktion, die Letalität in diesen Fällen ist hoch. Ausgangsherde sind häufig klinisch unauffällige Staphylokokken-Nischen und manifeste Staphylokokken-Infektionen der Konjunktiven oder der oberen Atemwege.^{25, 5}

Bleibt die Erkrankung unbehandelt, kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen, wie hypovolämischer Schock, Pneumonie und Sepsis.²⁶

2.1.2.5 Toxic Shock Syndrome

Das Toxische Schocksyndrom ist ein seltenes, schwer verlaufendes Kreislauf- und Organversagen, bedingt durch eine staphylogene Vergiftung, und wurde 1978 erstmals in den USA beschrieben. In der Literatur wird von Lang et al beschrieben, dass das Toxic Shock Syndrome eine potentiell tödlich verlaufende Erkrankung ist, mit einer Inzidenz von 0,5 pro 100.000 Einwohner und einer Letalität von 2-11 Prozent.²⁷

Bei annähernd 30 % aller Frauen gehört Staphylokokkus aureus zur normalen Vaginalflora. Staphylokokkus aureus ist in dieser Lokalisation an sich harmlos, kann aber bei jenen Frauen, die den Keim in sich tragen und zusätzlich Tampons benutzen, die aufgrund ihrer starken Saugfähigkeit länger intravaginal verbleiben können, das Toxische Schocksyndrom auslösen. In den blutgefüllten Tampons kann sich der Keim schnell vermehren und so die Exotoxine bilden, die dann die Erkrankung auslösen können. Es ruft jedoch nicht jedes Toxin das Toxic Shock

Syndrom hervor, sondern nur das Toxische-Schocksyndrom-Toxin 1 (TSST-1). Das kommt aber nur bei etwa 1 % aller Staphylokokkus Stämme vor.⁵

Laut dem Center of Disease Control treten etwa 55 Prozent der toxischen Schocksyndrome im Rahmen der Menstruation auf, die restlichen 45 Prozent finden sich außerhalb der Menstruation und sind auf beide Geschlechter und jedes Alter verteilt.^{28, 19}

Das menstruelle Toxic Shock Syndrome, welches mit einer Tamponbenutzung zusammenhängt, wird von einem nicht-menstruellen Toxic-Shock-Syndrome unterschieden, das in Assoziation mit Staphylokokken-bedingten Erkrankungen wie der Haut oder des Respirationstraktes steht.^{29, 27} Eine Superinfektion von Verbrennungen, Insektenstichen und chirurgischen Wunden sind ebenso wie eine Staphylokokkensusperinfektion nach Influenza oder nach einer akuten Sinusitis mögliche Auslöser für ein nicht-menstruelles Toxisches Schocksyndrom.

Das Toxische Schocksyndrom ist durch ein rasches Auftreten bei an sich gesunden Patienten charakterisiert. Zu den Leitsymptomen zählen hohes Fieber, Hypotension und ein großflächiges Exanthem. In weiterer Folge kann es zu Bewusstseinsintrübung, Nieren- und Leberschäden und zu einem Multiorganversagen kommen.¹⁹

2.1.2.6 Endokarditis

Staphylokokkus aureus ist einer der häufigsten Erreger einer bakteriellen Endokarditis bei natürlichen und künstlichen Herzklappen. 20 Prozent der Endokarditiden an künstlichen Herzklappen, 69 Prozent der Endokarditiden bei intravenös Drogenabhängigen und 30 Prozent der Endokarditiden an nativen Herzklappen werden durch Staphylokokkus aureus verursacht.¹⁶

Am häufigsten sind intravenös Drogenabhängige, wobei hier die Trikuspidalklappe weit häufiger betroffen ist¹⁹, ältere Patienten, Patienten mit Herzklappenprothesen und hospitalisierte Patienten betroffen.²⁹

Die durch Staphylokokkus aureus verursachte Endokarditis ist durch ein rasches Auftreten, hohes Fieber, Tachykardie, Hypotension und eine häufige Beteiligung gesunder Herzklappen charakterisiert³⁰, vorallem Mitralklappe¹⁹, wobei die Erkrankung selten länger als einige Wochen besteht. Danach äußert

sich die Endokarditis meist durch ihre Komplikationen, wie Meningitis, Klappeninsuffizienz mit verschlechterter kardialer Funktion oder peripher-vaskuläre Embolisation.¹⁹

2.2 Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase- negative Staphylokokken sind grampositive, unbewegliche Bakterien, die nicht in der Lage sind, Koagulase zu bilden. *Staphylokokkus epidermidis* ist der wichtigste Vertreter, gefolgt vom *Staphylokokkus saprophyticus*, der sehr häufig Harnwegsinfekte bei jungen Frauen verursacht.^{5, 31}

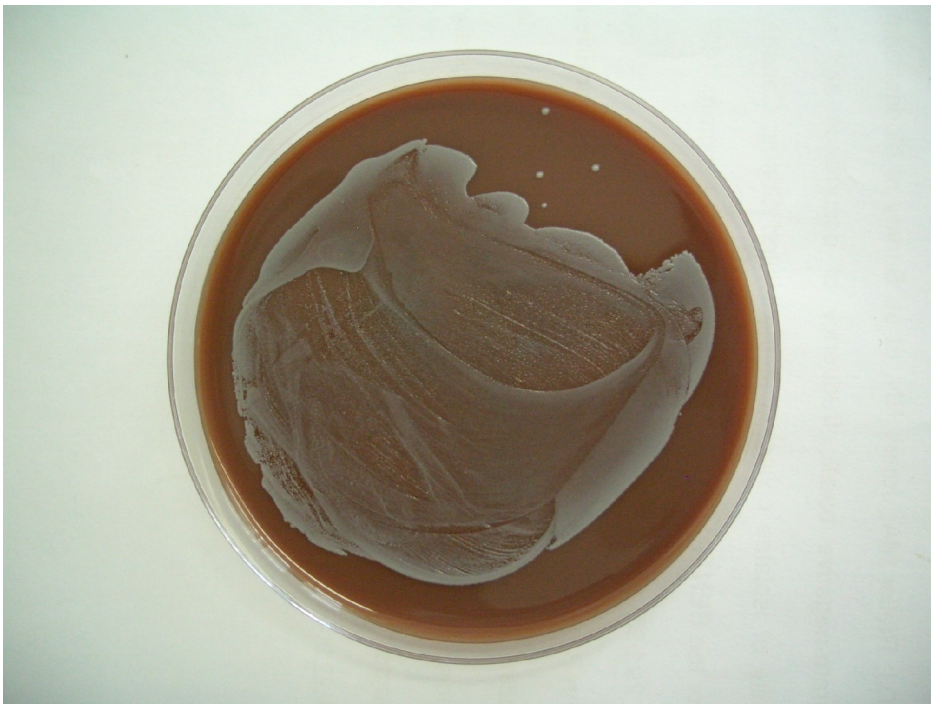


Abbildung 2: Koagulase-negative Staphylokokken auf Kochblutagar

2.2.1 Epidemiologie

Koagulase-negative Staphylokokken sind Bestandteil der natürlichen Hautflora, wobei sie sowohl die äußere Haut als auch die Schleimhäute besiedeln. Sie galten lange als apathogen. Koagulase-negative Staphylokokken verursachen jedoch häufig nosokomiale Fremdkörper-assoziierte Infektionen, die auch schwer und fulminant verlaufen können. Vor allem *Staphylokokkus epidermidis* besitzt die Fähigkeit, Schleim zu produzieren, wodurch sich ein Biofilm auf der Oberfläche von Kunststoffmaterialien, wie zum Beispiel Katheter, künstliche Herzklappen und Endoprothesen, bildet. Dadurch sind die Keime vor der Abwehr des Immunsystems und vor Antibiotika weitgehend geschützt.

Bei alten Menschen, Kleinkindern und Neugeborenen werden am häufigsten schwere Koagulase-negative Staphylokokken Infektionen diagnostiziert.^{5, 31}

2.2.2 Krankheitsbilder

2.2.2.1 Endokarditis

Koagulase-negative Staphylokokken sind neben *Staphylokokkus aureus* die häufigsten Verursacher von infektiösen Endokarditiden bei Ersatzklappen – in 30-40 Prozent wurden diese Keime isoliert.

Staph. epidermidis ist für 30- 70 Prozent der Infektionen von künstlichen Herzklappen in der Frühphase (unter 2 Monate nach der Operation) verantwortlich und für 20- 30 Prozent der Spätphase- Infektionen (über 2 Monate nach der Operation). Die Erkrankung zeigt einen akuten Verlauf mit einer Mortalität von 40-70 Prozent.³² *Staph. epidermidis* gelangt zum Teil schon intraoperativ in den Körper oder breitet sich im Rahmen einer Bakteriämie, die zum Beispiel durch eine Infektion eines venösen Dauerkatheters aufgetreten ist, aus. Häufig kommt es zu Komplikationen, wie Dehiszenz der Klappen, Dysrhythmie oder Obstruktion der Klappenöffnung. Dehiszenz und Dysrhythmie sind öfters die Komplikationen der Aorten-Ersatzklappen, Obstruktion ist bei Mitralklappen-Ersatz häufiger.³²

Im Gegensatz dazu verursachen die Koagulase- negativen Staphylokokken nur in ca 5– 8 Prozent - also sehr selten- Infektionen an Nativklappen. ^{33, 34}

2.2.2.2 Zentralvenenkatheter- assoziierte Infektionen

Staph. epidermidis wird als häufigster Auslöser von intravenösen Katheterinfektionen beschrieben. Auch zentrale Ernährungs sonden, periphere Venenwege und Subclavia-Katheter für Plasmapherese oder Hämodialyse weisen am häufigsten eine Infektion mit Staphylokokkus epidemidis auf. Eine Infektion tritt bei 12- 37 Prozent aller liegenden Katheter auf. Für 50- 75 Prozent dieser Infektionen ist Staph. epidermidis verantwortlich. ³⁵

Die Infektion beginnt schleichend und hängt mit der Liegedauer des Katheters zusammen. Die Einstichstellen der infizierten Katheter können ein relativ normales Erscheinungsbild zeigen, ohne Eiter oder Erythem, die Bakteriämie kann mit nur wenigen Symptomen assoziiert sein. Es zeigt sich ein eher undramatisches Krankheitsbild mit subfebrilen bis febrilen Temperaturen. Die Diagnose wird auch dadurch erschwert, dass sich ein infektiöser Erreger nur schwer von Vertretern der normalen Hautflora unterscheiden lässt. Daher scheint es vernünftig zu sein, Patienten mit Verweilkathetern öfters hinsichtlich Infektionszeichen zu kontrollieren und Blutkulturen abzunehmen, denn die Komplikationen einer Staph. epidermidis verursachten Katheter- assoziierten Bakteriämie reichen vom Lungenabszess bis zum Tod. ^{36, 32}

2.2.2.3 Harnwegsinfektionen

Für die Harnwegsinfektionen sind sowohl Staph. epidermidis als auch Staph. saprophyticus verantwortlich.

Infektionen mit Staph. saprophyticus betreffen zu 95 Prozent ansonsten gesunde junge, sexuell aktive Frauen, vor allem im Alter zwischen 16 und 35 Jahren. In einer Studie von Jordan et al. gaben 70 Prozent der Frauen an, 24 Stunden vor Auftreten der ersten Symptome ihrer Harnwegsinfektion Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. ³⁷ 90 Prozent der Patientinnen haben Symptome, bei 70- 85

Prozent besteht eine Pyurie. Die Harnwegsinfektion durch Staph. saprophyticus ist anhand der Symptome und Urinanalyse kaum von einer Infektion durch Escherichia coli zu unterscheiden.

Infektionen mit Staph. epidermidis hingegen betreffen sowohl Männer als auch Frauen in gleichem Maße. Es handelt sich meist um hospitalisierte über 50 jährige Patienten mit Harntraktkomplikationen. Viele dieser Patienten haben einen Harnkatheter und fast alle haben Komplikationen wie eine Nierentransplantation, neurogene Blase, Steinleiden, obstruktive Uropathie oder eine kürzlich durchgeführte Operation am Harntrakt. 90 Prozent der Patienten sind asymptomatisch. Die Bakteriurie besteht häufig auch nach der Antibiotikatherapie fort.³²

2.2.2.4 Infektionen von Endoprothesen

Die Infektionen von Endoprothesen werden in primäre Infektionen und Infektionen nach Revisionsoperationen unterteilt. Primäre Infektionen können akut postoperativ innerhalb der ersten Tage bis Wochen auftreten oder als Spätinfektion. Diese Infektionen resultieren aus einem Eindringen des Erregers während der Operation, von der die Operationswunde umgebenden Haut beziehungsweise einer drainierenden Wunde, von den chirurgischen Instrumenten oder von der Endoprothese.³⁸

Die Infektionsrate für primäre Infektionen von implantierten Knie- oder Hüftprothesen sind nicht sehr hoch, unter 2,5 Prozent. Bei Revisionsoperationen kann der Prozentsatz der Infektionen bis 5 Prozent ansteigen. 19- 37 Prozent dieser Endoprothesen- Infektionen sind durch Koagulase- negative Staphylokokken ausgelöst.³⁹

Diagnostisch treten vor allem Schmerzen im Knie oder Hüftgelenk in den Vordergrund, außerdem noch Fieber, Schwellung und eine Gelenksdislokation.³² Bezüglich des Infektionsweges kann davon ausgegangen werden, dass sich die Erreger schon bei der Implantation der Prothese Zugang verschaffen und sich die Infektion trotz aller Hygienemaßnahmen nicht immer vermeiden lässt.⁴⁰

2.3 Escherichia coli

1885 wurde von Theodor Escherich das Bakterium *Escherichia coli*, das später auch nach ihm benannt wurde, als erstes spezifisches Darmbakterium beschrieben.

E. coli ist ein gramnegatives, sporenloses und bewegliches Stäbchenbakterium. Unter Gasbildung vergärt *E. coli* Glukose, Laktose und Mannitol und produziert Indol. Es ist sowohl das am häufigsten vorkommende fakultativ anaerobe Bakterium im Gastrointestinaltrakt des Menschen als auch das häufigste aus der Familie der Enterobakterien.

Es gibt verschiedene Subtypen von *E. coli*, wobei fakultativ pathogene Stämme von obligat pathogenen unterschieden werden. Die fakultativ pathogenen *E. coli*-Stämme kommen physiologisch in der Darmflora vor und können zu Harnwegsinfekten, Pneumonien oder Sepsis führen, wenn sie die Mukosabarriere durchbrechen. Die obligat pathogenen Stämme hingegen, dazu zählen die enterotoxigenen (ETEC), enteropathogenen (EPEC), enteroinvasiven (EIEC), enterohämorrhagischen (EHEC) und die enteroaggregativen (EAEC) *E. coli* Stämme, werden oral aufgenommen und können Enteritiden verursachen.

E. coli kommt regelmäßig im Darm vor, gilt daher als klassischer Fäkalindikator. Wird dieser Keim in Trinkwasser oder Lebensmitteln nachgewiesen, kann von einer Verunreinigung mit menschlichen oder tierischen Exkrementen ausgegangen werden.^{41, 42}



Abbildung 3: Escherichia coli auf Mc Conkey- Agar

2.3.1 Epidemiologie

Die Übertragung der obligat pathogenen E.coli Stämme erfolgt fäkal-oral. Für Infektionen mit EPEC, ETEC, EAEC und EIEC ist der Mensch als Erregerreservoir verantwortlich. EHEC- Infektionen stammen von den Tieren, darunter vor allem von Rindern. Als wichtigste Krankheitserreger gelten verunreinigtes Wasser und Nahrungsmittel.⁴¹

2.3.2 Subtypen von Escherichia coli

2.3.2.1 ETEC – enterotoxigene E. coli

Der enterotoxische E. coli ist der häufigste Auslöser von Reisediarrhoe, auch „Montezumas Rache“ genannt, und die Hauptursache für Diarrhoen bei Kindern in Entwicklungsländern. Die Infektion erfolgt über verunreinigtes Wasser oder Nahrung, Folge von verminderten Hygienestandards.

Wässrige Diarrhoe, Erbrechen und Bauchschmerzen können die Folge sein, klingen aber meist innerhalb von 5 Tagen wieder ab. Allerdings kann sich die Infektion auch ganz asymptomatisch darstellen. Fieber und Blutbeimengungen im Stuhl gehören eher weniger zu den Symptomen einer ETEC Infektion.

ETEC können sich mit ihren Fimbrien-Adhäsinen relativ fest an die Wand des Dünndarms anheften, damit sie auch während der durch Diarrhoe gesteigerten Peristaltik nicht ausgeschieden werden und das Toxin abgeben können. Außerdem können sie zwei stark wirksame Enterotoxine produzieren. Erstens das hitzelabile (LT) Enterotoxin, das große Ähnlichkeit mit dem Cholera toxin hat, wodurch solche Infektionen vor allem bei kleinen Kindern einer Cholera sehr gleichen. Zweitens das hitzestabile (ST) Enterotoxin, das für eine Krankheitsauslösung eine sehr hohe Bakteriendosis benötigt.^{43, 44, 45}

2.3.2.2 EPEC – enteropathogene E.coli

Der enteropathogene E. coli verursacht eine Säuglingsenteritis, vor allem in Ländern mit geringen Hygienestandards. Die Infektion erfolgt hauptsächlich von Mensch zu Mensch über kontaminierte Hände oder Nahrung und findet sich recht häufig in Krankenhäusern, vor allem Neugeborenenstationen. Die Kinder leiden unter wässriger Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber. Diese Kombination führt bei den kleinen Kindern sehr schnell zu einer Dehydratation und des Weiteren zu metabolischen Störungen, die für das Kind lebensgefährlich sein können.

EPEC bildet keine Toxine, sondern Pili, das Adhäsin Intimin und das Rezeptorprotein Tir (translocated intimin receptor), womit sich das Bakterium an die Darmmukosazelle anheften kann und so die Mikrovilli zerstört.^{43, 44, 45}

2.3.2.3 EIEC – enteroinvasive E. coli

Eine Infektion mit enteroinvasiven E.coli ähnelt stark einer Shigelleninfektion. Symptome können wässrige Diarrhoe, Bauchschmerzen, Fieber und blutiger, schleimiger Stuhl sein. Der Keim heftet sich vor allem an die Dickdarmmukosa an und zerstört diese.^{43, 45}

2.3.2.4 EHEC – enterohämorrhagische E. coli

Der enterohämorrhagische E. coli, auch Verotoxin-produzierende E. coli (VTEC) oder Shiga-like Toxin produzierende E. coli (STEC), ist die Hauptursache für das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) und spielt eine große Rolle bei Niereninsuffizienz im Kindesalter. 5-10 Prozent der Kinder mit einer EHEC Infektion bekommen eine Niereninsuffizienz.

Erregerreservoir dieser Keime sind Tiere, vor allem Rinder, und kontaminierte Nahrungsmittel. Die Symptome sind wässrige bis blutige Stühle, Bauchkrämpfe, aber kaum Fieber.

Das Verotoxin von EHEC ist dem Shiga-Toxin der Shigellen sehr ähnlich, es haftet sich an der Dickdarmmukosa an und zerstört das Kolonepithel. Wahrscheinlich gibt es auch in der Niere Rezeptoren für das Verotoxin, wodurch die Niereninsuffizienz erklärt werden könnte. ^{43, 44, 45}

2.3.2.5 EAEC – enteroaggregative E. coli

Der enteroaggregative E. coli kommt vor allem bei Kindern in Entwicklungsländern, aber auch in Europa vor, und als persistierende Diarrhoe bei HIV- Kranken. Die Erkrankung äußert sich durch Bauchkrämpfe und Hämatochezie. ^{44, 45}

Erreger	Dauer	Diarrhoe	Erbrechen	Bauchkrämpfe	Fieber
EPEC	Wochen	wässrig	+	+	+
ETEC	2-6 Tage	wässrig	+	+	-
EHEC	5-10 Tage	blutig	+	+	-
EIEC	7-10 Tage	blutig	+	+	+

Tabelle 1: Vergleich der verschiedenen E.coli Stämme anhand der Symptomatik

2.4 Pseudomonas species

Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist *Pseudomonas aeruginosa*. Der Name stammt von dem blaugrünen Wundeiter, den er in den Verbänden hinterlässt (aeruginosa = grünspanartig). *Pseudomonas aeruginosa* ist ein weltweit verbreitetes, stäbchenförmiges gram-negatives Bakterium. ⁴⁶

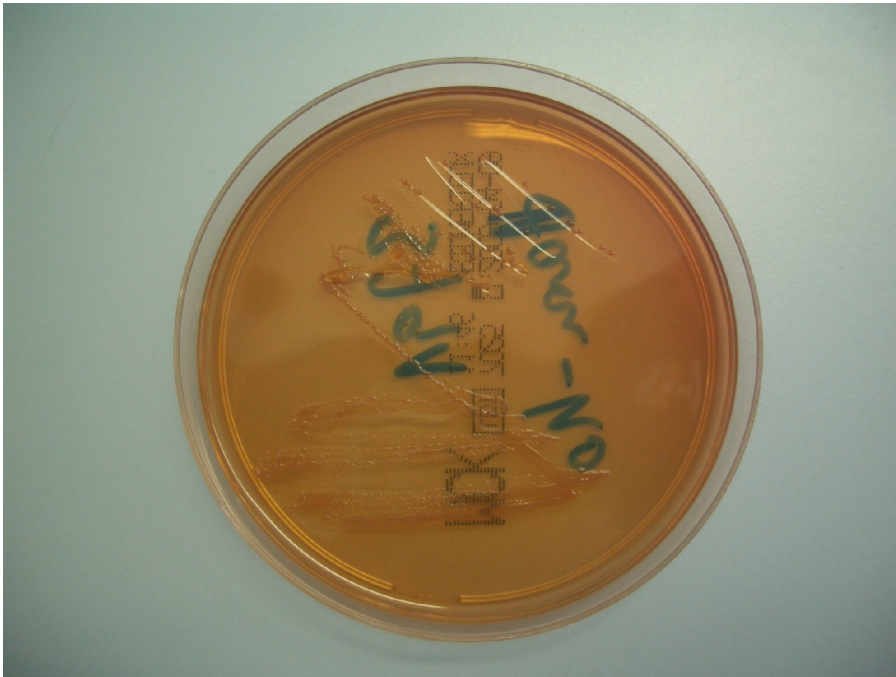


Abbildung 4: *Pseudomonas aeruginosa* auf Mc Conkey- Agar

2.4.1 Epidemiologie

Der Keim findet sich typischerweise in feuchter Umgebung, wie z.B. Waschbecken, Toiletten, Inhalatoren, Beatmungsgeräte, Kontaktlinsen-Flüssigkeiten, destilliertem Wasser, Luftbefeuchter und Blumenvasen. Unter anderem wird er auch als Nass- oder Pfützenkeim beschrieben. Große Bedeutung hat der *Pseudomonas aeruginosa* in Krankenhäusern als Hospitalismuserreger. Unter gesunden Menschen verursacht der Erreger kaum Erkrankungen, ist das Immunsystem allerdings geschwächt, z.B. durch Antibiotika- Therapie,

Operationen, Chemotherapie, großflächige Verbrennungen oder künstliche Beatmung, kann er unterschiedlichste Krankheiten hervorrufen.^{46, 47}

2.4.2 Krankheitsbilder

2.4.2.1 Bakteriämie

Pseudomonas aeruginosa ist ein gefürchteter Auslöser einer Bakteriämie. Viele betroffene Patienten leiden unter Neutropenie oder unter Verbrennungen. Als Eintrittspforte für die Keime sind die Haut und der Darm wahrscheinlich. Ein geringer Prozentsatz gesunder Patienten besitzt *Pseudomonas aeruginosa* als Bestandteil der normalen Darmflora, bei Patienten im Krankenhaus ist dieser Anteil höher.⁴⁸ Durch den vermehrten Gebrauch von Harnkathetern und Beatmungsgeräten im Krankenhaus treten die Keime heutzutage gehäuft über den Respirationstrakt und Harntrakt ein.

Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa* Bakteriämie haben meist Fieber, schwer Kranke können aber auch schockiert und hypotherm sein. Ein sehr charakteristisches Zeichen für solch eine Infektion ist das Ekthyma gangraenosum, das vorwiegend bei neutropenischen Patienten vorkommt. Es zeigen sich kleine, schmerzhafte, rötliche scharf begrenzte Läsionen, die sich zu hämorrhagischen Bläschen entwickeln, aufplatzen und dann schwarz nekrotische Ulzera werden.⁴⁷

2.4.2.2 Pneumonie

Pseudomonas aeruginosa befällt am häufigsten den Respirationstrakt, verursacht Pneumonien -vorzugsweise bei hospitalisierten und immungeschwächten Patienten- und ist der häufigste Erreger für Atemwegsinfektionen bei Zystischer Fibrose. Außerdem wird er in 2 Studien, einmal als häufigster, das andere Mal als zweithäufigster Auslöser einer Beatmungsgerät- assoziierten Pneumonie beschrieben.^{49, 50}

Als Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* induzierte Pneumonien gelten Immunsuppression, Transplantation, Neutropenie, HIV- Infektion, verminderte mukosale Barriere, Mukositis und eine Therapie mit Breitspektrum- Antibiotikum.⁵¹ Symptomatisch zeigt sich bei dieser Pneumonieform typischerweise eine Leukozytose, purulenter Auswurf und febrile Temperatur. Im Lungenröntgen zeigt sich entweder ein neues Infiltrat oder eine Zunahme schon vorhandenen Infiltrats. Die Mortalitätsrate wird auf 70-80 % geschätzt, wobei nicht ganz klar ist, wie viel Prozent der Patienten wirklich auf Grund der zugrundeliegenden Pneumonie sterben.⁵⁰ In anderen Studien wird angegeben, dass die Mortalität für *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen bei 40 % liegt.⁵²

2.4.2.3 Infektionen des Auges

Pseudomonas aeruginosa Infektionen am Auge entstehen durch direkte Inokulation, meist ausgelöst durch ein Trauma oder durch Hornhautverletzungen aufgrund von Kontaktlinsen. Solche Infektionen können extrem schnell fortschreiten und innerhalb kurzer Zeit zu vermindertem Sehvermögen bis zu Blindheit führen.

Keratitis ist die häufigste Augeninfektion durch *Pseudomonas aeruginosa*. Prädisponierend für diese Infektion sind vor allem das Tragen von Kontaktlinsen, aber auch jedes Trauma wie Verbrennung oder Operationen. Es wurden auch Fälle von intubierten Patienten beschrieben, deren Augen möglicherweise austrockneten, ulzerierten und dann mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert wurden.⁵³ Keratitis kann langsam oder schnell fortschreiten, die am meisten verbreitete Meinung ist aber, dass 48 Stunden nach Krankheitsbeginn die gesamte Cornea betroffen ist, Linsentrübung und manchmal sogar Perforation können die Folge sein.

Pseudomonas aeruginosa Endophthalmitis ist eine der gefürchtetsten Infektionen durch diesen Erreger. Reduzierte Sehschärfe und Sehverlust sind die häufigsten Folgen. Die Erkrankung bricht plötzlich aus und ist mit Schmerzen, Schwellung der Bindehaut, verminderter Sehschärfe, vorderer Uveitis (Iritis und Iridozyklitis), Glaskörperbeteiligung und Panophthalmitis verbunden.⁴⁷

2.4.2.4 Infektionen des Ohres

Pseudomonas aeruginosa assoziierte Ohrinfektionen reichen von leichten Entzündungen bis zu schweren lebensbedrohlichen Infektionen, die zu neurologischen Folgen oder auch zum Tod führen können.

Das sogenannte „Schwimmer Ohr“, bei dem meist Kinder betroffen sind, entsteht aus einer Infektion der feuchten, vom Wasser aufgeweichten Haut des äußeren Gehörgangs, häufig nach Swimmingpool- Besuchen. Die Erkrankung heilt zumeist ohne Folgen aus.

Die gefürchtete Form der Ohrinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa* ist die maligne oder nekrotisierende Otitis externa. Sie wurde als erstes bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben, ist mittlerweile aber auch bei Patienten ohne Diabetes, AIDS Patienten und Immungeschwächten aufgetreten.⁵⁴ Die Infektion beginnt im Gehörgang, schreitet bis zum Mittelohr und Os temporale vor und kann dabei unterschiedliche Strukturen in der Nähe beschädigen. So kann es durch Nervenverletzungen zu Lähmungen kommen, zu Schmerzen beim Kauen, wenn das Kiefergelenk betroffen ist, oder es entstehen sogar Thrombosen im venösen Sinus des Gehirns oder in der Arterie carotis, nachfolgend kommt es zum Insult.

Klinisch werden die Patienten durch vermindertes Hörvermögen, Ohrenschmerzen, Exsudat oder Gesichtslähmungen auffällig. Der Gehörgang ist entzündet, das Trommelfell kann bland oder perforiert sein.⁴⁷

2.4.2.5 Infektionen des Harntraktes

Pseudomonas aeruginosa ist der häufigste Erreger von komplizierten nosokomialen Harnwegsinfektionen. Diese treten zumeist infolge eines Steinleidens mit Harnwegsobstruktion, eines Katheters oder infolge diagnostischer Eingriffe und Operationen auf. Eine Paraplegie, Dauerkatheträger und regelmäßige Antibiotika-Einnahme erhöhen das Risiko einer *Pseudomonas aeruginosa* induzierten Harnwegsinfektion. Die Klinik unterscheidet sich nicht wesentlich von Harnwegsinfektionen durch andere Erreger.^{47, 55}

2.4.2.6 Haut- und Weichteilinfektionen

Pseudomonas aeruginosa verursacht -wie oben beschrieben- Ekthyma gangraenosum und kann des weiteren vesikuläre oder pustulöse Effloreszenzen, Abszesse, sekundäre Infektionen bei chronischen Hautulzera oder Verbrennungen auslösen. Die häufigsten Ursachen für diese Infektionen sind Trauma, Verbrennungen und Aufenthalte in Whirlpools, Thermen oder Swimming pools. Zumeist sind die Hautareale, die von der Schwimmbekleidung bedeckt sind, betroffen. Eine feuchte Umgebung und Neutropenie erhöhen das Risiko einer Erkrankung. Die Infektion ist in den meisten Fällen selbstlimitierend und heilt ohne spezifische Therapie aus.

Die Infektion von Verbrennungswunden ist nach wie vor ein großes Problem dieses Keims, und war vor 40 – 50 Jahren das Hauptproblem aller *Pseudomonas aeruginosa* assoziierten Infektionen. Die Infektion beginnt mit der Besiedlung des Wundschorfs, schreitet in tiefere Gewebeschichten vor und verbreitet sich über das lymphatische und Blutsystem, woraus dann eine Bakteriämie resultiert. Die Erkrankung äußert sich durch allgemeine Sepsis- Symptome, Hypothermie und schließlich Multiorganversagen. Lokal zeigen sich eine schwarze Verfärbung des Schorfs, Blutungen, Nekrosen und Ödeme um das Verbrennungsgebiet. ^{47, 55}

2.5 Enterokokken

Enterokokken sind gram-positive Kokken, die bevorzugt paarweise auftreten. Früher wurden sie durch ihr ähnliches Aussehen und dem Vorhandensein des Lancefield -Gruppen -Antigen -D in ihrer Zellwand zu den Streptokokken dazugezählt. Die Enterokokken sind aber im Gegensatz zu den Streptokokken fähig, sich bei einem pH-Wert von 9,6 in einem Medium mit 6,5 % NaCl zu vermehren. Außerdem sind sie gegen Temperatureinflüsse von 10- 45° Celsius meist unempfindlich.

Die zwei häufigsten Erreger dieser Gruppe, sind der *Enterococcus faecalis* und der *Enterococcus faecium*, wobei der *Enterococcus faecalis* in ca 80 -90% isoliert wird, der *Enterococcus faecium* nur in 5 – 15%.^{56, 57, 58}

2.5.1 Epidemiologie

Enterokokken gehören zu der normalen Darmflora des Menschen, aufgrund ihrer Widerstandsfähigkeit findet man sie aber überall in der Umwelt. Die meisten Erreger dieser Gruppe sind harmlos, können aber auch Harnwegsinfektionen, Endokarditiden und nosokomiale Bakteriämien auslösen. Enterokokken – Infektionen treten vor allem bei älteren kranken Patienten auf, die möglicherweise eine gestörte mukosale Barriere aufweisen. Neben dieser gestörten mukosalen Barriere kann auch eine mit Antibiotikaeinnahme veränderte Normalflora bestehen.^{56, 57, 58}

2.5.2 Krankheitsbilder

2.5.2.1 Harnwegsinfektionen

Vielen Fällen von Enterokokken Harnwegsinfektionen gehen Harnkatheter, instrumentelle Harnwegsuntersuchungen oder eine Antibiotika-Therapie voran. Enterokokken können eine unkomplizierte Zystitis und Pyelonephritis verursachen, sowie auch Prostatitis und perinephritische Abszesse. Eine Bakteriämie resultiert selten aus einer Harnwegsinfektion mit Enterokokken.^{59, 56}

2.5.2.2 Endokarditis

Enterokokken sind für 10- 20 Prozent der bakteriellen Endokarditiden verantwortlich. Die Infektion wird vorzugsweise durch *Enterococcus faecalis* ausgelöst und kommt gehäuft bei älteren Patienten mit einer schon bestehenden Klappenerkrankung oder künstlichen Herzklappe und bei Männern vor.

Die Klinik einer Enterokokken- Endokarditis ist meist subakut, kann aber auch akut mit einer raschen progressiven Klappenzerstörung einhergehen. Zumeist beschränkt sich diese Infektion auf die linke Seite des Herzens und befällt wesentlich häufiger die Mitralklappe als die Aortenklappe. ^{60, 61, 62, 63, 57, 56}

2.5.2.3 Bakteriämie

Die meisten Enterokokken- Bakteriämien sind polymikrobiell. In der Literatur werden Berichte von primärer Enterokokken- Bakteriämie gefunden, die zumeist bei schwer kranken Patienten auftreten und häufig mit Immunsuppression assoziiert sind. Diese Bakteriämien sind für gewöhnlich monomikrobiell und gehen von einem vermuteten gastrointestinalen Herd aus. ⁶⁴

Die Erreger gelangen über den Harntrakt, Wunden, darunter vor allem Verbrennungswunden, Dekubitus- Ulzera oder Infektionen eines diabetischen Fußes, intravenöse und intraarterielle Katheter, intraabdominelle Infektionsherde und Cholangitis in den Körper und lösen eine Enterokokken- Bakteriämie aus. ^{65, 66,}

^{67, 68, 56}

2.6 Streptokokken

Streptokokken sind gram-positive kugelige Bakterien, die sich typischerweise in Ketten anordnen. Sie können entweder nach der Lancefield- Klassifikation (A- V) eingeteilt werden, oder nach der Hämolyse-Aktivität (α -, β -, γ -Hämolyse).

Die Lancefield- Klassifikation ist eine serologische Einteilung, die auf einer Reaktion spezifischer Antisera mit antigenwirksamen zellwandständigen Kohlenhydraten der Bakterien (= Lancefield- Antigen) beruht und für β -hämolisierende Streptokokken verwendet wird. Das wichtigste Differenzierungsantigen ist dabei ein Polysaccharid, das als C-Substanz benannt wurde. ⁶⁹

Bezüglich des Hämolysevermögens bezeichnet die α - Hämolyse eine unvollständige Hämolyse. Kolonien auf Blutagar sind von einer grünen Zone umgeben. Diese „Vergrünung“ kommt durch Wasserstoffperoxyd (H_2O_2) zustande, durch dessen Freisetzung Hämoglobin zu Methämoglobin umgewandelt wird.

β - Hämolyse, eine vollständige Hämolyse, besteht, wenn die Kolonien auf Blutagar von einem großen gelblichen Hämolysehof umgeben sind, worin keine intakten Erythrozyten mehr sind, da die Streptokokkenkolonien Hämolsine absondern.

γ - Hämolyse bezeichnet eine fehlende Hämolyse. ^{70, 57, 69}

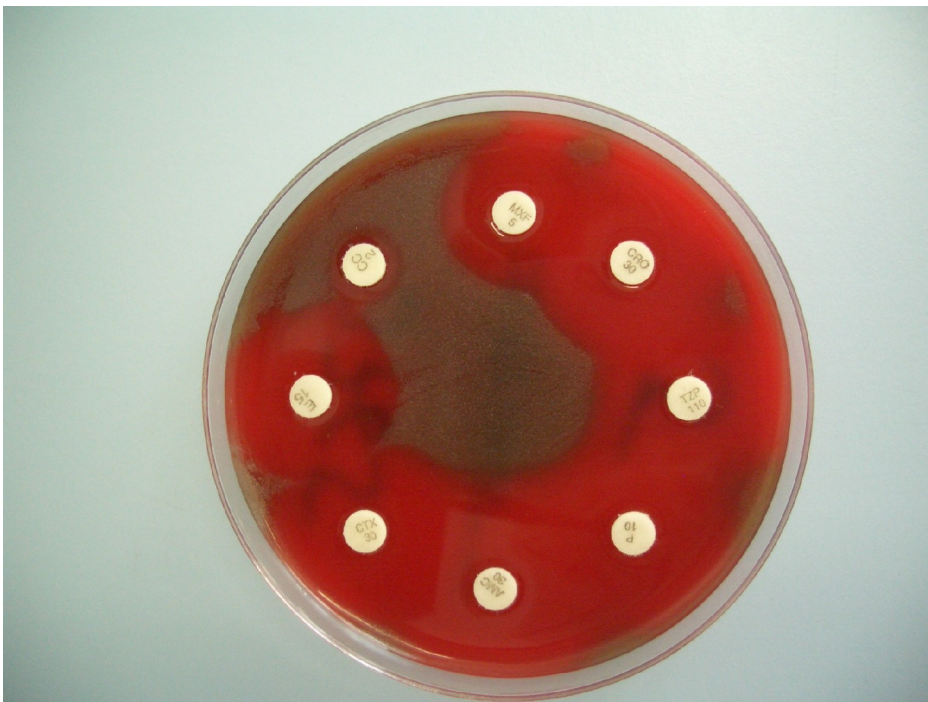


Abbildung 5: α -hämolsierende Streptokokken- Antibiogramm auf Blutagar

2.6.1 Epidemiologie

Die meisten Streptokokken sind ein Bestandteil der normalen Flora des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Die typischen Streptokokkenerkrankungen werden von Streptokokken der Gruppe A und B und

von Pneumokokken ausgelöst. Die anderen dieser Art werden eher als opportunistisch pathogene Keime angesehen.⁶⁹

2.6.2 Gruppe A Streptokokken (Streptokokkus pyogenes)

Gruppe A Streptokokken, deren einziger Vertreter Streptokokkus pyogenes ist, sind β -hämolisierende Streptokokken und verursachen viele eitrige Infektionen, vor allem der oberen Atemwege, wie Pharyngitis, und der Haut. Außerdem kann dieser Keim Scharlach, akute Poststreptokokken- Glomerulonephritis (AGN) und akutes rheumatisches Fieber (ARF) als Folgeerkrankungen auslösen.^{57, 71}

2.6.2.1 Krankheitsbilder

2.6.2.1.1 Streptokokken-Pharyngitis

Streptokokken-Pharyngitis ist die häufigste bakterielle Infektion des Kindesalters, vor allem Kinder vom 5. bis 15. Lebensjahr sind betroffen. Streptokokken der Gruppe A sind mit 20 -40 Prozent die hauptsächlichen Erreger dieser Erkrankung. Die Pharyngitis wird zumeist durch Tröpfcheninfektion erworben, es werden auch Infektionen durch Nahrungsmittel beschrieben.

Klinisch zeigen sich Fieber, Halsschmerzen und Unwohlsein, bei Kindern kann sich eine Pharyngitis auch durch Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen äußern. Außerdem finden sich teilweise vergrößerte anterocervikale Lymphknoten, ein stark geröteter Hals und eine geschwollene Pharynxschleimhaut mit hyperplastischen Tonsillen. Da das klinische Bild der Streptokokken-Pharyngitis sehr unterschiedlich sein kann und Ähnlichkeit zur infektiösen Mononukleose und Adenovirusinfektionen aufweist, sollte zur Diagnosestellung ein Rachenabstrich durchgeführt werden. Als Komplikationen können eine Otitis media, ein Peritonsillar- oder Retropharyngealabszess, eine akute Sinusitis und Mastoiditis auftreten.^{57, 71}

Scharlach resultiert aus einer Streptokokkeninfektion, bei der pyrogene (oder erythrogene) Streptokokkenexotoxine produziert werden. Diese Erkrankung ist durch ein typisches Exanthem charakterisiert, das am ersten oder zweiten Krankheitstag auftritt und sich über den Oberkörper und die Extremitäten ausbreitet, unter Aussparung von Handflächen und Fußsohlen. Das Exanthem besteht aus vielen kleinen roten Papeln, die auf Druck heller werden. Weitere typische Symptome sind hohes Fieber, die periorale Blässe, die Himbeerzunge (vergrößerte Papillen auf einer belegten Zunge) und die Pastia-Linien (Hautfalten im Nacken, Achseln, Leiste, Ellbogen und Knie erscheinen gerötet). Nach 6 bis 9 Tagen geht das Exanthem zurück und die Haut an Fingern und Fußsohlen beginnt sich zu schuppen.

Immunität entwickelt sich gegen die pyrogenen Toxine, nicht jedoch gegen die Erreger. ^{57, 71, 69}

2.6.2.1.2 Haut- und Weichteilinfektionen

Streptokokken der Gruppe A verursachen viele verschiedene Infektionen der Haut, des Subkutangewebes und der Muskeln. Diese Keime können innerhalb von 24 Stunden Wundinfektionen und Zellulitiden im Bereich von chirurgischen Wunden hervorrufen. Die Infektionen werden von einem dünnflüssigen Exsudat begleitet und die Infektionswunden klaffen innerhalb von 24 Stunden nach Infektionsbeginn auseinander. ⁵⁷

Impetigo contagiosa oder Pyodermie ist eine oberflächliche Hautinfektion, die vor allem durch Streptokokken der Gruppe A ausgelöst wird, immer häufiger wird auch eine Infektion durch *Staphylokokkus aureus* beobachtet. Eine Besiedlung der intakten Haut mit Gruppe A Streptokokken geht der Infektion voraus ⁷², durch ein kleines Trauma, einen Kratzer oder einen Insektenstich können die Erreger in den Körper gelangen.

Die Impetigo contagiosa beginnt mit roten Papeln, die sich rasch zu Bläschen entwickeln, welche von einem Erythem umgeben sind. Diese Veränderungen verflüchtigen sich sehr schnell und pustulöse Effloreszenzen entstehen, die wiederum nach 4 bis 6 Tagen aufbrechen und sich zu den charakteristischen

honiggelben Krusten entwickeln. Die Läsionen entstehen vorwiegend im Gesicht, vor allem um Mund- und Nasenbereich, und an den Beinen. Zumeist sind diese Läsionen nicht schmerzhaft und systemische Symptome wie Fieber treten selten auf.

Die Impetigo contagiosa tritt vor allem bei Kindern in tropischen oder subtropischen Gebieten auf, die unter schlechten hygienischen Bedingungen leben.^{57, 71}

Erysipel, auch Wundrose genannt, ist eine oberflächliche Infektion der Haut, die auch tiefere Schichten der Dermis und zumeist das lymphatische System mit betrifft. Charakteristisch ist das Auftreten einer scharf begrenzten Rötung und Überwärmung, häufig an Wangen und der unteren Extremität. Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen gehen mit dem Krankheitsbild einher. Die Eintrittspforten für solch eine Infektion, die nicht sichtbar sein müssen, sind häufig Fußpilz, Traumata oder Abrasionen, chirurgische Wunden, Insektenstich und andere Hauterkrankungen.
57· 71

Streptokokken- Zellulitis ist eine akute Entzündung der Haut und des subkutanen Gewebes mit den klinischen Symptomen Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Erythem, Schwellung, Fieber, Schüttelfrost und Krankheitsgefühl. Die Erkrankung entsteht aus einer Infektion von Verbrennungswunden, chirurgischen Wunden oder kleineren Traumen. Das Erythem ist im Gegensatz zum Erysipel nicht erhaben und unscharf begrenzt. Zwei prädisponierende Faktoren werden beschrieben. Zum einen die parenterale Drogeninjektion^{73, 74, 75}, die häufig mit einer Bakteriämie und tiefen Gewebsinfektion verbunden ist. Zum anderen ein beeinträchtigter lymphatischer Abfluss der oberen oder unteren Extremität, wie z. B. nach einer radikalen Mastektomie mit axillärer Lymphknotendissektion.^{76, 71, 57}

Fasziitis necroticans, eine Infektion des oberflächlichen und tiefen Gewebes und der Faszien, wird in ca. 60 Prozent durch Gruppe A Streptokokken ausgelöst, die alleiniger Erreger sind oder in Kombination mit anderen, vor allem Staphylokokkus aureus auftreten. Die Eintrittspforte ist meist nur eine kleine Läsion in der Haut, die Infektion breitet sich heutzutage rasch (innerhalb von 2- 3 Tagen) aus. Zu Beginn sieht man oft nur ein schwaches Erythem, das sich innerhalb von 24 bis 72

Stunden in eine dunkle violette Effloreszenz verändert, die Haut ist ödematös geschwollen und schmerzempfindlich. Zusätzlich treten hohes Fieber und starkes Krankheitsgefühl auf. Die Mortalitätsrate reicht von 20 -70 Prozent.^{57, 71}

2.6.2.1.3 Streptogenes toxisches Schocksyndrom

Das streptogene toxische Schocksyndrom (= Strep TSS) ist eine schwere Infektion, durch Streptokokkus pyogenes hervorgerufen und mit einem raschen Auftreten von Schock und Organversagen verbunden. Die Bakterien gelangen in etwa 50 Prozent über die Haut in den Körper, Vagina, Pharynx und Schleimhaut werden auch als Eintrittspforte beschrieben.⁷⁷

Definiert wird das streptogene toxische Schocksyndrom nach Working Group on Severe Streptococcal Infections, 1993, folgendermaßen⁷⁸:

I. Isolation von Streptokokken der Gruppe A

- A. aus normalerweise sterilen Bereichen (z.B. Blut, Liquor, Pleura- oder Peritonealflüssigkeit, Gewebebiopsie, Operationswunden)
- B. aus unsterilen Bereichen (z.B. Rachen, Sputum, Vagina, oberflächliche Hautläsionen)

II. Klinische Zeichen des Schweregrades

- A. Hypotonie: systolischer Blutdruck < 90 mmHg bei Erwachsenen oder unterhalb der 5. Altersperzentile bei Kindern UND
- B. zwei oder mehrere der folgenden Zeichen:
 - 1. Verschlechterung der Nierenfunktion: Serumkreatinin von > 177 µmol/l (> 2 mg/dl) bei Erwachsenen oder zumindest das Zweifache des oberen Altersnormgrenzwertes; bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung ein Anstieg auf zumindest das Doppelte des Ausgangswertes
 - 2. Koagulopathie: Thrombozytenzahl < 100x10⁹/l (100 000/µl) oder disseminierte intravasale Gerinnung, definiert durch verlängerte Gerinnungszeiten, niedrige Fibrinogenspiegel und das

Vorhandensein von Fibrinspaltprodukten

3. Leberbeteiligung: Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (SGOT), Aspartat-Aminotransferase (SGPT) oder Gesamtbilirubin auf mindestens das Zweifache des oberen Altersnormgrenzwertes; bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung eine Erhöhung auf mindestens das Doppelte des Ausgangswertes
4. Adult respiratory distress syndrome, definiert durch ein plötzliches Auftreten einer diffusen Lungeninfiltration mit Hypoxie ohne Herzversagen, oder Hinweis auf diffuses kapilläres Austreten von Flüssigkeit mit plötzlichem Auftreten eines generalisierten Ödems oder von Pleura- oder Peritonealergüssen mit Hypoalbuminämie
5. Generalisiertes erythematöses, makuläres Exanthem, gelegentlich mit Desquamation
6. Weichteilnekrosen: nekrotisierende Fasziiitis, Myositis oder Gangrän

Klinisch manifestiert sich dieses Schocksyndrom in seiner ersten Phase in ca 20 Prozent der Patienten mit Grippe- ähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen. Myalgien und Diarrhoe, gefolgt von Hypotonie. Verwirrung und/ oder Streitlust treten bei etwa 55 Prozent der Patienten auf. Außerdem kann ein Schmerz im Bereich der Infektion, der schnell an Stärke zunimmt, ein initiales Symptom sein.⁷⁹ Phase Zwei äußert sich durch Tachykardie, Tachypnoe und persistierendes Fieber. Patienten, die eine nekrotisierende Fasziiitis entwickelt haben, verspüren meist verstärkte Schmerzen im Bereich der Infektionsstelle. Phase Drei ist durch das zusätzliche plötzliche Auftreten von Schock und Organversagen charakterisiert.⁷¹

Viele Patienten sterben aufgrund des raschen Fortschreitens von Schock und Organversagen innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus.⁷⁷

2.6.3 Gruppe B Streptokokken (*Streptokokkus agalactiae*)

Gruppe B Streptokokken, deren einziger Vertreter *Streptokokkus agalactiae* ist, sind β -hämolisierend, primär tierpathogen und wurden zuerst als Auslöser von Mastitiden bei Kühen identifiziert. Heutzutage sind die Streptokokken der Gruppe B die häufigsten Erreger von Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen und hauptverantwortlich für peripartales Fieber bei Müttern.⁵⁷

Diese Keime befinden sich in 10- 40 Prozent im Genitalbereich und unteren Gastrointestinaltrakt (rektal) von schwangeren und nicht schwangeren Frauen. Sexuell aktive Frauen und häufiger Partnerwechsel stellen Risikofaktoren für eine Keimbesiedlung mit Gruppe B Streptokokken dar.⁸⁰

2.6.3.1 Krankheitsbilder

2.6.3.1.1 Infektionen bei Neugeborenen

Die Neugeborenen werden kurz vor der Geburt (intrauterin) oder während der Geburt (intrapartal) mit den Gruppe B Streptokokken der Mutter infiziert, was als eine vertikale Transmission bezeichnet wird. Die Infektionsrate von Neugeborenen bei keimtragenden Müttern unter der Geburt beträgt etwa 50 Prozent, wobei aber nur 1-2 Prozent dieser Kinder klinisch manifeste Symptome und Zeichen einer Infektion aufweisen.^{57, 81, 82}

Eine Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche, Fieber unter der Geburt ($\geq 38^\circ\text{C}$) und ein Blasensprung 18 Stunden oder länger vor der Entbindung gelten als Risikofaktoren für eine Infektion.⁸³

Es werden 2 Typen von neonatalen Streptokokken Gruppe B Infektionen unterschieden. Zum einen die Early-Onset-Infektion, die innerhalb der ersten Lebenswoche auftritt, und zum anderen die Late-Onset-Infektion, die bei Kindern zwischen der 1. Lebenswoche und den ersten Lebensmonaten in Erscheinung tritt.

Early-Onset-Infektionen zeigen innerhalb der ersten 6 Tage Symptome, wobei das Durchschnittsalter der Neugeborenen bei Symptombeginn 12 Stunden beträgt.

Bakteriämie, Pneumonie und Meningitis sind die häufigsten Zeichen einer Infektion. Lethargie, Atemnot, Hypotonie, Ikterus, abnorme Temperatur und grunzende Atemgeräusche sind weitere Symptome. Aufgrund des ähnlichen Beschwerdebildes zu anderen bakteriellen Infektionen im Neugeborenenalter ist eine eindeutige Diagnose aufgrund der Symptomatik nicht möglich.⁸⁶

Kinder mit Late-Onset-Infektionen werden ab dem 7. Lebenstag symptomatisch, das Durchschnittsalter der Kinder zum Zeitpunkt der Erkrankung beträgt 24 Tage. Der Keim kann während der Geburt den Organismus des Kindes besiedeln, oder durch Kontakt der infizierten Mutter oder des Pflegepersonals. Bakteriämie und Meningitis sind die häufigsten klinischen Manifestationen einer Late-Onset-Infektion mit Gruppe B Streptokokken. Unter anderem können sich auch unspezifische Symptome zeigen, wie Lethargie, Fieber und wenig Appetit. Diese Neugeborenen entwickeln meist sehr rasch ein fulminantes Krankheitsbild mit septischem Schock und Krampfanfällen. Die Kinder haben ein erhöhtes Risiko für bleibende neurologische Folgen oder sogar Tod.⁸⁴ Weitere häufigere klinische Manifestationen einer Late-Onset-Infektion sind Osteomyelitis und septische Arthritis.^{85, 57, 86}

2.6.3.1.2 Infektionen bei Erwachsenen

Im Erwachsenenalter sind Streptokokkus agalactiae Infektionen hauptsächlich bei schwangeren Frauen zu finden. Das peripartale Fieber gilt als häufigste Manifestation. Außerdem können aber auch vor allem ältere Patienten mit chronischen Erkrankungen betroffen sein. Diabetes mellitus, Zirrhose, maligne Erkrankungen und Insult gelten als Risikofaktoren.^{57, 86}

Infektionen des weiblichen Genitaltraktes sind meist mit einer Schwangerschaft verbunden. Streptokokkus agalactiae ist der häufigste Auslöser für eine Endometritis nach der Geburt, die vorwiegend innerhalb von 48 Stunden nach Entbindung symptomatisch wird. Diese äußert sich durch Fieber, Krankheitsgefühl, schmerzempfindlichen Uterus, jedoch normale Lochien.⁸⁶

Weitere häufigere Infektionen beim Erwachsenen sind eine Pneumonie, die sich fast immer durch Fieber, Leukozytose und Hypoxie äußert und häufig mit Diabetes mellitus und neurologischen Erkrankungen assoziiert ist, Endokarditis, wobei zu 48 Prozent die Mitralklappe betroffen ist, Arthritis, die bei zwei Drittel der Patienten nur ein Gelenk betrifft, und Osteomyelitis.⁸⁶

2.7 Pneumokokken

Pneumokokken sind gram-positive, ovale Diplokokken, die von einer Polysaccharidkapsel umgeben werden, wobei 84 Serotypen unterschieden werden können. Sie besitzen keine Lancefield- Antigene und zählen zu den α -hämolisierenden Streptokokken.^{69, 87}

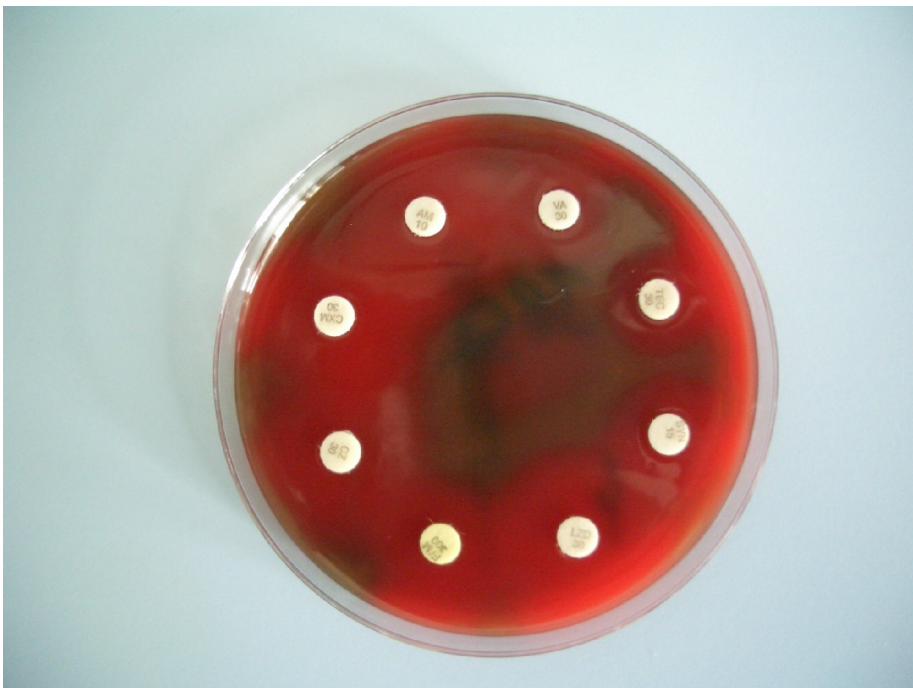


Abbildung 6: Pneumokokken- Antibiogramm auf Blutagar

2.7.1 Epidemiologie

Pneumokokken werden laut Mandell et al. bei 5-10 Prozent der gesunden Erwachsenen im Nasopharynx als Bestandteil der physiologischen Rachenflora gefunden und bei 20-40 Prozent der Kinder. In anderen Literaturstellen findet man weit häufigere Pneumokokken-Besiedlung der Erwachsenen im Nasopharynx. Laut Obaro et al. werden Pneumokokken in bis zu 60 Prozent der Erwachsenen gefunden.⁸⁸ Laut Kadioglu et al. kann die Pneumokokken Trägerrate bei gesunden Erwachsenen zwischen 5 und 70 Prozent schwanken.⁸⁹

Die Übertragung erfolgt meist durch engen Kontakt mit Pneumokokkenträgern, zum Ausbruch der Erkrankung kommt es meist durch eine endogene Infektion.

Vorwiegend sind Kinder unter 5 Jahren und ältere Patienten (> 50 Jahre) betroffen. Außerdem gelten chronische Erkrankungen, Hypo- oder Agammaglobulinämien, Patienten nach Splenektomie, Alkohol- und Nikotinabusus, Kortikosteroidbehandlung und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für eine Infektion.

Pneumokokken verursachen Infektionen im Mittelohr, in den Nasennebenhöhlen, in der Trachea und in der Lunge, ausgehend von einer Ausbreitung der nasopharyngealen Kolonisation. Über eine hämatogene Ausdehnung können auch Infektionen des Zentralnervensystems, der Herzklappen, der Knochen und Gelenke entstehen.^{90, 87, 91}

2.7.2 Krankheitsbilder

2.7.2.1 Otitis media und Sinusitis

Pneumokokken zählen mit *Hämophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* zu den häufigsten Erregern einer akuten Otitis media⁹² und einer Sinusitis.⁹³

Die Infektion erfolgt meist ascendierend aus dem Nasopharynx über die Eustachii-Röhre, ist aber auch hämatogen möglich. Die Kinder klagen über plötzliche starke Ohrenscherzen mit Fieber. Bei Säuglingen äußert sich die Erkrankung oft nur durch Unruhe und Trinkschwäche.

Bei einer Sinusitis zeigen sich Kopfschmerzen, Klopfeschmerz über den Nasennebenhöhlen und Sekretion aus der Nase.⁹⁴

2.7.2.2 Meningitis

Gemeinsam mit Meningokokken und *Hämophilus influenzae* sind Pneumokokken die häufigsten Auslöser einer bakteriellen Meningitis. Durch die Impfung gegen *Hämophilus influenzae* Typ B sind Pneumokokken und Meningokokken zu den wichtigsten Erregern der Meningitis bei Säuglingen und Kleinkindern geworden, nicht allerdings bei Neugeborenen.^{95, 96}

Als Infektionsweg kommen die direkte Ausbreitung der Erreger von den Nasennebenhöhlen oder dem Mittelohr in Frage, beziehungsweise infolge einer Bakteriämie.⁹⁷

Symptomatisch wird die Erkrankung durch plötzliches Fieber mit Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit. Des Weiteren kann es rasch zu Verwirrtheit, Bewusstseinsbeeinträchtigung, wie Somnolenz bis hin zum Koma kommen. 80 Prozent der erwachsenen Patienten zeigen bei der ersten Untersuchung eine Bewusstseinsbeeinträchtigung. Der Grad der Bewusstseinsstörung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beeinflusst die Prognose. Komplikationen sind zerebrale Krampfanfälle (bei bis zu 30 Prozent der Patienten), erhöhter Hirndruck (bei ca 5 Prozent der Patienten) und Hydrozephalus. Mittels Lumbalpunktion kann die Diagnose gesichert werden.⁸⁷

Die Mortalitätsrate der Pneumokokkenmeningitis liegt bei 19 Prozent. Ältere Patienten, initial komatöse Patienten und tonisch-klonische Anfälle erhöhen die Sterblichkeit.⁹⁸

2.7.2.3 Pneumonie

Eine Pneumokokkenpneumonie, hauptsächlich Lobärpneumonien, betrifft vorwiegend Patienten im höheren Alter. Die Pneumonie äußert sich durch 2 typische Symptome (produktiver Husten und Fieber) und dem radiologischen Nachweis eines Infiltrats. Die klinischen Symptome sind meist bei jüngeren

Patienten sehr prominent, bei älteren hingegen kann sich die Pneumonie auch durch wenig Husten, kaum Fieber, Müdigkeit und Verwirrung äußern.⁸⁷

Risikofaktoren spielen für die Entwicklung einer Pneumokokken-Infektion eine große Rolle. So belegte kürzlich eine Studie von Musher et al., dass 95 der 100 untersuchten Pneumonie-Patienten (95 %) zwei oder mehr der folgenden prädisponierenden Faktoren aufwiesen, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Alter über 60 Jahre, maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus, HIV- Infektion, Leberzirrhose, neurologische Erkrankungen, vorangegangene Pneumonie und koronare Herzerkrankung.⁹⁹ Diese Risikofaktoren sind dennoch nicht allein ausschlaggebend für eine Pneumokokken- Pneumonie, da auch junge Patienten betroffen sind.

3 Sepsis

3.1 Definition

Die Definition der Sepsis geht auf die Erklärung von Schottmüller aus dem Jahre 1914 zurück: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“¹⁰⁰

Schon diese frühe Definition zeigt den Umfang und die Komplexität dieser Erkrankung und ähnelt im Prinzip der heutigen Sepsis –Definition, die 1992 in einer Konsensuskonferenz von Vertretern des American College of Chest Physician (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) beschlossen wurde.¹⁰¹

Demnach ist SIRS (= Systemic Inflammatory Response Syndrome) eine allgemeine entzündliche Abwehrreaktion auf eine Menge unterschiedlicher Auslöser, die sich durch 2 oder mehr der folgenden Kriterien manifestiert:

- Temperatur > 38° C oder < 36° C
- Herzfrequenz > 90/ min
- Atemfrequenz > 20/ min oder $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Leukozytenzahl > 12 000/ mm^3 oder < 4 000/ mm^3 oder > 10 % Stabkernige

Sepsis ist definiert als eine allgemein entzündliche Abwehrreaktion auf eine Infektion. Somit gilt SIRS mit nachgewiesener oder vermuteter infektiöser Genese als Sepsis.

Eine schwere Sepsis, oder auch septisches Syndrom, liegt vor, wenn zusätzlich zu den oben genannten Symptomen einer Sepsis Zeichen einer Organdysfunktion, eine Hypotonie oder Hypoperfusion bestehen.

Die Hypotonie wird definiert als systolischer Blutdruck < 90 mmHg, mittlerer arterieller Druck < 70 mmHg oder als ein Abfall von > 40 mmHg vom Ausgangswert bei Ausschluss anderer Ursachen für die Hypotonie.

Eine Hypoperfusion äußert sich durch Laktatazidose, Oligurie oder veränderter Bewusstseinslage.

Ein septischer Schock ist gekennzeichnet durch Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie persistiert und mit Organdysfunktion und Hypoperfusionszeichen einhergeht. ^{101, 102}

3.2 Epidemiologie

Sepsis ist eine immer häufiger werdende Ursache für Morbidität und Mortalität, vor allem unter älteren Patienten, Immunsupprimierten und schwer Kranken. ¹⁰³ Die steigende Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika, von immunsupprimierenden Medikamenten und der häufige Gebrauch von Kathetern, mechanischen Implantaten und mechanischer Beatmung tragen unter anderem zur steigenden Inzidenz der Sepsis bei. ^{103, 111}

Abbildung 7 zeigt über 21 Jahre die steigende Inzidenz der Sepsis in den USA, wobei deutlich sichtbar ist, dass Männer über all die Jahre häufiger an Sepsis erkrankten als Frauen.

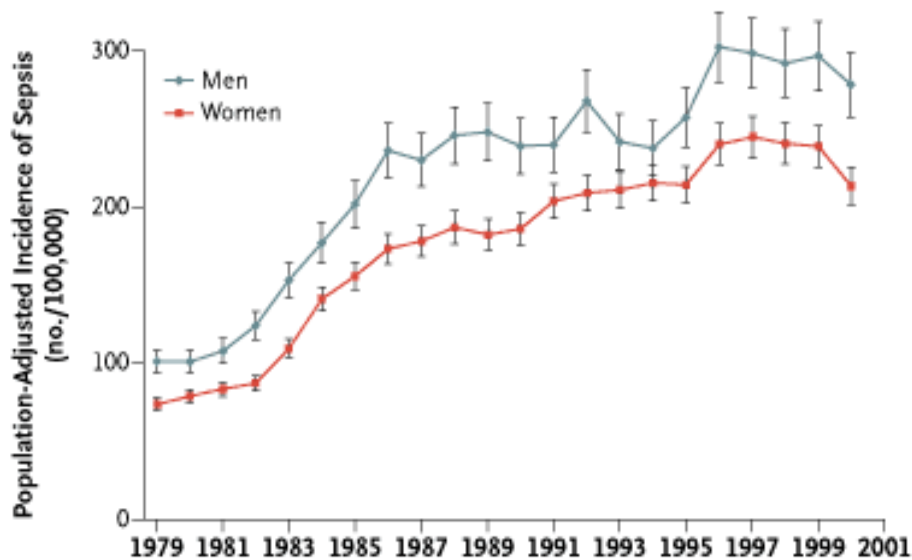


Abbildung 7: (entnommen aus Quelle 104) Inzidenz der Sepsis in den USA: ein Verlauf von 1979 bis 2000. ¹⁰⁴

Sepsis und septischer Schock zählen zu den Haupttodesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. ^{105, 106}

Die Deutsche Sepsis –Gesellschaft gibt an „dass in den USA nach Angaben des Center of Disease Control ca. 200.000 Menschen pro Jahr an den Folgen einer Sepsis versterben. Dies ist vergleichbar mit der Sterblichkeit bei akutem Herzinfarkt. Die Prävalenz der Sepsis in den USA wird auf 600.000 pro Jahr geschätzt. Mit einer Inzidenz von ca 300 auf 100.000 Einwohner ist die Sepsis eine häufigere Erkrankung als Darmkrebs (50/ 100.000), Brustkrebs (110/ 100.000) oder AIDS (17/ 100.000).“ ¹⁰⁷

Bezüglich der Morbidität und Letalität bei bakterieller Sepsis sieht man im Vergleich von 1979 und 1987 eine starke Zunahme der Sepsisfälle, aber eine Verringerung der Letalitätsrate, wie auch Tabelle 2 zeigt. ^{108, 109} Die absolute Zahl an Todesfällen durch Sepsis nimmt zu, die relative Zahl an Todesfällen jedoch ab.

Jahr	Zahl der Fälle	Letalität (%)	Zahl der Verstorbenen
1979	104.000	31	50.840
1987	425.000	25	107.525

Tabelle 2: Morbidität und Letalität bei bakterieller Sepsis (in den USA) ^{108, 109}

Der Großteil der Sepsisfälle wird von Bakterien ausgelöst. Viren und Pilze können aber auch eine Sepsis auslösen. In Tabelle 3 ist die Häufigkeit von Sepsiserregern aufgelistet, nach einer Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. von Rosenthal 2002. ¹¹⁰

Erreger	Prozent
E. coli	22,6
Staph. aureus	21,6
CNS	9,2
Enterokokken	8,1
Klebsiella sp.	6,2
Enterobacter sp	4,2
Nicht hämolysierende Streptokokken	4,1
Pneumokokken	3,5
Pseudomonas aeruginosa	3,4
andere	17,1

Tabelle 3: Erregerspektrum der Sepsis ¹¹⁰

3.3 Klinik

Klinisch manifestiert sich die Sepsis, wie schon oben genannt, mit Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Blutdruckabfall mit erhöhtem Bedarf an Volumensubstitution und Katecholaminen, Tachypnoe und Hyperventilation. Auch Verwirrtheit und Desorientierung können frühe Zeichen einer Sepsis sein, vor allem bei älteren und neurologischen Patienten.

Die Abfolge der Sepsis -Phasen wird in der Literatur kontrovers angegeben. Marre et al. geben an, dass die Sepsis zumeist mit einer hyperdynamen Phase beginnt, wobei die Perfusion des Gewebes deutlich erhöht ist, der Patient gerötet und seine Haut meist trocken und heiß ist. Danach folgt die gefährlichere hypodynam Phase mit verminderter Gewebperfusion und Gewebshypoxie, der Patient erscheint kalt, blass, schweißig. Zusätzlich zu diesen Symptomen kann es in der Folge zu Oligurie kommen, die schließlich zum Nierenversagen führen kann. Weiters können eine Azidose, Laktatanstieg, eine septische Enzephalopathie und Multiorganversagen die Folge sein. Kontrovers dazu wird in einer anderen Literaturstelle (Munford) ein umgekehrter Verlauf dieser Phasen beschrieben, zuerst sei die hypodynam Phase, gefolgt von der hyperdynamen Phase.^{111, 112}

3.4 Therapie

Die Behandlung einer Sepsis sollte prinzipiell sehr schnell und die Verabreichung der jeweils notwendigen Medikamente parenteral erfolgen. Um eine erfolgreiche Therapie zu erzielen, stehen eine sofortige Sanierung lokaler Infektionsquellen, eine Kreislauf- und Atemunterstützung und eine antibiotische Therapie an vorderster Stelle.

Zur kausalen Therapie, die wie oben erwähnt frühestmöglich erfolgen sollte, gehören chirurgische Drainage, Debridement und Entfernung von Fremdkörpern, insofern ein lokaler Infektionsherd und eine Indikation für eine chirurgische Sanierung gefunden werden kann. Der Patient sollte auch nach nicht offensichtlichen Infektionsquellen untersucht werden. Zusätzlich sollten liegende intravenöse Verweilkatheter, die Ausgangspunkt einer Sepsis sind, entfernt und

neuerlich gelegt werden, ebenso Blasenkatheter und andere Drainagen. Die Katheterspitze sollte quantitativ kultiviert werden. ^{111, 113}

Nasal intubierte Patienten sollten auf eine Sinusitis hin untersucht werden. ¹¹¹

Die antibiotische Therapie ist von großer Wichtigkeit. Ist der Erreger unbekannt, sollte mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden, die entsprechend der Häufigkeitsverteilung der Sepsiserreger sowohl auf gram-positive als auch auf gram-negative Erreger wirkt. ¹⁰² Sobald die Ergebnisse der Blutkulturen vorliegen, sollte die Therapie auf die spezifischen Erreger hin abgestimmt werden.

Wie wichtig allerdings eine schnelle Therapie-Einleitung ist, beschreibt Kumar A. et al. 2006 in „Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock“. In dieser Studie wurde gezeigt, dass eine um 1 Stunde verzögerte Verabreichung von effektiver antimikrobieller Therapie eine Abnahme der Überlebensrate zur Folge hat. Wird die effektive antimikrobielle Therapie innerhalb 1 Stunde nach Beginn der mit septischen Schock assoziierten Hypotension verabreicht, so beträgt die Überlebensrate 79,9 %. In jeder weiteren Stunde, die seit dem Auftreten der Symptome vergeht, bis zu 6 Stunden danach, sinkt die Überlebensrate im Durchschnitt um 7,6 %. So liegt die Überlebensrate bei Therapiebeginn zwischen der 1. und 2. Stunde nach Hypotension-Auftreten nur noch bei 70, 5 %. Bei einer Verzögerung von 5 bis 6 Stunden bei 42,0 % und bei einer um 9 bis 12 Stunden verspäteten Verabreichung der effektiven antimikrobiellen Therapie nur noch bei 25,4 %. In Tabelle 4 sind diese Erkenntnisse nochmals aufgelistet. ¹¹⁴

Zeit nach Auftreten der mit septischem Schock assoziierten Hypotension	Überlebensrate in Prozent
30 min	82,70%
1 Stunde	79,90%
5 bis 6 Stunden	42,00%
9 bis 12 Stunden	25,40%

Tabelle 4: Prozentuelle Überlebensrate abhängig vom Therapiebeginn ¹¹⁴

In Abbildung 8 kann die mit jeder Stunde nach Symptom- Beginn steigende Anzahl von Therapien beobachtet werden und gleichzeitig aber auch die pro Stunde sinkende Überlebenschance. Die grauen Balken kennzeichnen die Anzahl der Patienten, die zu dem gegebenen Zeitpunkt eine effektive antimikrobielle Therapie bekamen. Die schwarzen Balken geben die Anzahl der Patienten wieder, die zum gegebenen Zeitpunkt effektiv therapiert wurden und überlebten. ¹¹⁴

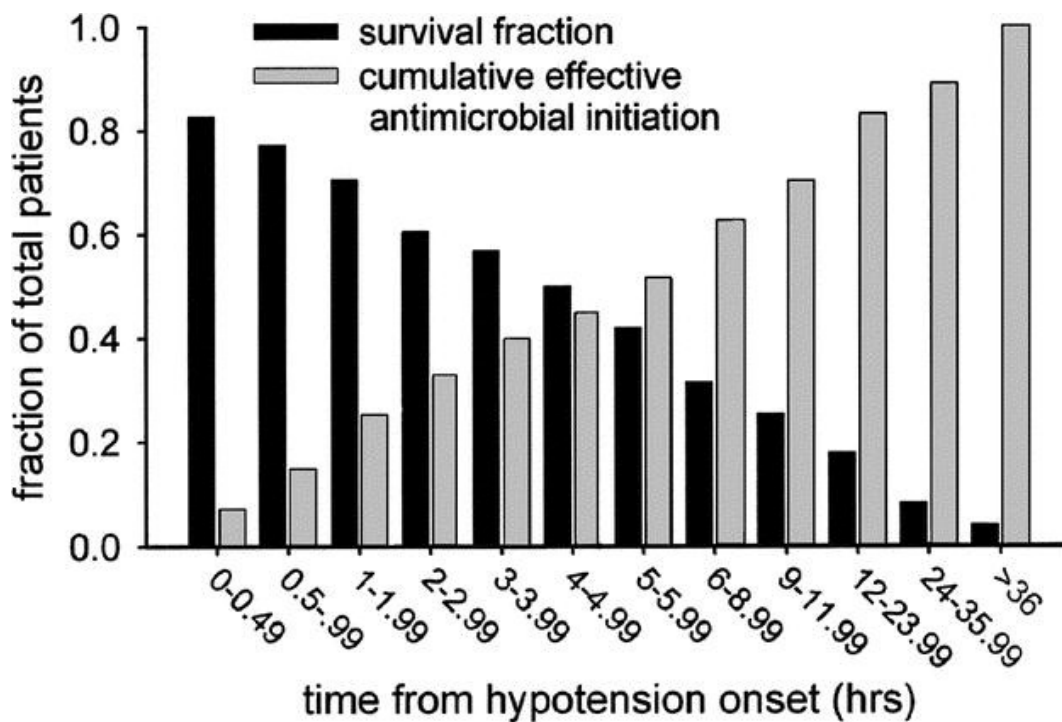


Abbildung 8: (entnommen aus Quelle 114) Einleitung einer effektiven antimikrobiellen Therapie (nach Beginn einer mit septischem Schock assoziierten Hypotension) und der damit assoziierten Überlebensrate. Die grauen Balken kennzeichnen die Anzahl der Patienten, die zu dem gegebenen Zeitpunkt eine effektive antimikrobielle Therapie bekamen. Die schwarzen Balken geben die Anzahl der Patienten wieder, die zum gegebenen Zeitpunkt effektiv therapiert wurden und überlebten. ¹¹⁴

Da Patienten mit einer Sepsis zumeist eine Verringerung des intravasalen Volumens aufweisen, ist eine adäquate Flüssigkeitszufuhr notwendig. Ob dafür Kristalloide oder Kolloide die geeignete Therapie sind, ist noch umstritten. ¹¹⁵

Eine engmaschige Kreislaufkontrolle mit Überwachung der vitalen Parameter, eine hämodynamische Stabilisierung mit Volumen- und Elektrolytsubstitution und eine unter Umständen notwendige Blutzuckernormalisierung gehören zu einer adäquaten Sepsistherapie.

4 Material und Methoden


4.1 Bactec

Die Blutkulturen wurden am Mikrobiologischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (UKIM) bearbeitet. Dazu wurden sie bebrütet und mit Hilfe des BACTEC Blutkulturen Systems auf das Vorhandensein von Mikroorganismen beobachtet.

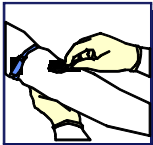
Bactec 9240, ein Gerät der Fluoreszenzserie, werden für den schnellen Nachweis von Bakterien und Pilzen in klinischen Blutkulturen verwendet. Dafür werden Blutproben von Patienten entnommen und in die Kulturflaschen injiziert, wie Abbildung 9 zeigt.

KURZANLEITUNG


Blutkultur-Beimpfung mit den BD Bactec™ Plus Systemen (Fluoreszenztechnologie)



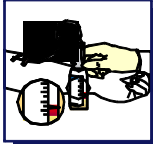
Bei jeder Untersuchung mind. ein Kultursatz anlegen. Das BD Bactec™ Plus Blutkulturset besteht aus zwei Kulturflaschen - jeweils eine für Aerobier (blau) und Anaerobier (gelb). Flaschen unbedingt mit Entnahme-Datum, Uhrzeit und Patientennamen beschriften!



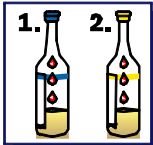
1. Lokalisierung der Vene
2. Gründliche Hautdesinfektion
3. Desinfektionsmittel 60 Sekunden einwirken lassen!
4. Keine erneute Venenpalpation




1. Kappen der Flaschen entfernen
2. Gummistopfen desinfizieren



Blutentnahme mit der Spritze bzw. mit dem BD Vacutainer™ Sicherheits-Blutentnahme-Set.
(Das Blut nie aus liegenden Venenkathetern entnehmen!)



Die Blutkulturflaschen mit jeweils 3-10 ml Blut (optimal 8-10 ml) beimpfen:
Zuerst die aerobe Flasche (blau), um Eintritt von Luft aus der Spritze in die anaerobe Flasche zu vermeiden, dann die anaerobe Flasche (gelb)!
Aerobe Flaschen nicht belüften



Proben schnellstmöglich in das Gerät stellen
(innerhalb 20 h bei 36°C, bis 48 h bei Raumtemperatur)

LABOR

Achtung: non-invasives System! Blutkulturflaschen nicht belüften!

Wichtig: Barcode nicht überkleben bzw. beschriften!



BD-Logo, BACTEC und Vacutainer sind Warenzeichen von Becton, Dickinson and Company

Für den Einsatz von Spezialmedien für spezifische Fragestellungen wenden Sie sich bitte an das Labor!

Abbildung 9: Kurzanleitung der Blutkultur-Beimpfung mit den BD Bactec™ Plus Systemen (Fluoreszenztechnologie) (entnommen von Kurzanleitung für Bactec Blutkulturflaschen von Becton Dickinson, Heidelberg)

Die Firma Becton Dickinson erklärt den nachfolgenden Vorgang für die Erkennung der Mikroorganismen folgendermaßen. „Bei Vorliegen von Mikroorganismen verbraucht deren Stoffwechsel die Nährstoffe des Kulturmediums, wobei Kohlendioxid in das Medium abgegeben wird. Ein im Sensor enthaltener Farbstoff reagiert mit CO₂, was zur Modulierung der von einem fluoreszierenden Sensorbestandteil absorbierten Lichtmenge führt. Die Photodetektoren des Gerätes messen den Leuchtwert, welcher der von den Organismen freigesetzten Sauerstoffmenge entspricht. Der erhaltene Messwert wird anschließend vom System anhand vorprogrammierter Positivitätsparameter interpretiert.“ (Vgl. Becton Dickinson BD, Messprinzipien des Bactec 9000)



Abbildung 10: Das Gerät Bactec 9240 im Mikrobiologischen Labor, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH- Universitätsklinikum- Graz

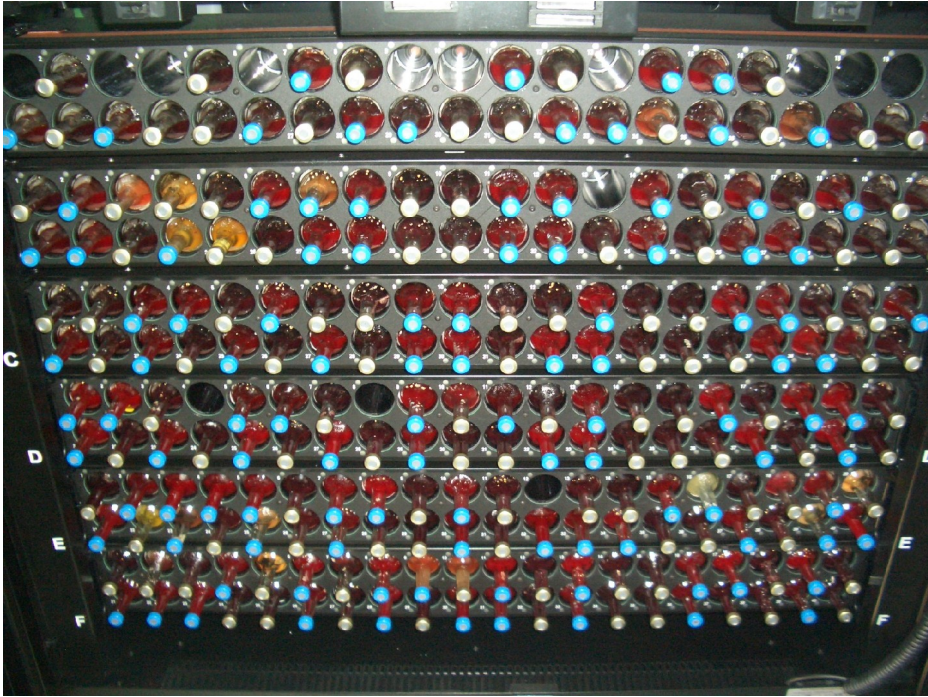


Abbildung 11: Die Blutkulturfläschchen im Bactec 9240

4.2 Bestimmung der Resistenz gegenüber Antibiotika

Die klinischen Isolate aus positiven Blutkulturen wurden routinemäßig hinsichtlich ihres Resistenzverhaltens gegenüber Antibiotika entsprechend den Clinical Laboratory Standards (CLSI) getestet.

4.3 Retrospektive Analyse

Die aus den Jahren 2002 bis 2007 stammenden Ergebnisse der routinemäßig bearbeiteten Blutkulturen und der Resistenztestung der klinischen Blutkulturisolate wurden retrospektiv analysiert. Dazu wurden die elektronisch archivierten Daten wie Anteil der positiven Blutkulturen an den insgesamt bearbeiteten Blutkulturen, Erregerspektrum aller positiven Blutkulturen, Resistenztestung der Isolate analysiert und die Ergebnisse im Jahresvergleich gegenübergestellt.

5 Resultate

5.1 Blutkulturen

Für diese retrospektive Studie wurden die in den Jahren 2002 bis einschließlich 2007 im Mikrobiologischen Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin abgenommenen Blutkulturen analysiert. Insgesamt wurden 24.486 Blutkulturen bearbeitet. Davon waren 2.917 (11,9 %) positiv und 21.569 (88,1 %) negativ. Die genaue Aufschlüsselung der positiven und negativen Blutkulturen für jedes Jahr und ihren prozentuellen Anteil ist in Tabelle 5 dargestellt.

Jahr	Gesamtzahl bearbeitete Blutkulturen	Anteil positive Blutkulturen	Anteil negativer Blutkulturen	Prozentsatz positiver Blutkulturen	Prozentsatz negativer Blutkulturen
2002	3233	470	2763	14,54	85,46
2003	3745	489	3256	13,06	86,94
2004	4238	522	3716	12,32	87,68
2005	4510	484	4026	10,73	89,27
2006	4108	444	3664	10,81	89,19
2007	4652	508	4144	10,92	89,08
Summe	24486	2917	21569	11,91	88,09

Tabelle 5: Übersicht der bearbeiteten Blutkulturen

Im Laufe dieser 6 Jahre nahm der relative Anteil der positiven Blutkulturen ab, der absolute Anteil an positiven Blutkulturen nahm zu - mit einem Gipfel im Jahr 2004 und 2007. In Diagramm 1 kann gesehen werden, dass sich diese Zahl von 14,5 % im Jahr 2002 auf 13,1 % im Jahr 2003, 12,3 % im Jahr 2004 und auf 10,7 % im Jahr 2005 verringerte. In den nächsten 2 Jahren blieb der Prozentsatz praktisch unverändert, stieg nur um 0,2 % an, von 10,7 % im Jahr 2005 auf 10,9 % im Jahr 2007. Im Jahr 2006 betrug der Prozentsatz der positiven Blutkulturen 10,8 %.

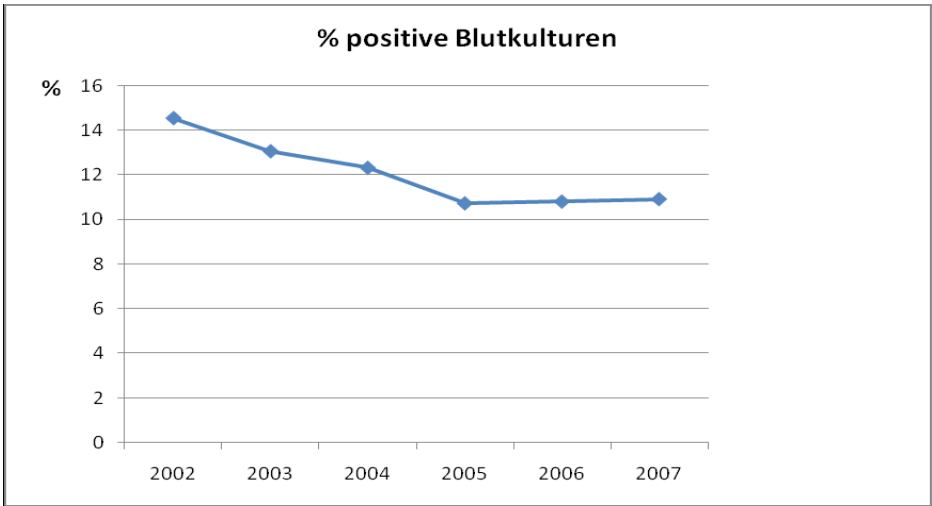


Diagramm 1: Prozentueller Anteil der positiven Blutkulturen von der Gesamtzahl der bearbeiteten Blutkulturen

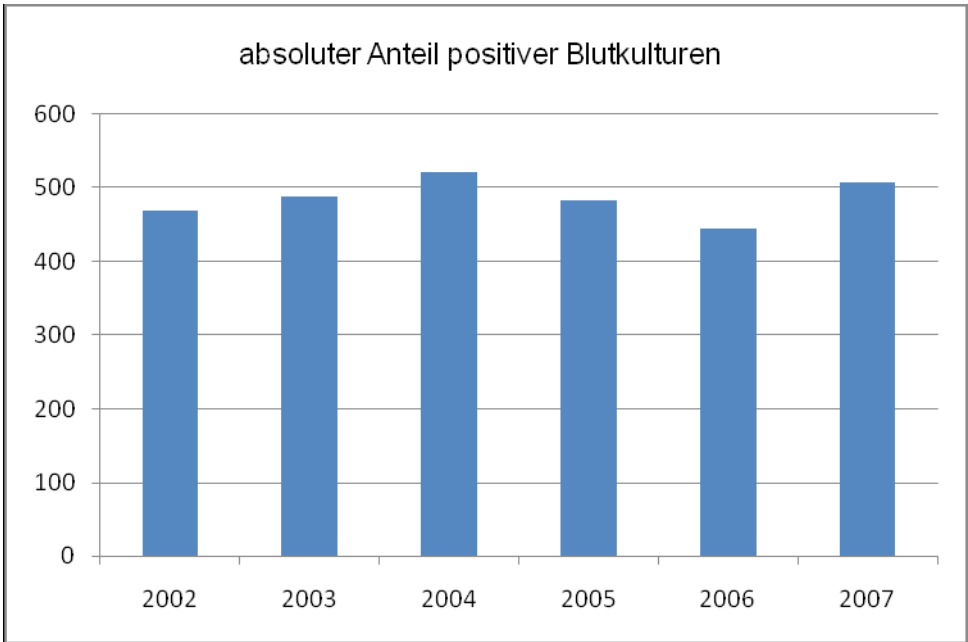


Diagramm 2: absoluter Anteil der positiven Blutkulturen über den 6-Jahres Zeitraum

5.2 Keimverteilung

Im Beobachtungszeitraum von 2002 bis 2007 wurden 3350 Isolate aus Blutkulturen gezüchtet, wobei die Zahlen von 2002 bis 2006 stetig gesunken sind (von 594 auf 462 Bakterien im Jahr 2006), wie Tabelle 6 zeigt. Da aus manchen Blutkulturen mehrere Erreger kultiviert wurden, stimmt die Bakterienzahl nicht mit der Zahl der positiven Blutkulturen überein.

2002 konnten 594 Bakterien gefunden werden, im Jahr 2003 dann 583, 2004 waren es 562, 2005 547 und 2006 schließlich 462 Bakterien. Im Jahr 2007 wurden 602 Isolate kultiviert, wobei dieser Wert den höchsten der beobachteten Jahre 2002- 2007 darstellt.

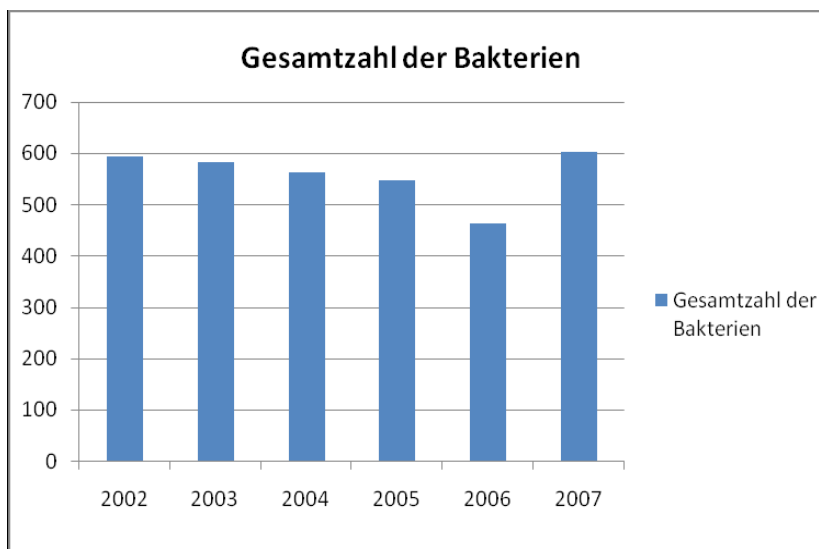


Diagramm 3: Verlauf der gesamten diagnostizierten Bakterienzahl pro Jahr

Jahr	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Anzahl der Bakterien pro Jahr	594	583	562	547	462	602

Tabelle 6: Anzahl der diagnostizierten Bakterien pro Jahr

Koagulase-negative Staphylokokken waren an erster Stelle (32 % aller Bakterien), dann folgen Staphylokokkus aureus (18,3 %) und Escherichia coli (15,7 %) – wobei der Staphylokokkus aureus außer im Jahr 2007 immer der häufigere dieser zwei war. Die nächst häufigen Bakterien sind Pseudomonas species (6,9 %), Enterokokken (5,7 %) und Streptokokken (4,5 %), die sich die Plätze 4,5 und 6 teilen. Auf Platz 7 stehen die Pneumokokken mit 1,9 %. In Tabelle 7 sind die Anzahl der isolierten Bakterien von 2002 bis 2007 sowie deren prozentueller Anteil an der Gesamtbakterienzahl dargestellt.

Keim	Anzahl der isolierten Keime (Gesamtzahl 3350 Keime)	Prozentueller Anteil
CNS	1073	32 %
Staph.aureus	613	18,3 %
E.coli	526	15,7 %
Pseud.sp.	230	6,9 %
Enterokokken	192	5,7 %
Streptokokken	151	4,5 %
Pneumokokken	66	1,9 %

Tabelle 7: Anzahl der häufigsten 7 isolierten Keime an der Gesamtzahl der in diesen 6 Jahren erkannten Bakterien und ihr prozentueller Anteil

Des Weiteren sieht man im 6-Jahres Verlauf, dass sich die Bakterien in ihrer Häufigkeit sehr unterschiedlich entwickelt haben – in Diagramm 4 kann der genaue Verlauf verfolgt werden.

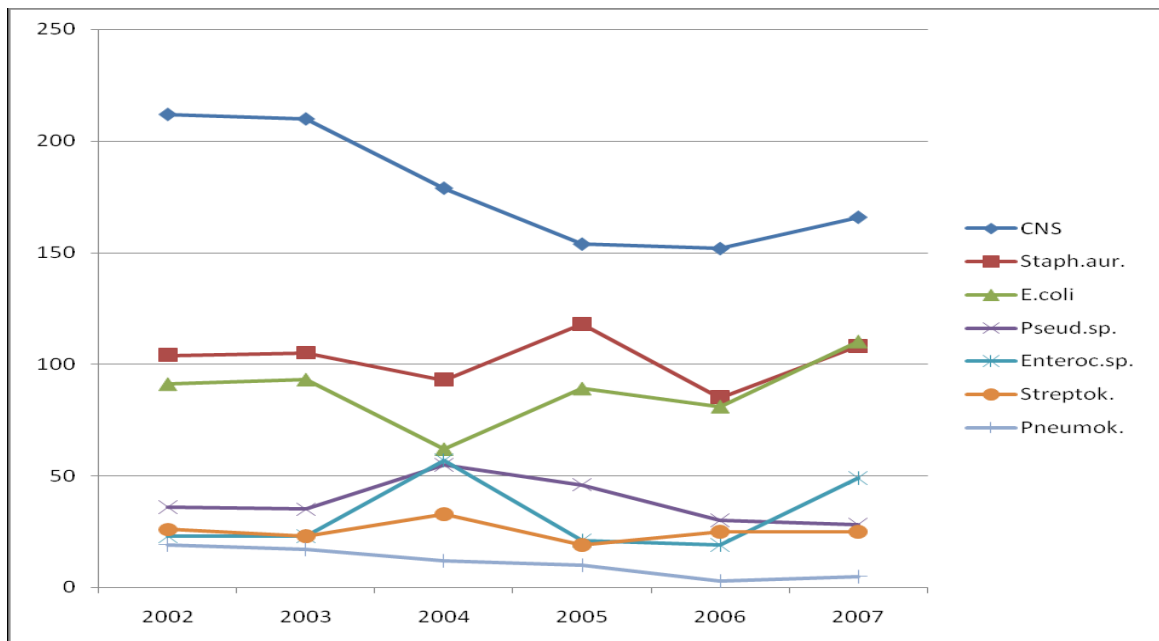


Diagramm 4: Einzelverlauf der 7 häufigsten Bakterien

So haben sich die Koagulase-negative Staphylokokken verringert, von 212 im Jahr 2002 zu 166 im Jahr 2007. In den Jahren dazwischen fand eine stetige Abnahme statt, so waren es 2003 210 Koagulase-negative Staphylokokken, 2004 179, im Jahr 2005 154 und 2006 nur 152 Bakterien.

Der Staphylokokkus aureus ist praktisch gleich geblieben. Im Jahr 2002 waren es 104 Bakterien, 2003 105, 2004 93, im Jahr 2005 gab es ein Hoch von 118, gefolgt von einem Tief von 85 im Jahr 2006 und schließlich 108 Staphylokokken im Jahr 2007.

Escherichia coli ist insgesamt leicht angestiegen, von 91 im Jahr 2002, auf 93 im Jahr 2003, 2004 folgte ein Tief von 62 Bakterien, im Jahr 2005 wurden 89 diagnostiziert, 2006 81 und letztendlich stieg die Zahl auf 110 im Jahr 2007.

Pseudomonas species ist von 36 im Jahr 2002, auf 35 im Jahr 2003 gesunken, 2004 auf 55 gestiegen, 2005 wurde 46 Bakterien diagnostiziert, 2006 30 und 2007 28.

Die Enterokokken sind in den ersten beiden Jahren 2002 und 2003 gleich geblieben, bei 23 Bakterien pro Jahr, 2004 auf einen Spitzenwert von 57

angestiegen, 2005 auf 21 gesunken, 2006 19 und 2007 konnte ein Anstieg auf 49 Bakterien ablesen werden.

Die Streptokokken sind im Wesentlichen gleich geblieben, 26 Bakterien im Jahr 2002, 23 im Jahr 2003, 2004 33, 2005 19, 2006 und 2007 wurden jeweils 25 Streptokokken gefunden.

Die Pneumokokken sind stetig gesunken, von 19 im Jahr 2002, auf 17 im Jahr 2003, 2004 12, 2005 10, 2006 sank die Pneumokokkenzahl auf 3 und 2007 betrug die Zahl 5.

Tabelle 8 zeigt zeigt nochmals die genaue Zahl der isolierten Bakterien pro Jahr an und in Klammer den prozentuellen Anteil an der Gesamtbakterienzahl pro Jahr.

Erreger	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Koagulase-negative Staphylokokken	212 (35,7)	210 (36,0)	179 (31,9)	154 (28,2)	152 (32,9)	166 (27,6)
Staphylokokkus aureus	104 (17,5)	105 (18,0)	93 (16,5)	118 (21,6)	85 (18,4)	108 (17,9)
Escherichia coli	91 (15,3)	93 (15,9)	62 (11,0)	89 (16,3)	81 (17,5)	110 (18,3)
Pseudomonas species	36 (6,1)	35 (6,0)	55 (9,8)	46 (8,4)	30 (6,5)	28 (4,7)
Enterokokken	23 (3,9)	23 (3,9)	57 (10,1)	21 (3,8)	19 (4,1)	49 (8,1)
Streptokokken	26 (4,4)	23 (3,9)	33 (5,9)	19 (3,5)	25 (5,4)	25 (4,2)
Pneumokokken	19 (3,2)	17 (2,9)	12 (2,1)	10 (1,8)	3 (0,6)	5 (0,8)
Gesamtzahl Erreger	594	583	562	547	462	602

Tabelle 8: Anzahl der häufigsten 7 Erreger pro Jahr und der prozentuelle Anteil des Keims an der Gesamtbakterienzahl pro Jahr (%)

5.3 Resistenzen

5.3.1 Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-negative Staphylokokken haben gegenüber Penicillin nur eine sehr geringe Sensibilität von durchschnittlich 16 Prozent, die sich im Laufe der 6 Jahre kaum verändert hat.

Gegenüber Oxacillin weisen diese Bakterien zwar eine doppelt so hohe Sensibilität auf, diese liegt aber unter 50 Prozent. Auch dieser Anteil hat sich im Wesentlichen nicht viel verändert, bis auf das Jahr 2003, wo die Sensibilität 58 Prozent betrug. Insgesamt sind die Koagulase-negativen Staphylokokken im Jahr 2007 ein wenig sensibler für Oxacillin (37 Prozent sensibel), als im Jahr 2002 (29 Prozent sensibel), wie in Diagramm 5 gesehen werden kann.

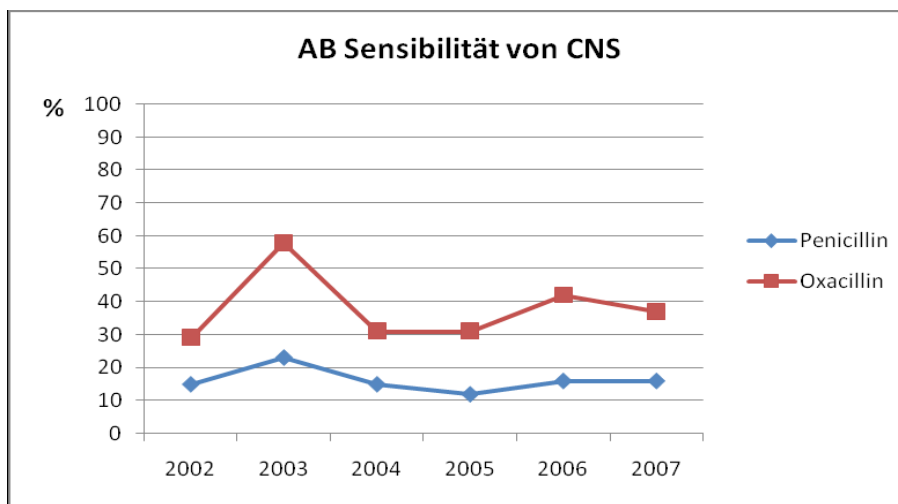


Diagramm 5: Sensibilitätsrate von Koagulase-negativen Staphylokokken gegenüber Penicillin und Oxacillin

5.3.2 Staphylokokkus aureus

Bei dem zweithäufigsten Keim, Staphylokokkus aureus, wurden die selben zwei Antibiotika ausgewertet, wie bei den Koagulase-negativen Staphylokokken. Allerdings verhält sich dieses Bakterium im Vergleich zu Koagulase- negativen Staphylokokken anders. Die Sensibilität gegenüber Penicillin ist mit den Jahren um 6 Prozent angestiegen, wobei im Jahr 2006 mit 60 Prozent Sensibilität am höchsten war. 2007 sank die Sensibilität gegenüber Penicillin auf 35 Prozent. Die Sensibilität gegenüber Oxacillin ist nur gering schwankend, die Sensibilität liegt bei 95 bis 100 Prozent.

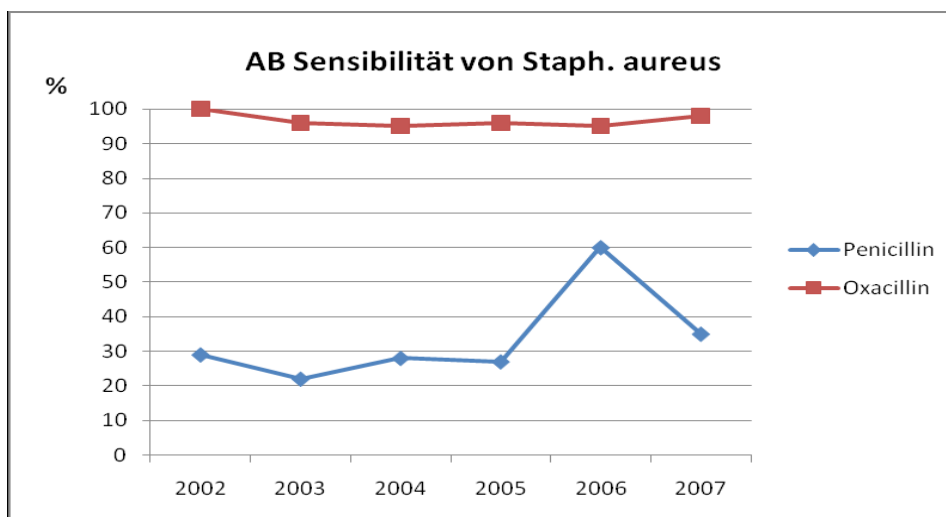


Diagramm 6: Sensibilitätsrate von Staphylokokkus aureus gegenüber Penicillin und Oxacillin

5.3.3 Escherichia coli

Bei Escherichia coli wurden die Resistenzen gegenüber 7 Medikamenten ausgewertet. Die Sensibilitätsrate hat sich bei 6 von 7 Medikamenten reduziert. Der einzige Wirkstoff, der nach wie vor sehr gut gegen Escherichia coli wirkt, ist Imipenem als Vertreter der Carbapeneme mit einer E. coli Sensibilität von nahezu 100 Prozent.

Cefotaxim und Cefepim erreichen beide in den ersten 3 Jahren die 100 Prozent, aber ab dem Jahr 2004 nehmen die Resistenzen zu. Cefotaxim und Cefepim haben 2007 eine E. coli Wirksamkeit von 85 Prozent.

Auch Ciprofloxacin und Levofloxacin verhalten sich ganz ähnlich. Beide nehmen in Bezug auf die E. coli Sensibilität kontinuierlich von 90 Prozent im Jahr 2002 auf 56 (Levofloxacin) und 57 Prozent (Ciprofloxacin) im Jahr 2007 ab.

Amoxicillin/Clavulansäure weist zwar im Jahr 2004 eine gute E. coli Wirksamkeit von 77 Prozent auf, sinkt danach aber auf 52 Prozent im Jahr 2007.

Die Sensibilität von E. coli gegenüber Ampicillin sinkt, nach einem kurzen Anstieg im Jahr 2003 auf 63 Prozent, drastisch auf 32 Prozent ab.

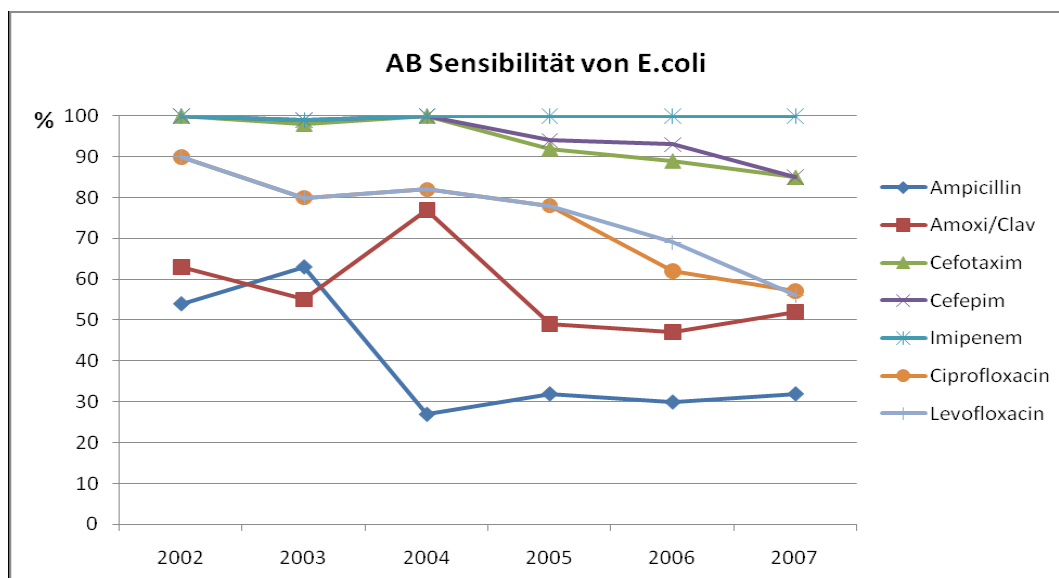


Diagramm 7: Sensibilitätsrate von Escherichia coli gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefotaxim, Cefepim, Imipenem, Ciprofloxacin und Levofloxacin

5.3.4 Pseudomonas species

Die ausgewerteten Medikamente des vierthäufigsten Keims, Pseudomonas species, weisen alle hohe Wirksamkeiten auf.

Die beste Entwicklung zeigen Cefepim und Piperacillin/Tazobactam. Über die 6 Jahre hat die Pseudomonas Sensibilität von 67 (Cefepim) und 76 Prozent (Piperacillin/Tazobactam) auf 96 Prozent im Jahr 2007 zugenommen.

Auch Ceftazidim hat relativ hohe Pseudomonas Sensibilitätsraten, diese haben im letzten Jahr allerdings abgenommen, von 100 Prozent auf 86 Prozent 2007.

Ciprofloxacin liegt beim Prozentsatz der Pseudomonas Sensibilitäten bei 82 bis 100 Prozent.

Der einzige weniger effektivere Wirkstoff ist Imipenem, der zuletzt 2007 eine Pseudomonas Sensibilität von 75 Prozent zeigte, und somit seit 2004 (93 Prozent sensibel) stetig gesunken ist.

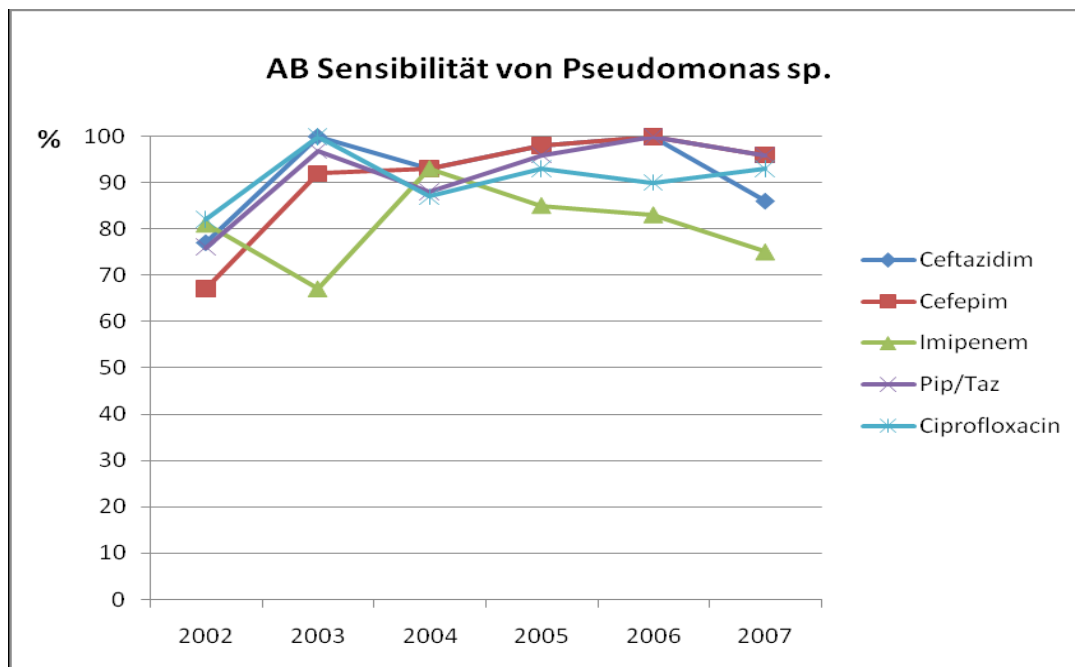


Diagramm 8: Sensibilitätsrate von Pseudomonas species gegenüber Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin

5.3.5 Enterokokken

Für die Sensibilitätsrate der Enterokokken gegenüber Ampicillin ergab die Studie, dass nach steigender Enterokokken Sensibilität bis 2006 (95 % sensibel) im Jahr 2007 die Sensibilität wieder stark abgenommen hat, nämlich auf 63 Prozent.

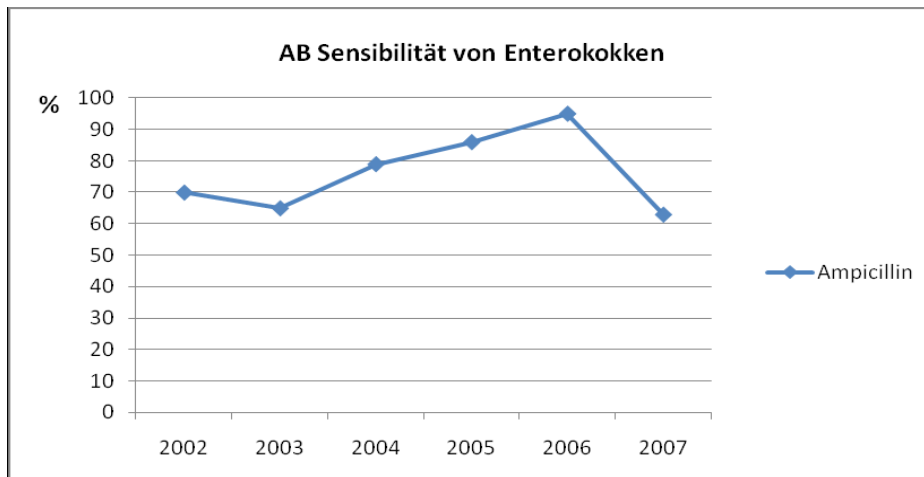


Diagramm 9: Sensibilitätsrate von Enterokokken gegenüber Ampicillin

5.3.6 Streptokokken

Aufgrund der geringen Anzahl an Streptokokken in den Jahren 2005 und 2007 wurde hier keine Sensibilitätsrate von Penicillin, Makrolide, Clindamycin, Moxifloxacin und Cefotaxim bei Streptokokken ausgewertet. Dadurch ist eine graphische Darstellung nicht sinnvoll.

In den Jahren mit Resistenztestungen gegenüber Penicillin, Makrolide, Clindamycin, Moxifloxacin und Cefotaxim (2002-2004, 2006) zeigen Cefotaxim und Penicillin die höchsten Streptokokken Sensibilitätsraten.

Cefotaxim weist bis auf das Jahr 2003 (96 Prozent) immer eine Streptokokken Sensibilitätsrate von 100 Prozent auf. Penicillin ist in seiner Wirksamkeit angestiegen, von 85 Prozent im Jahr 2002 auf 100 Prozent im Jahr 2006.

Auch Clindamycin und Moxifloxacin sind mit ihren Streptokokken Sensibilitäten im Durchschnitt bei 85 Prozent bei Clindamycin und 90 Prozent bei Moxifloxacin.

Die Streptokokken Sensibilitätsrate bei Makroliden hat abgenommen, von 84 Prozent 2002 auf 72 Prozent 2006.

5.3.7 Pneumokokken

Aufgrund der geringen Anzahl an Pneumokokken in den Jahren 2004 bis 2007 konnte auch hier keine Sensibilitätsrate von Penicillin, Makrolide, Clindamycin, Moxifloxacin und Cefotaxim bei Pneumokokken ausgewertet werden.

In den verbleibenden 2 Jahren 2002 und 2003 sieht man eine hohe Pneumokokken Sensibilitätsrate von Penicillin und Cefotaxim, in beiden Jahren 100 Prozent.

Die Pneumokokken Sensibilitätsrate von Clindamycin und Moxifloxacin hat für beide von 71 Prozent im Jahr 2002 auf 100 Prozent im Jahr 2003 zugenommen.

Die Makrolide waren zu 71 Prozent (2002) und zu 79 Prozent (2003) wirksam.

6 Diskussion

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Verteilung der häufigsten bakteriellen Erreger und deren Behandlungsmöglichkeiten geändert.⁴ Um aber die schweren Folgen einer Bakteriämie und Sepsis und die hohe Sterblichkeitsrate abzuwenden, sind die richtige und schnelle Antibiotikatherapie und die Kenntnis der momentanen Resistenzsituation von extremer Wichtigkeit.

Ein um eine Stunde verzögerter Therapiebeginn einer septischen Infektion hat eine verringerte Überlebensrate von 79,9 % im Vergleich zu einer Überlebensrate von 82,7 % bei sofortigem Therapiebeginn (innerhalb der ersten 30 Minuten) zur Folge. Um dieser Verzögerung entgegen zu wirken, müssen die Antibiotika schnell und gezielt eingesetzt werden.

Über das European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) können die Resistenzdaten in 31 verschiedenen Ländern beobachtet werden, da gerade hier länderspezifische Unterschiede bestehen.¹¹⁶

1980 wurden in den USA noch gram-negative Stäbchen als häufigste Sepsiserreger nachgewiesen, 10 Jahre später -1990- waren die gram-positiven Kokken dominierende Verursacher einer Sepsis.^{4, 104}

In der Verteilung der Bakterien kann aus dieser Studie herausgelesen werden, dass sich hierbei in den letzten 6 Jahren nicht allzu viel geändert hat. So sind seit 2002 die Koagulase-negativen Staphylokokken mit Abstand die am häufigsten diagnostizierten Bakterien. Auch die weitere Reihenfolge bleibt mit kleinen Platzänderungen gleich. Somit zählen *Staphylokokkus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas species*, Enterokokken, Streptokokken und Pneumokokken zu den häufigsten 7 Erregern.

Einer Studie von Rosenthal E.J.K. zufolge, werden in Deutschland *Escherichia coli*, *Staphylokokkus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken am häufigsten gefunden.¹¹⁰

Über den Zeitraum der 6 Jahre hat sich die Anzahl der positiven Blutkulturen und der diagnostizierten Bakterien nicht dramatisch verändert. So ist zwar die Anzahl der abgenommenen Blutkulturen um mehr als ein Drittel gestiegen (2002: 3233

Blutkulturen, 2007: 4652 Blutkulturen), was aber auf die Zunahme an chronisch kranken Patienten zurückzuführen sein könnte. Der absolute Anteil positiver Blutkulturen nahm zu, der relative Anteil positiver Blutkulturen nahm jedoch ab.

Das Resistenzverhalten der Bakterien zeigt sich sehr unterschiedlich.

Bei den Koagulase-negativen Staphylokokken ist die Sensibilitätsrate von Penicillin und Oxacillin gleichbleibend schlecht, was auch in einer anderen Studie berichtet wird.¹¹⁰ So liegt die Empfindlichkeit von Koagulase-negativen Staphylokokken gegenüber Oxacillin bei 37 Prozent und gegenüber Penicillin nur bei 17 Prozent.

Diese zwei Antibiotika verhalten sich bei *Staphylokokkus aureus* wieder anders. Die Sensibilität gegenüber Penicillin ist zwar auch bei diesem Keim mit 35 Prozent im Jahr 2007 sehr niedrig, die Sensibilität gegenüber Oxacillin ist dafür aber gleichbleibend hoch und liegt im Jahr 2007 bei 98 Prozent. In Deutschland scheint die Oxacillin-Resistenz bei *Staphylokokkus aureus* zugenommen zu haben, so berichtet Rosenthal E.J.K. über eine Resistenzzunahme in 18 Jahren (1983-2001) von 8 auf 15 Prozent, wo sie in Graz nur bei 2 Prozent (2007) liegt.¹¹⁷

Betrachtet man die Wirksamkeit der Antibiotika bei *Escherichia coli*, so sieht man, dass bei allen ausgewerteten antiinfektiven Medikamenten die *Escherichia coli* Resistenz zugenommen hat, bis auf Imipenem, das gleichbleibend eine sehr hohe Wirksamkeit aufweist (100 Prozent). Cefotaxim und Cefepim, die beide im Jahr 2002 noch eine Wirksamkeit von 100 Prozent zeigten, sind jetzt (2007) nur noch in 85 Prozent wirksam. Auch Ciprofloxacin und Levofloxacin waren am Beginn der Studie noch sehr gut einsetzbar, mit 90 prozentiger Wirksamkeit, sind aber auf 57 Prozent (Ciprofloxacin) und 56 Prozent (Levofloxacin) abgesunken.

Die Wirksamkeit der untersuchten Antibiotika gegenüber *Pseudomonas species* hat interessanterweise in diesen 6 Jahren zugenommen, bis auf Imipenem, welches leicht resistenter wurde. Ceftazidim, Cefepim, Piperazillin/Tazobactam und Ciprofloxacin weisen somit im Jahr 2007 durchgehend hohe Wirksamkeitsraten auf. Diese Erkenntnis findet auch Rosenthal E.J.K. in Deutschland.¹¹⁰

Eine leicht abnehmende Wirksamkeitsrate von Ampicillin fiel bei den Enterokokken auf, 2007 waren 63 Prozent sensibel. Laut Rosenthal E.J.K. lässt sich diese auch in Deutschland festgestellte Abnahme der Wirksamkeit auf den hohen Anteil von *Enterokokkus faecium* zurückführen, bei welchem 82 Prozent gegen Ampicillin resistent sind.¹¹⁷

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirksamkeitsraten der für *Escherichia coli* verwendeten Antibiotika bei diesem Erreger abgenommen haben und überlegt werden sollte, welches Medikament in Zukunft das Therapeutikum erster Wahl für *Escherichia coli* darstellt. Imipenem wäre dieser Studie zufolge sehr gut einsetzbar. Des Weiteren sind Penicillin und Oxacillin für eine Therapie von Koagulase-negativen Staphylokokken nicht geeignet.

Referenzen

- ¹ Fried, V. M.; Prager, K.; MacKay, A. P.; Xia, H.: Chartbook on Trends in the Health of Americans. Health, United States, 2003. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2003.
- ² Deutsche Sepsis-Gesellschaft, <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Presse/Pressemittellungen/16.01.2006+Sepsis-Betroffenen-Initiative?sid=0LTGlFZ1XKfUchqTR7kPiw&iid=1>, zugegriffen am 5.2.2009.
- ³ Munford, R.; (für die deutsche Auflage Gläser, S. und Suttrop, N.) (2008): Sepsis und septischer Schock in: *Harrisons Innere Medizin*. 17. Aufl. 3 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): ABW Wissenschaftsverlag (2).
- ⁴ Karchmer, A. (2000): Nosocomial bloodstream infections: Organisms, Risk Factors, and Implications. In: *Clin Infect Dis*, Jg. 31, S. 139–143.
- ⁵ Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger (2005): *Medizinische Mikrobiologie*, Jg. 3. Auflage, S. 297–306.
- ⁶ Marre, Reinhard; Mertens, Thomas; Trautmann, Matthias; Vanek, Ernst (2000): *Klinische Infektiologie*. 1. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer. S. 546-547.
- ⁷ Saiman, L.; Jakob, K.; Holmes, K. W.; Whittier, S.; Garzon, M. C.; Rago, J. V. et al. (1998): Molecular epidemiology of staphylococcal scaled skin syndrome in premature infants. In: *Pediatr. Infect. Dis.*, Jg. 17, S. 329–334.
- ⁸ Schlievert, P. M.; Shands, K. N.; Dan, B.B. et al. (1981): Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic-shock syndrome. In: *J. Infect. Dis.*, Jg. 143, S. 509–516.
- ⁹ Musher, D. M.; Lamm, N.; Darouiche, R. O.; Young, E. J.; Hamill, R. J.; Landon, G. C. (1994): The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. In: *Medicine (Baltimore)*, Jg. 73, S. 186–208.
- ¹⁰ Seifert, H.; Wisplinghoff, H.; Kaasch, A.; Achilles, K.; Langhorst, A.; Peyerl-Hoffmann, G. et al. (2008): Epidemiologie, Verlauf und Prognose der *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie - Erste Ergebnisse der INSTINCT-Kohorte. In: *Dtsch Med Wochenschr*, Jg. 133, S. 340–345.
- ¹¹ Weinstein, M. P.; Towns, M. L.; Quartey, S. M.; et al. (1997): The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. In: *Clin Infect Dis*, Jg. 24, S. 584–602.
- ¹² Lew, Daniel P.; Waldvogel, Francis A. (1997): Osteomyelitis. In: *N Engl J Med*, Jg. 336, H. 14, S. 999–1007.
- ¹³ Tice, A. D.; Hoaglund, P. A.; Shoultz, D. A. (2003): Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. In: *J Antimicrob Chemother.*, Jg. 51, S. 1261–1268.
- ¹⁴ Blyth, M. J.; Kincaid, R.; Craigen, M. A.; et al. (2001): The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. In: *J Bone Joint Surg Br*, H. 83-B, S. 99–102.
- ¹⁵ Bonhoeffer, J.; Haeberle, B.; Schaad, U. B.; et al (2001): Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University children's Hospital Basel. In: *Swiss Med Wkly*, Jg. 131, S. 575–581.
- ¹⁶ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2). S. 2321-2351
- ¹⁷ Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph U. (2004): *Pathologie*. 3. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer. S. 1036-1038
- ¹⁸ Flückiger, U.; Zimmerli, W.: Osteomyelitis. In: *Schweiz Med Forum*, Jg. 2001, Ausgabe 6, S. 133–137.
- ¹⁹ Parsonnet, J.; Deresiewicz, R. (2002): Infektionen durch Staphylokokken in: *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. 2 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): ABW Wissenschaftsverlag (1), S. 981-993.
- ²⁰ Osiyemi, O.; Dickinson, G. (2000): Gram-positive Pneumonia. In: *Curr Infect Dis Rep*, Jg. 2, H. 3, S. 207–214.

- ²¹ Hoban, D. J.; Biedenbach, D. J.; Mutnick, A. H.; et al (2003): Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). In: *Diagnostic microbiology and infectious disease*, Jg. 45, S. 279–285.
- ²² El-Solh, A. A.; Sikka, P.; Ramadan, F.; et al (2001): Etiology of severe pneumonia in the very elderly. In: *Am J Respir Crit Care Med*, Jg. 163, S. 645–651.
- ²³ Sethi, S. (2002): Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease. In: *Geriatrics*, Jg. 57, S. 56–61.
- ²⁴ Mims, C.; Dockrell, H. M.; Goering, R. V.; Roitt, I.; Wakelin, D.; Zuckerman, M. (2006): *Medizinische Mikrobiologie - Infektiologie*. 1. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer.
- ²⁵ Rassner, Gernot (2007): *Dermatologie - Lehrbuch und Atlas*. 8. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer. S. 87-88
- ²⁶ Fritsch, Peter (2005): "Bakterielle Infektionen im Kindesalter" in *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2004*. Plewig, Gerd; Kaudewitz, Peter; Sander, Christian A. (Hg.). Berlin, Heidelberg, New York u.a.: Springer, S. 471-474
- ²⁷ Lang, C.; Behnke, H.; Bittersohl, J.; Eberhart, L.; Walthers, E.; Sommer, F. et al. (2003): Intensivmedizinische Besonderheiten beim toxischen Schocksyndrom ("toxic-shock-syndrome", TSS). Übersichtspublikation und Fallbericht zu einem TSST-1-assoziierten Toxic-Shock-Syndrome mit ARDS und Multiorganversagen nach staphylogenem Panaritium. In: *Der Anaesthetist*, Jg. 52, H. 9, S. 805–813.
- ²⁸ Center of Disease Control, <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001651.htm>, zugegriffen am 2.4.2009
- ²⁹ Franklin D. Lowy, M.D (1998): Staphylococcus aureus infections. In: *N Engl J Med*, Jg. 339, H. 8. S. 520-532.
- ³⁰ Chambers, H. F.; Korzeniowski, O. M.; Sande, M. A. (1983): Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. In: *Medicine (Baltimore)*, Jg. 62, H. 3, S. 170–177.
- ³¹ Stock, Ingo (2007): Koagulase- negative Staphylokokken als multiresistente Krankheitserreger. In: *Arzneimitteltherapie*, Jg. 25, H. 12, S. 443–453.
- ³² Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2), S. 2353-2360.
- ³³ Hricak, V.; et al. (1998): Etiology and risk factors of 180 cases of native valve endocarditis. Report from a 5-year national prospective survey in Slovak Republic. In: *Diagnostic microbiology and infectious disease*, Jg. 31, S. 431–435.
- ³⁴ Mims, C.; Dockrell, H. M.; Goering, R. V.; Roitt, I.; Wakelin, D.; Zuckerman, M. (2006): *Medizinische Mikrobiologie - Infektiologie*. 1. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer. S. 458-459.
- ³⁵ Maki, D. G.; Weise, C. E.; Sarafin, H. W. (1977): A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. In: *N Engl J Med*, Jg. 296, S. 1305–1309.
- ³⁶ Christensen, G. D.; et al. (1982): Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant Staphylococcus epidermidis. In: *Ann Intern Med.*, Jg. 96, S. 1–10.
- ³⁷ Jordan, P. A.; et al. (1980): Urinary tract infection caused by Staphylococcus saprophyticus. In: *J. Infect. Dis.*, Jg. 142, S. 510–515.
- ³⁸ Bauer, T. W.; Parvizi, J.; Kobayashi, N.; Krebs, V. (2006): Diagnosis of periprosthetic infection. In: *J Bone Joint Surg Am*, Jg. 88, S. 869–882.
- ³⁹ Lentino, J. R. (2003): Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. In: *Clin Infect Dis*, Jg. 36, S. 1157–1161.

- ⁴⁰ Herrmann, M.; Peters, G. (1997): Catheter-associated infections caused by coagulase-negative staphylococci: clinical and biological aspects. In: H. Seifert, B. Jansen, and B.M. Farr (eds.), *Catheter-related infections*. M. Dekker, Inc. New York.
- ⁴¹ Marre, Reinhard; Mertens, Thomas; Trautmann, Matthias; Vanek, Ernst (2000): *Klinische Infektiologie*. 1. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer. S.383-385.
- ⁴² Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger (2005): *Medizinische Mikrobiologie*, Jg. 3. Auflage, S. 387-390.
- ⁴³ Warrell, D. A. (1990): *Infektionskrankheiten*. Teilausgabe von: *The Oxford Textbook of Medicine*: VHC. S. 259-261.
- ⁴⁴ Mims, C.; Dockrell, H. M.; Goering, R. V.; Roitt, I.; Wakelin, D.; Zuckerman, M. (2006): *Medizinische Mikrobiologie - Infektiologie*. 1. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer. S. 298-301.
- ⁴⁵ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2). S. 2573-2585.
- ⁴⁶ Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger (2005): *Medizinische Mikrobiologie*, Jg. 3. Auflage, S. 370-372.
- ⁴⁷ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2). S. 2588-2615.
- ⁴⁸ Mims, C.; Dockrell, H. M.; Goering, R. V.; Roitt, I.; Wakelin, D.; Zuckerman, M. (2006): *Medizinische Mikrobiologie - Infektiologie*. 1. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer. S. 640.
- ⁴⁹ Garau, J.; Gomez, L. (2003): *Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. In: *Curr Opin Infect Dis*, Jg. 16, S. 135–143.
- ⁵⁰ Chastre, J.; Fagon, J. Y. (2002): *Ventilator-associated pneumonia*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, Jg. 165, S. 867–903.
- ⁵¹ Bodey, G. P. (2001): *Pseudomonas aeruginosa infections in cancer patients: have they gone away?* In: *Curr Opin Infect Dis*, Jg. 14, S. 403–407.
- ⁵² Fagon, J. Y.; Chastre, J.; Hance, A.J., et al. (1993): *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay*. In: *Am J Med.*, Jg. 94, S. 281–288.
- ⁵³ Smulders, C., Brink, H.; Wanten, G.; et al. (1999): *Conjunctival and corneal colonization by Pseudomonas aeruginosa in mechanically ventilated patients. A prospective study*. In: *Neth J Med*, Jg. 55, S. 106–109.
- ⁵⁴ Shepp, D. H.; Tang, I. T.; Ramundo, M. B.; et al. (1994): *Serious Pseudomonas aeruginosa infection in AIDS*. In: *J Acquir Immune Defic Syndr*, Jg. 7, S. 823–831.
- ⁵⁵ Ohl, Christopher A.; Pollack, Matthew (für die deutsche Ausgabe Norbert Suttrop) (2002): *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. 2 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): *ABW Wissenschaftsverlag* (1). S. 1064-1070.
- ⁵⁶ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2). S. 2411-2421.
- ⁵⁷ Wessels, Michael R. (2002): *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. 2 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): *ABW Wissenschaftsverlag* (1). S. 994-1001.
- ⁵⁸ Kayser, Fritz H.; Böttger, Erik C.; Zinkernagel, Rolf M.; Holler, Otto; Eckert, Johannes; Deplazes, Peter (2005): *Medizinische Mikrobiologie*. 11. Aufl.: Georg Thieme Verlag. S. 258-260.
- ⁵⁹ Krieger, J. N.; Kaiser, D. L.; Wenzel, R. P. (1983): *Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients*. In: *J. Infect. Dis.*, Jg. 148, S. 57–62.

- ⁶⁰ Murray, B. E. (1990): The life and times of the enterococcus. In: *Clin Microbiol Rev*, Jg. 3, S. 46–65.
- ⁶¹ Reiner, N. E.; Gopalakrishna, K. V.; Lerner, P. I. (1976): Enterococcal endocarditis in heroin addicts. In: *JAMA*, Jg. 235, S. 1861–1863.
- ⁶² Moellering, R. C. (1984): Treatment of enterococcal endocarditis. In: Sande, M.A.; Kaye, D.; Root, R.K.; eds. *Endocarditis*. New York: Churchill Livingstone, S. 113–133.
- ⁶³ Moellering, R. C.; Watson, B. K.; Kunz, L. J. (1974): Endocarditis due to group D streptococci: Comparison of disease caused by *Streptococcus bovis* with that produced by the enterococci. In: *Am J Med.*, Jg. 57, S. 239–258.
- ⁶⁴ Linden, P. K.; Pasculle, A. W.; Manez, R.; et al. (1996): Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. In: *Clin Infect Dis*, Jg. 22, S. 663.
- ⁶⁵ Moellering, R. C. (1981): Infections due to group D streptococci. In: *Infect Dis Rev*, Jg. 6, S. 1–17
- ⁶⁶ Maki, D. G.; Agger, W. A. (1988): Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis, and management. In: *Medicine (Baltimore)*, Jg. 64, S. 248–269.
- ⁶⁷ Graninger, W.; Ragette, R. (1992): Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. In: *Clin Infect Dis*, Jg. 15, S. 49–57.
- ⁶⁸ Shlaes, D. M.; Levy, J.; Wolinsky, E. (1981): Enterococcal bacteremia without endocarditis. In: *Arch Intern Med*, Jg. 141, S. 578–581.
- ⁶⁹ Hof, Herbert; Dörries, Rüdiger (2005): *Medizinische Mikrobiologie*, 3. Auflage, S. 306-319.
- ⁷⁰ Kayser, Fritz H.; Böttger, Erik C.; Zinkernagel, Rolf M.; Holler, Otto; Eckert, Johannes; Deplazes, Peter (2005): *Medizinische Mikrobiologie*. 11. Aufl.: Georg Thieme Verlag, S. 250-255..
- ⁷¹ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (2). S. 2360-2379.
- ⁷² Ferrieri, P.; Dajani, A. S.; Wannamaker, L. W.; Chapman, S. S. (1972): Natural history of impetigo. I. Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. In: *J Clin Invest*, Jg. 51, S. 2851–2862.
- ⁷³ Lentnek, A. L.; Giger, O.; O'Rourke, E. (1990): Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia and intravenous substance abuse: A growing clinical problem? In: *Arch Intern Med*, Jg. 150, S. 89–93.
- ⁷⁴ Barg, N. L.; Kish, M. A.; Kauffman, C. A.; Supena, R. B. (1985): Group A streptococcal bacteremia in intravenous drug abusers. In: *Am J Med.*, Jg. 78, S. 569–574.
- ⁷⁵ Craven, D. E.; Rixinger, A. I.; Bisno, A. L.; et al. (1986): Bacteremia caused by group G streptococci in parenteral drug abusers: Epidemiological and clinical aspects. In: *J. Infect. Dis.*, Jg. 153, S. 988–992.
- ⁷⁶ Simon, M. S.; Cody, R. L. (1992): Cellulitis after axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. In: *Am J Med.*, Jg. 93, S. 543–548.
- ⁷⁷ Stevens, D. L.; Tanner, M. H.; Winship, J.; et al. (1989): Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. In: *N Engl J Med*, Jg. 321, S. 1–7.
- ⁷⁸ The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: Rationale and consensus definition. (1993), In: *JAMA*, Jg. 269, S. 390-391.
- ⁷⁹ Stevens, D. L.; Tanner, M. H.; Winship, J.; et al. (1989): Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. In: *N Engl J Med*, Jg. 321, S. 1–7.

- ⁸⁰ Meyn, L. A.; Moore, D. M.; Hillier, S. L.; et al. (2002): Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B streptococcus in nonpregnant women. In: *Am J Epidemiol.*, Jg. 155, S. 949–957.
- ⁸¹ Baker, C. J.; Barrett, F. F. (1973): Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. In: *J Pediatr.*, Jg. 83, S. 919–925.
- ⁸² Pass, M. A.; Gray, B. M.; Khare, S.; et al. (1979): Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. In: *J Pediatr.*, Jg. 95, S. 437–443.
- ⁸³ Schuchat, A.; Deaver-Robinson, K.; Plikaytis, B. D.; et al. (1994): Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. In: *Pediatr. Infect. Dis.J.*, Jg. 13, S. 623–629.
- ⁸⁴ Edwards, M. S.; Rench, M.A., Haffar, A.A.; et al. (1985): Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. In: *J Pediatr.*, Jg. 106, S. 717–722.
- ⁸⁵ Edwards, M. S.; Baker, C. J.; Wagner, M. L.; et al. (1978): An etiologic shift in infantile osteomyelitis: The emergence of the group B streptococcus. In: *J Pediatr.*, Jg. 93, S. 578–583.
- ⁸⁶ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (1) S.2423-2434.
- ⁸⁷ Musher, Daniel M. (2002): *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. 2 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): ABW Wissenschaftsverlag (1), S.974-980.
- ⁸⁸ Obaro, S. K.; Monteil, M. A.; Henderson, D. C. (1996): The pneumococcal problem. In: *BMJ*, Jg. 312, S. 1521–1525.
- ⁸⁹ Kadioglu, A.; et al. (2002): Upper and Lower Respiratory Tract Infection by *Streptococcus pneumoniae* Is Affected by Pneumolysin Deficiency and Differences in Capsule Type. In: *Infect. Immun.*, Jg. 70, S. 2886–2890.
- ⁹⁰ Marre, Reinhard; Mertens, Thomas; Trautmann, Matthias; Vanek, Ernst (2000): *Klinische Infektiologie*. 1. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer, S. 310-311.
- ⁹¹ Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (1), S. 2392-2411.
- ⁹² Dowell, S. F.; Butler, J. C.; Giebink, G. S.; et al. (1999): Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. In: *Pediatr. Infect. Dis.J.*, Jg. 18, S. 1–9.
- ⁹³ Gwaltney, J. M. J.; Scheld, W. M.; Sande, M. A.; Sydor, A. (1992): The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: A fifteen-year experience at the University of Virginia and review of the other selected studies. In: *J Allergy Clin Immunol.*, Jg. 90, S. 457–462.
- ⁹⁴ Bachert, C.; Rebmann, H. (1999): *Pädiatrie*. 6. Aufl. Niessen, K. (Hg.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, S. 419-434.
- ⁹⁵ Broome CV, Wenger JD, Schuchat A, Plikaytis BD, Deaver K. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15–18, 1996. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1996:311. abstract.
- ⁹⁶ Quagliarello, V. J.; Scheld, W. M. (1997): Treatment of bacterial meningitis. In: *N Engl J Med*, Jg. 336, S. 708–716.
- ⁹⁷ Koedel, U.; Scheld, W. M.; Pfister, H. W. (2002): Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. In: *Lancet Infect Dis.*, Jg. 2, S. 721–736.
- ⁹⁸ Schmutzhard, E. (2000): *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, http://www.intensiv-innsbruck.at/education/meningitis_schmutzhard.htm, zugegriffen am 15.4.09.

- ⁹⁹ Musher, D. M.; Alexandraki, I.; Graviss, E. A.; et al. (2000): Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. In: *Medicine (Baltimore)*, Jg. 79, S. 210–221.
- ¹⁰⁰ Schottmöller, H. (1914): Wesen und Behandlung der Sepsis. In: *Verh Dtsch Ges Inn Med*, Jg. 31, S. 257.
- ¹⁰¹ Bone, R. C.; Balk, R. A.; Cerra, F. B.; Dellinger, R. P.; Fein, A. M.; Knaus, W. A. et al. (1992): Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. In: *Chest*, Jg. 101, H. 6, S. 1644–1655.
- ¹⁰² Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. (2005): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6. Aufl. 2 Bände: Elsevier Churchill Livingstone (1). S. 906-926.
- ¹⁰³ Balk, R. A.; Bone, R. C. (1989): The septic syndrome: definition and clinical implications. In: *Crit Care Clin*, Jg. 5, S. 1–8.
- ¹⁰⁴ Martin, G. S.; Mannino, D. M.; Eaton, S.; Moss, M. (2003): The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: *N Engl J Med*, Jg. 348, S. 1546–1554.
- ¹⁰⁵ (1990): Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. In: *MMWR*, Jg. 39, S. 31–34.
- ¹⁰⁶ Parrillo, J. E.; Parker, M. M.; Natanson, C.; et al. (1990): Septic shock: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. In: *Ann Intern Med.*, Jg. 113, S. 227–242.
- ¹⁰⁷ Deutsche Sepsis-Gesellschaft, <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Ueber+die+DSG/Hintergrund?sid=bQ30T3vZoikDPitTgkwb3w&iid=1>, zugegriffen am 31.1.2009.
- ¹⁰⁸ Marre, Reinhard; Mertens, Thomas; Trautmann, Matthias; Vanek, Ernst (2000): *Klinische Infektiologie*. 1. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer. S. 860.
- ¹⁰⁹ Friedmann, G.; Gomez, J.; Shala, M.; et al. (1995): Mortality from septic shock: have we made progress? In: *Am J Respir Crit Care Med*, Jg. 151, A494.
- ¹¹⁰ Rosenthal, E. J. K. (2002): Epidemiologie von Septikämie-Erregern. In: *Dtsch Med Wochenschr*, Jg. 127, S. 2435–2440.
- ¹¹¹ Munford, R.; (für die deutsche Auflage Gläser, S. und Suttrop, N.) (2002): Sepsis und septischer Schock in: *Harrisons Innere Medizin*. 15. Aufl. 2 Bände. Dietl, Manfred; Dudenhausen, Joachim; Suttrop, Norbert (Hg.): ABW Wissenschaftsverlag (1). S. 882-888.
- ¹¹² Marre, Reinhard; Mertens, Thomas; Trautmann, Matthias; Vanek, Ernst (2000): *Klinische Infektiologie*. 1. Auflage. München/Jena: Urban & Fischer. S. 859-870.
- ¹¹³ Bone, H. (2004): Therapie der Sepsis. In: *intensiv*, Jg. 12, S. 19–24.
- ¹¹⁴ Kumar, A.; et al. (2006): Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. In: *Crit Care Med*, Jg. 34, H. 6, S. 1589–1596.
- ¹¹⁵ Schierhout, G.; Roberts, I. (1998): Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. In: *BMJ*, Jg. 316, S. 961–964.
- ¹¹⁶ The European Antimicrobial Resistance Surveillance System, <http://www.rivm.nl/earss/>, zugegriffen am 16.3.2009
- ¹¹⁷ Rosenthal, E. J. K. (2003): Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2000-2001. Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. In: *Chemotherapie Journal*, Jg. 12, S. 71–78.