

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene  
der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski

**Epidemiologie von *Staphylococcus aureus* in verschiedenen Bereichen der  
Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2008-2012**

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

vorgelegt von

Stefan Berlec, geb. am 01.10.1990 in Wismar

aus Rostock

Rostock, 25.01.2019

1. Gutachter Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Podbielski  
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene  
Schillingallee 70, 18057 Rostock
2. Gutachterin Prof. Dr. med. Bettina Löffler  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
3. Gutachter Prof. Dr. med. Karsten Becker  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Domagkstraße 10, 48149 Münster
- Datum Verteidigung: 09.10.2019

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1 Einleitung.....	5
1.1 Zielstellung der vorliegenden Arbeit.....	5
1.2 Geschichte & bakteriologische Einordnung von <i>Staphylococcus aureus</i> .....	5
1.3 Vorkommen & Klinische Bedeutung von <i>S. aureus</i> .....	7
1.4 Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen von <i>S. aureus</i> .....	8
2 Methoden.....	11
2.1 Methicillin-sensible <i>Staphylococcus aureus</i> .....	11
2.2 Studienart & Patientenkollektiv.....	11
2.3 Verwendete Software.....	12
2.4 Begriffsdefinitionen.....	13
2.5 Untersuchte Materialarten.....	13
2.6 Zusammensetzung der zu untersuchenden Kohorte.....	15
2.6.1 Ermittlung der <i>S. aureus</i> -Nachweise und Durchführung einer Patientenbereinigung.....	15
2.6.2 Definition von Proben-Ausschlusskriterien.....	16
2.6.3 Ergänzung von Falldaten aus SAP & Swisslab.....	16
2.6.4 Diagnosesicherung - Definition von Patienten-Ausschlusskriterien.....	18
2.6.5 Ergänzung von Falldaten aus Patientenakten.....	19
2.7 Zuordnung der Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis in Patientengruppen.....	20
2.8 Bakteriämien und potentielle Foci.....	23
2.9 Erfassung der Antibiogramme und Definition von Antibiotika-Resistenztypen und Antibiotika-Resistenzausprägungsgraden.....	24
2.9.1 Definition von Antibiotika-Resistenztypen.....	25
2.9.2 Definition von Antibiotika-Resistenzausprägungsgraden.....	27
2.10 Unterscheidung von Fall- und Patientendaten.....	28

2.11	Vergleich der Antibiotikaresistenzen zwischen den Patientengruppen.....	28
2.12	Statistik .....	28
2.13	Sonstiges.....	29
3	Ergebnisse .....	30
3.1	Verteilung der Materialarten .....	30
3.2	Auswertung allgemeiner fall- und patientenbezogener Grunddaten .....	31
3.2.1	Verteilung des Patientengutes innerhalb der UMR.....	31
3.2.2	Alter und Geschlecht.....	33
3.2.3	Laborparameter .....	35
3.2.4	Hauptdiagnosen.....	38
3.2.5	Temporale Schwankungen der <i>S. aureus</i> -Nachweise .....	41
3.2.6	Stationäre Verweildauer bis zur Probenentnahme .....	43
3.2.7	Vorbehandlung mit Antibiotika .....	45
3.2.8	Stationäre Vorbehandlung und Hinweise auf Nikotin- oder Alkoholabusus.....	46
3.3	Antibiotikaresistenzen .....	46
3.3.1	Antibiotika-Resistenzraten aller <i>S. aureus</i> -Isolate .....	47
3.3.2	Vergleich der Antibiotikaresistenzraten der <i>S. aureus</i> -Stämme von verschiedenen Patientengruppen.....	48
3.3.3	Antibiotika-Resistenztypen aller <i>S. aureus</i> -Isolate .....	51
3.3.4	Vergleich der Antibiotika-Resistenztypen zwischen den Patientengruppen.....	53
3.3.5	Resistenz-Ausprägungsgrade aller <i>S. aureus</i> -Isolate .....	54
3.3.6	Vergleich der Resistenz-Ausprägungsgrade zwischen den Patientengruppen...	54
3.4	Potentielle Einflüsse auf die Antibiotikaresistenzen .....	55
3.4.1	Resistenzlage der aus verschiedenen Bereichen der UMR isolierten <i>S. aureus</i> - Stämme .....	56
3.4.2	Resistenzlage der <i>S. aureus</i> -Isolate – Vergleich nach den Geschlechtern der Herkunftspatienten .....	59

3.4.3	Resistenzsituation der <i>S. aureus</i> -Isolate – Vergleich nach dem Alter der Herkunftspatienten.....	60
3.4.4	Resistenzentwicklung der <i>S. aureus</i> -Isolate im Untersuchungszeitraum.....	63
3.4.5	Stationäre Behandlungstage der Patienten bis zum Zeitpunkt der zum <i>S. aureus</i> -Nachweis führenden Probenentnahme.....	65
3.4.6	Untersuchung des Einflusses einer Vorbehandlung mit Antibiotika auf die Resistenzsituation von <i>S. aureus</i> .....	67
3.5	<i>S. aureus</i> Bakteriämien und potentielle Foci in den betroffenen Patienten.....	69
3.5.1	Vergleich der Antibiotikaresistenzen zwischen <i>S. aureus</i> -Isolaten aus Bakteriämien und simultan gewonnenen potentiellen Fokus-Materialien.....	69
4	Diskussion.....	71
4.1	Diskussion der Studienmethodik.....	72
4.2	Ungleiche Verteilung von Materialarten und Hauptdiagnosen.....	74
4.3	Resistenzunterschiede der <i>S. aureus</i> -Isolate zwischen den einsendenden Kliniken.....	75
4.4	Demographische Zusammensetzung des Patientengutes im Vergleich.....	75
4.5	Gezielter Einsatz von PCT bei schweren Infektionen.....	78
4.6	Leicht rückläufige Nachweisrate bei ansteigender Nachweisrate der gesamten UMR.....	78
4.7	Längere Liegedauer bis zur Probenentnahme ohne Einfluss auf die Resistenzsituation.....	80
4.8	Antibiotika-Vortherapie bedingt stärker ausgeprägte Resistenzen.....	80
4.9	Vom Fokus zur Bakteriämie - keine relevanten Dynamiken der Antibiotikaresistenzen.....	81
4.10	Patientengruppe 3 – Eigenschaften der Isolate aus Doppelnachweisen.....	82
4.11	Antibiotikaresistenzraten im Vergleich.....	83
4.12	Keine signifikanten Resistenzunterschiede zwischen den Isolaten der drei Patientengruppen.....	85
5	Zusammenfassung.....	87
6	Literaturverzeichnis.....	89

7	Abkürzungsverzeichnis.....	95
8	Abbildungsverzeichnis.....	96
9	Tabellenverzeichnis .....	98
10	Anhang .....	99
10.1	Untersuchte Antibiotika.....	99
10.2	Untersuchte Materialarten .....	100
10.3	Einsendende Kliniken.....	101
10.4	Allgemeine Fall- und Patientendaten .....	101
10.5	Referenzwerte ILAB.....	103
10.6	Gesamtpatientenzahlen der UMR pro Jahr.....	104
10.7	Überschreitungswahrscheinlichkeiten .....	105
10.8	Studieneigenschaften MSSA-Resistenzraten .....	106
10.9	Resistenzsituation verschiedener Kliniken der UMR.....	107
10.10	Monatliches Einsendeverhalten UMR .....	108
10.11	Thesen zur Dissertation.....	109
10.12	Danksagung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.13	Selbstständigkeitserklärung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
10.14	Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

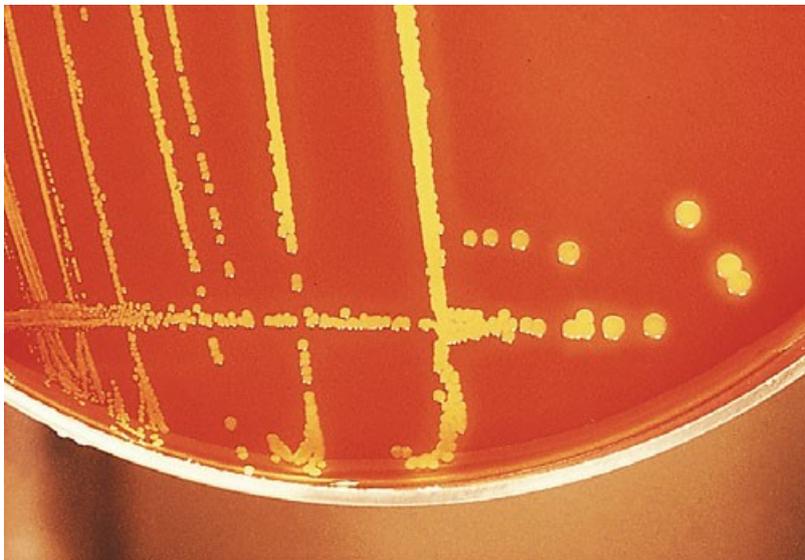
Die Labore des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene (IMIKRO) führen den Großteil der infektiologischen Diagnostik aller Kliniken der Universitätsmedizin Rostock (UMR) durch. Ein wesentlicher Bestandteil ist die Kulturdiagnostik. Hierbei werden verschiedene von den Kliniken eingesandte Materialarten auf das Vorhandensein pathogener oder nicht-pathogener Bakterien untersucht. Die Anzahl dieser Einsendungen ist in den vergangenen Jahren stark angestiegen. Während im Jahr 2008 35.768 Proben zur Kulturdiagnostik eingesandt wurden, waren es im Jahr 2012 bereits 51.337 (Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2016, 2011). Bei einer oberflächlichen Betrachtung der Untersuchungsergebnisse entstand der Eindruck, dass Isolate pathogener Bakterienarten aus Materialien im Zusammenhang mit oberflächlichen bzw. tiefen Infektionen unterschiedliche Antibiotikaresistenzmuster aufweisen, wobei letztere scheinbar als sensibler im Vergleich zu ersteren imponieren. Dies könnte durch ein „trade-off“ Phänomen begründet sein, indem sich Virulenzfaktor-produzierende Bakterien ihre pathogene Fitness auf Kosten einer verringerten Produktion von Resistenzmechanismen erkaufen.

Aufgrund dieser Beobachtungen sollten in der vorliegenden Arbeit Bakterien aus positiven Kulturdiagnostiken bezüglich ihrer Antibiotikaresistenzmuster in Abhängigkeit vom Isolationsort untersucht werden. In Anbetracht der großen Anzahl an Einsendungen und Bakteriennachweisen wurde exemplarisch die Bakterienspezies *Staphylococcus aureus* für die Untersuchung ausgewählt. Die bakteriologische Einordnung und klinische Relevanz des ausgewählten Bakteriums soll im Folgenden kurz erläutert werden.

## 1.2 Geschichte & bakteriologische Einordnung von *Staphylococcus aureus*

Die Entdeckung des *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) geht auf das Ende des 19. Jahrhunderts zurück, wo unter anderem Robert Koch das Vorhandensein von kugelförmigen Bakterien in

Eiter und Abszessen beschrieb (Kloos, 1998). Der Begriff *Staphylococcus* wurde von dem schottischen Chirurgen Alexander Ogston geprägt. Dieser versuchte, unter Anwendung der von Koch beschriebenen Methoden, Bakterien aus Abszess-Material zu kultivieren. Hierbei erkannte er, dass neben den bereits von Theodor Billroth beschriebenen *Streptokokken*, eine weitere Art von kugelförmigen Bakterien existierte, die nicht kettenförmig sondern haufenförmig wuchsen (Newsom, 2008). Der wissenschaftliche Name *Staphylococcus aureus* ROSENBACH 1884 geht auf Friedrich Julius Rosenbach zurück. Dieser unterschied Staphylokokken-Kolonien aufgrund ihrer Pigmentierung in *Staphylococcus pyogenes aureus* [aureus lat. = golden, d. Verf.] und *Staphylococcus pyogenes albus* [albus lat.= weiß, d. Verf.] (Peters & Pulverer, 2001) (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** *Staphylococcus aureus*

Das Bild zeigt einen *S. aureus* positiven Kulturbefund auf einer Columbia-Blutagarplatte (Bild: Gatermann, 2016)

*S. aureus* sind unbewegliche, nicht sporenbildende, grampositive und katalasepositive Kokken, die im Mikroskopischen Präparat einzeln, als Paare oder als unregelmäßige Anhäufungen vorliegen (Robert Koch Institut, 2000). Die Einordnung in die Systematik der Bakterien erfolgt nach Schleifer und Bell folgendermaßen (Schleifer & Bell, 2009):

Stamm: *Firmicutes*

Klasse: *Bacilli*

Ordnung: *Bacillales*

Familie: *Staphylococcaceae*

Gattung: *Staphylococcus*

Spezies: *Staphylococcus aureus*

### 1.3 Vorkommen & Klinische Bedeutung von *S. aureus*

Staphylokokken sind weltweit verbreitet. Sie kolonisieren sowohl die Haut und Schleimhäute bei Menschen und Tieren, sind aber auch Verursacher vielfältiger Infektionserkrankungen (Robert Koch Institut, 2000). Gemessen an allen zur Kulturdiagnostik eingesandten Materialien war *S. aureus* im Jahr 2008 die am häufigsten nachgewiesene Bakterienspezies an der Universitätsmedizin Rostock. In den darauffolgenden Jahren wurde das gramnegative Stäbchenbakterium *Escherichia coli* zwar häufiger nachgewiesen, *S. aureus* blieb jedoch auf stabilem Niveau direkt auf Platz zwei in der Erregerstatistik der UMR (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Darstellung der häufigsten Erregernachweise an der UMR.**

Die Tabelle zeigt die relative Häufigkeit der beiden häufigsten Keimnachweise in Relation zur Anzahl der patientenbereinigten Gesamteinsendungen.

Die patientenbereinigte Darstellung bedeutet, dass mehrfach nachgewiesene Keime in einem bestimmten Zeitraum (60 Tage) und einer bestimmten Materialgruppe (z.B. Blutkulturen) nur einmal gezählt werden.

(Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2011, 2016)

Erreger	relative Häufigkeit der Keimnachweise an allen Einsendungen [Platzierung]				
	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Escherichia coli</i>	5,2 % [2]	5,9 % [1]	5,7 % [1]	5,9 % [1]	5,9 % [1]
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,5 % [1]	5,8 % [2]	5,6 % [2]	5,7 % [2]	5,7 % [2]

Als fakultativ pathogener Erreger besitzt *S. aureus* die stärkste pathogene Potenz aller bisher bekannten Staphylokokken-Spezies (Robert Koch Institut, 2000). Typisch für eine Infektion ist die Bildung von Abszessen mit rahmigem Eiter, wobei insgesamt ein breites Spektrum an Infektionen beobachtet werden kann. Hierzu gehören beispielsweise: Furunkel, Abszesse, Impetigo, Infekte der Haut und Weichteile, Osteomyelitis, Gelenkinfektionen und respiratorische Infektionen bis hin zur Sepsis und darüber hinaus die toxinvermittelten Krankheitsbilder Staphylococcal-scalded-skin-Syndrom, Toxic-shock-Syndrom und Diarrhoen (Linde & Lehn, 2002).

Neben den genannten symptomatischen Infektionserkrankungen ist auch die asymptomatische Kolonisation des Menschen durch *S. aureus* verbreitet. Hierbei werden bestimmte Regionen bevorzugt besiedelt. Zu nennen wären unter anderem der Nasenvorhof (Linde & Lehn, 2002) und nach neueren Studien insbesondere auch der Rachen (Sollid et al., 2014). Die Trägerrate hängt dabei von multiplen Faktoren ab (Peacock et al., 2001). In mehreren Westeuropäischen Studien mit Untersuchungszeiträumen zwischen 1999 und 2008 wurden Trägerraten zwischen 24 % und 36 % festgestellt (Sollid et al., 2014). Risikofaktoren sind unter anderem eine häufige Exposition gegenüber *S. aureus*, beispielsweise bei im Gesundheitswesen tätigen Personen, und die habituelle oder chronischer Unterbrechung der Hautepithelintegrität, beispielsweise bei Patienten mit großflächigen Wunden (Robert Koch Institut, 2000).

Klinische Relevanz hat die Besiedlung zum einen durch eine Übertragung und somit Kolonisation respektive einer Infektion von Mensch zu Mensch (Linde & Lehn, 2002) und darüber hinaus durch das Risiko einer Autoinfektion des Trägers selbst (Wertheim et al., 2004; Eiff et al., 2001).

#### **1.4 Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen von *S. aureus***

Neben der molekulargenetisch begründeten Einteilung der Gattung *Staphylococcus* in die verschiedenen Spezies und Subspezies existiert eine Einteilung, die sich an der Produktion eines bestimmten Virulenz- bzw. Pathogenitätsfaktors orientiert, der sogenannten Plasmakoagulase. Es werden plasmakoagulasepositive und plasmakoagulasenegative Arten unterschieden, wobei *S. aureus* zu den plasmakoagulasepositiven gehört (Peters & Pulverer, 2001). Im Gegensatz dazu steht beispielsweise das plasmakoagulasenegative Bakterium

*Staphylococcus epidermidis*, das zur physiologischen Mikroflora der Haut gezählt wird (Becker et al., 2013). Die Einteilung wurde aufgrund ihrer klinischen Relevanz beibehalten, da sich die Krankheitsbilder, die von den beiden Gruppen hervorgerufen werden, maßgeblich voneinander unterscheiden (Gatermann, 2016).

Neben der Plasma-Koagulase ist die pathogene Potenz verschiedener *S. aureus*-Stämme maßgeblich von weiteren Pathogenitätsfaktoren abhängig, die der jeweilige Stamm zu produzieren in der Lage ist (Hof & Dörries, 2017). Tabelle 2 zeigt eine Auswahl potentieller Pathogenitätsfaktoren.

**Tabelle 2: Darstellung einiger Pathogenitätsfaktoren von *S. aureus***

In der Tabelle sind Beispiele für Pathogenitätsfaktoren und deren Wirkung auf das Immunsystem bzw. den Wirtsorganismus angegeben

(Linde & Lehn, 2002)

Pathogenitätsfaktor	Wirkung auf das Immunsystem/ den Organismus
Plasma-Koagulase	Induziert eine schützende Fibrinhülle
Protein A	Bindet den Fc-Teil von Antikörpern und verhindert die Opsonierung
Fibrinolysin, Hyaluronidase, Lipase, Phospholipase	Fördern Ausbreitung des Keimes im Gewebe
Kapsel	Umweltresistenz, Hemmung der Phagozytose
Hämolysine ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ )	u.a. Schädigung menschlicher Zelltypen

Neben der pathogenen Potenz ist das Ausmaß einer Staphylokokken-Infektion maßgeblich von den Möglichkeiten einer Therapie und somit von der Antibiotikaresistenz der jeweiligen Stämme abhängig. Bakterien im Allgemeinen und insbesondere auch *S. aureus* sind in der Lage vorhandene Resistenzen je nach Bedarf zu regulieren oder neue Resistenzen zu erwerben. Die tragende Rolle spielen dabei sogenannte Resistenzfaktoren. Beispielsweise können Sensoren auf der Bakterienoberfläche Antibiotika detektieren und über intrazelluläre Signalkaskaden die Produktion von Resistenzfaktoren aktivieren. Eine Möglichkeit des Erwerbs neuer Resistenzfaktoren ist der horizontale Genaustausch zwischen Bakterien (McCallum et al., 2010). Beispielhaft für einen Resistenzfaktor sei die Penicillinase genannt, die unter *S. aureus*-Stämmen weit verbreitet ist. Dieses bakterielle Enzym wird in das umgebene Medium

abgegeben und hydrolysiert dort Penicillin und seine Abkömmlinge, wodurch es zu einer Inaktivierung dieser Antibiotika kommt (Gatermann, 2016).

Zum Zusammenhang zwischen Antibiotikaresistenz und pathogener Fitness von Bakterien gibt es verschiedene Theorien. Die Mechanismen der Resistenzentwicklung von *S. aureus* sind gut verstanden, aber die Effekte auf die Virulenz sind weniger klar (Cameron et al., 2011). Van der Mee-Marquet et al. (2004) postulieren die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und der Entwicklung von virulenten *S. aureus*-Stämmen. McCallum et al. (2010) betonen hingegen, dass es unter klinischen Bedingungen häufig eine Konkurrenz zwischen der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und der bakteriellen Fitness gäbe und dass erworbene Resistenzen zu einer Schmälerung der bakteriellen Fitness führen können. Dieser Ansatz entspräche der oben beschriebenen Hypothese des Trade-off Phänomens.

Inwiefern der Isolationsort von *S. aureus*-Isolaten als indirekter Indikator für die bakterielle Fitness mit der Ausprägung von Antibiotikaresistenzen zusammenhängt, soll die vorliegende Studie klären.

## 2 Methoden

### 2.1 Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*

Eine wesentliche Einteilung von *S. aureus* erfolgt in Methicillin-sensible (MSSA) und Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). MRSA besitzen einen Resistenzmechanismus, der für eine Resistenz gegenüber beta-Lactam Antibiotika verantwortlich ist. Häufig bestehen über weitere Resistenzmechanismen auch Resistenzen gegen andere nicht-beta-Lactam Antibiotika (Gatermann, 2016). Die klonale Diversität der MRSA-Stämme in deutschen Krankenhäusern ist beschränkt. Der größte Teil der MRSA-Stämme gehört zu den beiden klonalen Linien ST22 („Barnim Epidemiestamm“) und ST225 („Rhein-Hessen-Epidemiestamm“) und mit ihnen assoziiert sind bestimmte Muster von Antibiotikaresistenzen (Robert Koch-Institut, 2015). Diese Verteilung findet sich auch unter den Rostocker MRSA-Isolaten (Frickmann et al., 2012). Die genetische Diversität von MSSA hingegen ist wesentlich größer (Grundmann et al., 2010).

Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende Studie Resistenzmuster und Resistenzvariabilität untersucht, wurden ausschließlich MSSA-Isolate eingeschlossen. Sämtliche MRSA-Isolate wurden von vornherein ausgeschlossen.

### 2.2 Studienart & Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden Patienten identifiziert, bei denen im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2012 *S. aureus* (MSSA) in einem aus infektionsdiagnostischen Gründen gewonnenen Material nachgewiesen wurde. Entsprechend der Zielstellung der vorliegenden Arbeit fanden hierbei jedoch nicht alle an das IMIKRO gesandten Materialarten Berücksichtigung. Vielmehr wurde eine entsprechende Vorauswahl getroffen und daraus resultierend 36 verschiedene Materialien ausgewählt (siehe 2.5, S. 13 und Anhang 10.2, S. 100). Zusätzlich wurde festgelegt, ausschließlich Patienten einzuschließen, bei denen es zu einem stationären Aufenthalt kam. Ambulante Fälle wurden ausgeschlossen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, zu der ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Rostock vom 10.04.2014 vorliegt (Bescheid A2014-0054).

### 2.3 Verwendete Software

Die elektronische Abfrage und Verarbeitung der Daten machte die Verwendung nachfolgend genannter Softwareprogramme notwendig.

- HyBASE®: HyBASE® ist eine Statistik- und Analysesoftware der Firma epiNET AG. Die Software wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet, um alle Fälle eines *S. aureus*-Nachweises in den untersuchten Materialarten und im oben genannten Zeitraum zu ermitteln und in eine für die weitere Verarbeitung geeignete Form zu exportieren.
- Microsoft Excel: Zur weiteren Dateneingabe und Vorbereitung der Daten für die statistische Auswertung wurde nach dem Datenexport das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Firma Microsoft) verwendet. Darüber hinaus wurden sämtliche in der vorliegenden Arbeit gezeigte Abbildungen mit diesem Programm erstellt.
- Swisslab: Die Swisslab-Software der Firma Roche ist das Laborinformationssystem am IMIKRO und wird insbesondere für die Dokumentation und Auswertung sämtlicher mikrobiologischer Befunde verwendet. In dieser Arbeit wurden mit dem Programm zusätzliche Daten zu den einzelnen Fällen gewonnen, die nicht über HyBASE® zu eruieren waren. Hierzu zählen beispielsweise Keimzahlen, Hinweise der einsendenden Klinik und Laborwerte.
- SAP: SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung) ist das klinikinterne Patienten-Management-System. Mit Hilfe dieser Software konnten in der vorliegenden Arbeit Informationen zur Aufenthaltsdauer und vorhergehenden bzw. nachfolgenden Klinikaufhalten eingeholt werden. Dies wiederum war für das spätere Auffinden der Patientenakten in den Krankenblattarchiven relevant.

- SPSS 22: Die statistische Auswertung und Aufarbeitung der gesammelten Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 22 der Firma IBM.

## 2.4 Begriffsdefinitionen

Folgende Begriffe werden in der vorliegenden Arbeit häufig verwendet und sollen daher kurz definiert werden:

- Isolat: Isolat meint in der vorliegenden Arbeit, das in einem der Materialien nachgewiesene, bis zur Spezies-Ebene differenzierte Bakterium, mit den dazugehörigen Merkmalen und Eigenschaften wie beispielsweise das Antibiogramm.
- Patient: Jedes Isolat ist einem Patienten zugeordnet, von dem das Material stammt, in dem das Isolat nachgewiesen wurde. Einer kleinen Anzahl von Patienten sind zwei Isolate zugeordnet. In diesen Fällen stammen die Isolate aus verschiedenen Materialien. Zu jedem Patienten gibt es zusätzliche Patientendaten, wie beispielsweise Alter und Geschlecht.
- Fall: Jedes Isolat bildet mit dem dazugehörigen Patienten einen Fall. Jedem Fall ist in der Datentabelle eine Zeile zugeordnet.
- Kohorte: Die Gesamtheit aller Isolate mit definierten Eigenschaften und den dazugehörigen Patienten wird als Kohorte bezeichnet.

## 2.5 Untersuchte Materialarten

Kerninhalt dieser Arbeit ist der Vergleich von Keimen aus oberflächlichen und tiefen Infektionen, was durch vorab definierte Auswahl der zu untersuchenden Materialien berücksichtigt wurde. Durch die Materialauswahl sollte eine möglichst hohe Rate an wahren *S.*

*aureus* Infektionen inkludiert und damit der Anteil an Patienten mit asymptomatischer Besiedlung möglichst gering gehalten werden.

Exemplarisch für oberflächliche Infektionen wurden oberflächliche Hautinfektionen und Harnwegsinfektionen untersucht. Die Materialarten oberflächlicher Hautinfektionen wurden ferner in Abstriche der Haut/Hautabstriche und Wundabstriche unterteilt. Diese Unterteilung fand auch bei der folgenden Patientenbereinigung Anwendung (siehe 2.6.1, S. 15). Die Auswahl der Urinproben erfolgte ebenso nach den oben genannten Kriterien. Entsprechend wurden beispielsweise Blasenpunktionsurine eingeschlossen, Dauerkatheter Urine jedoch ausgeschlossen.

Für die tiefen Infektionen wurden zum einen Proben von Patienten mit Pneumonien und Bakteriämien und zum anderen operativ oder über eine Punktion gewonnene Proben (im Folgenden Biopate) untersucht. Aufgrund der unzuverlässigen Informationen zur Untersuchungsindikation (Kolonisationsscreening oder Infektionsdiagnostik) wurde Sputum als Atemwegsmaterial nicht mit eingeschlossen.

Die Zuteilung der untersuchten Materialarten zu oberflächlichen und tiefen Infektionen zeigt Tabelle 3. Für eine ausführliche Auflistung der Materialien siehe Anhang 10.2 (Seite 100).

**Tabelle 3: Materialarten oberflächlicher und tiefer Infektionen.**

Die Tabelle zeigt eine Übersicht der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Materialgruppen entsprechend ihrer Zuordnung zu oberflächlichen bzw. tiefen Infektionen.

Oberflächliche Infektionen - Materialarten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten	Tiefe Infektionen – Materialarten aus tiefen anatomischen Kompartimenten
Harnwegsinfekte - Urinproben	Bakteriämien - Blutkulturen
Oberflächliche Hautinfektionen – Hautabstriche/ Wundabstriche	Infektion von tiefen, üblicherweise sterilen Kompartimenten - Biopate
	Pneumonien - Atemwegsproben

## 2.6 Zusammensetzung der zu untersuchenden Kohorte

### 2.6.1 Ermittlung der *S. aureus*-Nachweise und Durchführung einer Patientenbereinigung

Die Daten sämtlicher im IMIKRO erhobener mikrobiologischer Untersuchungen liegen dem IMIKRO in elektronisch gespeicherter Form vor. Mit Hilfe der Hybase®-Software erfolgte aus diesen Daten in einem ersten Schritt die Identifizierung aller Nachweise von *S. aureus* in den oben genannten Materialarten (siehe 2.5, S. 13) im festgelegten Untersuchungszeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012. Neben allgemeinen Falldaten wie Name, Geburtsdatum, Patientenummer, Labornummer, einsendende Station und Datum der Einsendung konnten gleichzeitig die Antibiogramme der einzelnen *S. aureus*-Isolate erhoben und zugeordnet werden. Die Antibiogramme enthielten neben den Attributen „resistent“ und „sensibel“ auch die Antibiotika-Wirksamkeitseinstufung „intermediär“. Eine solche intermediäre, sprich nur mit hohen Antibiotika-Dosierungen erreichbare Wirksamkeit, wurde hier ebenfalls als Resistenz gewertet.

Die erfassten Rohdaten wurden in eine Excel-Tabellenkalkulation importiert. Für zusätzliche Informationen wurde in diese Tabelle ein Freitext-Feld in der Eingabemaske eingerichtet, um so eventuell erst während des Arbeitens auffallende Besonderheiten zu notieren.

Da in einer Vielzahl der Fälle mehrere Proben zu einem Patienten vorlagen, erfolgte eine erste Patientenbereinigung mit nachfolgenden Kriterien:

- Pro Materialart wurde im gesamten Untersuchungszeitraum jeweils nur ein Nachweis gewertet, wobei hier die oberflächlichen Hautinfektionen in zwei Unterkategorien (Hautabstriche, Wundabstriche) geteilt und diese als jeweils eine separate Materialart angesehen wurden (siehe Anhang 10.2, S. 100).
- Gab es in einer Materialart mehrere Nachweise, so wurde das *S. aureus*-Isolat ausgewählt, welches die geringste Resistenzrate gegen alle getesteten Antibiotika aufwies.
- Konnte bei Mehrfachnachweisen keine Abstufung bezüglich der Resistenz gemacht werden, so wurde der früheste Nachweis gewertet.

## 2.6.2 Definition von Proben-Ausschlusskriterien

Im Anschluss erfolgte mittels Swisslab eine weitere Filterung der Daten. So sollten im Weiteren nur die Proben von Patienten mit *S. aureus*-Nachweis näher betrachtet werden, bei denen dieser Erreger als wahrscheinlich ursächlich für die von den klinisch verantwortlichen Kollegen beschriebene klinische Symptomatik bzw. Verdachtsdiagnose galt. Hierfür fanden für jede Materialart spezifisch festgelegte Kriterien Anwendung (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Übersicht über die Proben-Ausschlusskriterien.**

In der Tabelle sind die angewandten Kriterien angegeben, die zum Ein- bzw. Ausschluss von *S. aureus*-Isolaten führten. Kriterien für Zählweise der Haut-/Wundabstriche erfolgten laut: Enumeration guidelines (Garcia & Isenberg, 2007).

Zusätzlich erfasste potentiell pathogener Erreger bei den Urinproben waren: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*

KbE – Koloniebildende Einheiten

Materialart	Mindestkeimzahl	Ausschluss bei Nachweis von Standortflora/ bzw. Hinweisen auf Kontamination	Sonstiges
Urinproben	10 <sup>5</sup> KbE/ml	ja	- max. 1 zusätzlicher potentiell pathogener Erreger
Haut-/ Wundabstriche	3+/4+ bzw. 1+/2+	nein	- Keimzahl 3+/4+: unabhängig von zusätzlich nachgewiesenen Erregern - Keimzahl 1+/2+: nur in Reinkultur
Blutkulturen	-	ja	-
Biopate	-	ja	-
Atemwegsproben	10 <sup>4</sup> KbE/ml	ja	-

## 2.6.3 Ergänzung von Falldaten aus SAP & Swisslab

Bei der Sichtung der einzelnen Befunde mit Swisslab wurden zeitgleich Laborparameter zu den jeweiligen Fällen ergänzt. Hierzu gehören die Messwerte für C-reaktives Protein (CRP),

Leukozyten und Procalcitonin (PCT), vorausgesetzt die Abnahme der hierfür benötigten Blutproben erfolgte innerhalb von 3 Tagen vor oder nach dem *S. aureus*-Nachweis.

Um das Auffinden der Patientenakten in den Krankenblattarchiven zu ermöglichen, wurden zudem das Aufnahme- und Entlassungsdatum, sowie ggf. spätere Aufenthalte in der Klinik in die Tabellenkalkulation ergänzt. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme des klinikinternen Patienten-Management-Systems SAP.

Unter Verwendung der genannten Kriterien konnte ein Datensatz mit folgenden Variablen generiert werden:

- Patienten ID
- Auftragsnummer/Labornummer
- Name & Vorname
- Geburtsdatum & Alter zum Zeitpunkt des Probennachweises
- Geschlecht
- Materialart
- Entnahmedatum
- Einsendende Station
- Aufnahmedatum & Entlassungsdatum
- Letztmaliger Aufenthalt in der einsendenden Klinik
- Laborwerte (CRP; PCT; Leukozyten)
- Antibiotogramm

Neben den genannten Softwareprogrammen wurden auch die Patientenakten der jeweiligen Fälle als Informationsquelle genutzt. Um Einblick in die Patientenakten zu bekommen, wurden zunächst die Genehmigungen der zuständigen Klinikdirektoren eingeholt. Mit erteilter Genehmigung konnte dann Kontakt zu den einzelnen Krankenblattarchiven aufgenommen werden, wo die Einsichtnahme ermöglicht wurde. Kamen unter Anwendung oben genannter Kriterien weniger als 15 Patienten pro Archiv in Frage, so wurden die dort gelagerten Fälle gänzlich von der Datenerhebung ausgeschlossen. Dies traf in folgenden Krankenblattarchiven zu: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (10 Fälle), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie (13 Fälle) und Klinik für Augenheilkunde (6 Fälle).

#### 2.6.4 Diagnosesicherung - Definition von Patienten-Ausschlusskriterien

In der vorliegenden Arbeit sollten alle *S. aureus*-Isolate untersucht werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Infektion bei dem Patienten ursächlich waren. Um nach Möglichkeit reine Kolonisationen mit *S. aureus* auszuschließen, erfolgte eine Diagnosesicherung der zu untersuchenden infektiologischen Erkrankungen.

Die oberflächlichen Hautinfektionen wurden als Blickdiagnosen angesehen. Es wurde davon ausgegangen, dass eine Abstrich-Entnahme und Einsendung des Materials zur infektiologischen Diagnostik nur von Hautarealen erfolgte, die auch klinische Zeichen einer Infektion zeigten. Teilweise implizierte auch die Materialauswahl in den mikrobiologischen Aufträgen das Vorliegen einer Infektion, wie z.B. beim Abszessabstrich. Eine weitere Diagnosesicherung entfiel somit.

Wesentlich für die Unterscheidung einer Harnwegsinfektion von einer Kolonisation der Harnwege oder der Filtration bakteriämischer Keime durch die Nieren ist, neben dem Vorhandensein klinischer Symptome, die quantitative Analyse der Urinkultur. Das Überschreiten einer Keimzahl von  $10^5$  KbE/ml (sog. signifikante Bakteriurie) durch maximal zwei uropathogene Erreger gilt hier als deutlicher Hinweis für eine Harnwegsinfektion (Gatermann et al., 2005). Diese Kriterien wurden durch die angewandten Proben-Ausschlusskriterien (siehe 2.6.2, S. 16) von allen eingeschlossenen Urinproben erfüllt. Das Zutreffen der Diagnose Harnwegsinfektion wurde angenommen, wenn zusätzlich zu diesem kulturellen Befund Symptome einer Harnwegsinfektion in der Patientenakte dokumentiert waren. Darüber hinaus wurden auch Fälle eingeschlossen, bei denen eine Harnwegsinfektion als Diagnose in der Epikrise aufgeführt wurde, auch wenn ansonsten keine klinischen Symptome dokumentiert waren.

Für die Diagnose der Pneumonie wurde folgende Definition angewendet (Herold, 2013): Vorhandensein eines Hauptkriteriums und mindestens zwei Nebenkriterien, wobei als Hauptkriterium das Vorliegen eines neu aufgetretenen Infiltrates im Röntgen-Thorax in 2 Ebenen oder im CT-Thorax galt. Zu den Nebenkriterien zählten:

- Fieber ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36,5^{\circ}\text{C}$ )
- Purulenter Auswurf
- Leukozytose ( $>10.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $<4.000/\mu\text{l}$ )
- Physikalische Zeichen einer Infiltration (Bronchialatmen, positive Bronchophonie, feinblasige Rasselgeräusche, positiver Stimmfremitus)
- Nachweis einer infektiösen Genese (Erregernachweis)

Da der Erregernachweis per se bei allen Fällen vorlag, musste zur Sicherung der Diagnose Pneumonie lediglich ein Hauptkriterium und ein weiteres Nebenkriterium in der Patientenakte dokumentiert sein.

Bei den Biopaten und Bakteriämien wurde angenommen, dass eine Infektion vorlag, wenn ein Erregernachweis aus diesen tiefen, üblicherweise sterilen anatomischen Kompartimenten gelang, ohne dass sich Hinweise auf eine Kontamination im Rahmen der Probengewinnung bzw. -verarbeitung ergaben. Da letztere bereits bei der Durchsicht der Befunde mit Swisslab ausgeschlossen wurden, entfiel eine weitere Diagnosesicherung aus der Patientenakte für diese beiden Materialarten.

### 2.6.5 Ergänzung von Falldaten aus Patientenakten

Während der Analyse der Patientenakten konnten zudem Informationen ergänzt werden, die nicht oder nicht ohne weiteres in elektronisch gespeicherter Form zugänglich waren. Dabei wären zu nennen:

- Hauptdiagnose
- Vorbehandlung bzw. Voraufenthalt in medizinischen Einrichtungen im Monat vor dem Keimnachweis
- Hinweise auf Nikotin- oder Alkoholabusus
- Gegebenenfalls Spezifizierung der Lokalisation von Abstrichen oder Biopaten bzw. operativ gewonnenen Proben, falls diese nicht schon aus der Materialart an sich hervorgingen
- Potentielle mit der Bakteriämie assoziierte Foci, soweit diese aus den Patientenakten auszumachen waren
- Antibiotikatherapien im Zeitraum von 6 Wochen vor Keimnachweis

Informationen über die Antibiotika-Vortherapie wurden aus zwei Quellen gewonnen. Der weitaus größte Teil war durch die Medikamenten-Anordnungen im Krankenblatt dokumentiert. Die zweite Quelle waren die klinischen Begleitinformationen der Aufträge an das IMIKRO. Informationen aus beiden Quellen wurden folgend als Hinweise auf Antibiotika-Vortherapie zusammengefasst, wobei ausschließlich die Information über eine stattgehabte Therapie, nicht jedoch die verwendeten Antibiotika erfasst wurden.

Während der Arbeit in den Krankenblattarchiven zeigte sich, dass nicht für jeden Fall ein vollständiger Datensatz generiert werden konnte. Einige Akten waren trotz sorgfältiger Suche nicht auffindbar, andere waren unvollständig geführt. Bei Fehlen wesentlicher Informationen wurden die entsprechenden Fälle gänzlich aussortiert.

## **2.7 Zuordnung der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis in Patientengruppen**

Kernziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich von *S. aureus*-Isolaten aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten (im Folgenden oberflächliche und tiefe Isolate). Hierfür wurde das selektierte Patientenkollektiv in Patientengruppe 1 (oberflächliche Einzelnachweise) und Patientengruppe 2 (tiefe Einzelnachweise) eingeteilt. Auch hier sollten Mehrfachnennungen in den zu vergleichenden Kategorien ausgeschlossen werden. Die Kriterien zum Ausschluss dieser Mehrfachnennungen wurden analog zu der oben beschriebenen Patientenbereinigung gewählt (siehe 2.6.1, S. 15). Wurde bei einem Patienten hingegen je ein oberflächliches und ein tiefes Isolat nachgewiesen, so wurde er einer gesonderten Gruppe (Patientengruppe 3) zugeordnet. Dies geschah jedoch nur, wenn zwischen der Entnahme beider Proben ein Zeitraum von weniger als 30 Tagen lag. Bei Überschreitung dieses Zeitraums wurde nur das früher identifizierte Isolat gewertet. Folgende drei Patientengruppen konnten so erstellt werden:

- Patientengruppe 1 (Pat.Gr.1): oberflächliche Einzelnachweise, Patienten mit einem Nachweis ausschließlich aus einem oberflächlichen anatomischen Kompartiment (n=557 Patienten/Isolate)
- Patientengruppe 2 (Pat.Gr.2): tiefe Einzelnachweise, Patienten mit einem Nachweis ausschließlich aus einem tiefen anatomischen Kompartiment (n=405 Patienten/Isolate)
- Patientengruppe 3: Doppelnachweise, Patienten mit je einem Nachweis aus einem oberflächlichen und einem tiefen anatomischen Kompartiment (n=39 Patienten, n=78 Isolate)
  - Patientengruppe 3a (Pat.Gr.3a): *S. aureus*-Nachweis aus dem oberflächlich gewonnenen Material (n=39 Patienten/Isolate)
  - Patientengruppe 3b (Pat.Gr.3b): *S. aureus*-Nachweis aus dem aus der Tiefe gewonnenen Material (n=39 Patienten/Isolate)

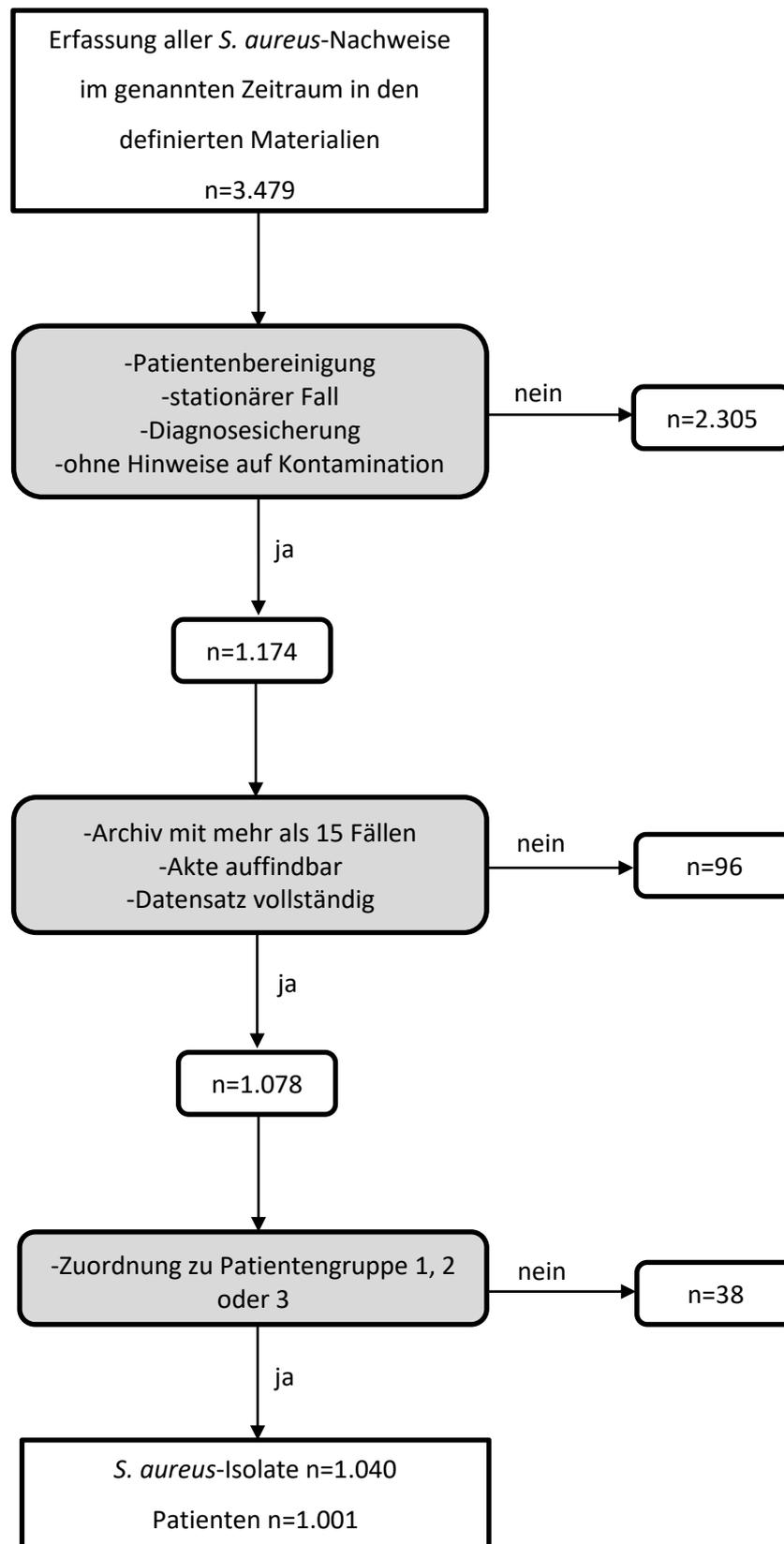
Eine Übersicht der Zuordnung von Isolaten aus oberflächlichen bzw. tiefen anatomischen Kompartimenten zu den Patientengruppen gibt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Gliederung der Patientengruppen nach Kompartiment des *S. aureus*-Nachweises**

Die Tabelle zeigt die Zuordnung der Patienten mit *S. aureus*-Isolaten aus oberflächlichen bzw. tiefen Kompartimenten zu den einzelnen Patientengruppen.

	Oberflächliche Isolate	Tiefe Isolate	Gesamt
Patientengruppe 1	557		557
Patientengruppe 2		405	405
Patientengruppe 3	39	39	78
Gesamt	596	444	1.040

Der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebene Selektionsprozess ist in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt.



**Abbildung 2: Selektionsprozess**

Die Abbildung zeigt den durchgeführten Selektionsprozess der *S. aureus*-Isolate bzw. des Patientenkollektives zur schlussendlich ausgewerteten Kohorte

## 2.8 Bakteriämien und potentielle Foci

Die Materialart der Blutkulturen wurde in einem weiteren Schritt gesondert aufgearbeitet. Es wurde versucht den Bakteriämien potentielle Foci zuzuordnen. Hierfür wurden alle Bakteriämie-Patienten mittels Swisslab separat abgerufen und in den weiteren mikrobiologischen, diesen Patienten zugeordneten Befunden nach potentiellen Foci gesucht. Gab es im Zeitraum von 30 Tagen vor und 20 Tagen nach dem Bakteriämie Nachweis einen weiteren *S. aureus*-positiven Befund in einem aus infektionsdiagnostischen Gründen abgenommenem Material, so wurde dieser in einem gesonderten Datenblatt abgelegt. Die Kriterien für die Materialauswahl waren hierbei weniger eng, als unter 2.5 Untersuchte Materialarten beschrieben. So wurde jedes *S. aureus* positive, aus infektionsdiagnostischen Gründen abgenommene Material im entsprechenden Zeitraum eingeschlossen. Die Fokus-Materialien wurden in folgende Kategorien gegliedert:

- Abstriche
- Katheter
- Urinproben
- Atemwegsproben
- Punktate/ Gewebeproben
- Liquor

Die Gruppe der Abstriche beinhaltet sämtliche als Abstriche eingegangene Proben, auch sterile Abstriche wie bspw. OP-Abstriche. In die Gruppe der Katheter, die zur mikrobiologischen Diagnostik übersandt wurden, sind Proben von Venenkathetern bzw. deren Spitzen eingeschlossen. Bei den Urinproben wurden keine Unterschiede bezüglich der Herkunft des Urins gemacht. Mittelstrahlurin fand ebenso Eingang wie Dauerkatheter-Urin oder Urin ohne nähere Angaben zur Gewinnung. Die Atemwegsproben beinhalten Isolate aus den Materialien Sputum, Trachealsekret und Bronchiallavage.

Im Anschluss daran wurde die Resistenzlage zwischen den Bakteriämien und den potentiellen Foci verglichen.

## 2.9 Erfassung der Antibiotogramme und Definition von Antibiotika-Resistenztypen und Antibiotika-Resistenzausprägungsgraden

Die Auswertung des Resistenzverhaltens erfolgte anhand der vom IMIKRO durchgeführten Untersuchungen, deren Ergebnisse in elektronisch gespeicherter Form zu jedem *S. aureus*-Isolat vorlagen.

Für die Resistenztestung von *S. aureus* werden im IMIKRO VITEK®2 AST Karten der Firma Biomérieux verwendet, welche alle wesentlichen Antibiotika für die Therapie von *S. aureus*-Infektionen enthalten. In Ausnahmefällen, wenn der Keim beispielsweise schlecht wächst, wird eine sogenannte „zu Fuß-Testung“ vorgenommen. Hierbei werden einige wenige Antibiotika, die in der VITEK®2 AST Karte enthalten sind, nicht getestet. Das Resistenzverhalten gegenüber diesen ist aber von den tatsächlich getesteten Leitsubstanzen ableitbar. Da sich deswegen die Anzahl der getesteten Antibiotika unterscheiden können, ist deren Anzahl bei der Auswertung stets mit angegeben.

Einige Antibiotika wurden nur in wenigen Fällen ausgetestet, insbesondere dann wenn ein Patient mit einem bestimmtem, in der automatischen oder „zu Fuß“-Testung nicht eingeschlossenem Antibiotikum zum Zeitpunkt des Keimnachweises bereits therapiert wurde. Dann wurden auch diese, von der Regel abweichenden Antibiotika auf Wirksamkeit getestet. Dadurch war die Anzahl an Testungen in diesen Fällen so gering, dass sie wegen fehlender Relevanz gänzlich von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Darüber hinaus gab es Antibiotika, die zwar häufiger getestet wurden, bei denen jedoch durch den Ausschluss Oxacillin resistenter *S. aureus*-Stämme keine Resistenzen zu erwarten waren. Neben diesen wurden ebenfalls Antibiotika ausgeschlossen, für die bis dato keine oder ausgesprochen selten Resistenzen bei *S. aureus* detektiert wurden. Hierbei wären zu nennen:

- Oxacillin
- Ampicillin-Sulbactam
- Cefoxitin
- Cefuroxim
- Imipenem
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Daptomycin
- Linezolid

Weiterhin sollten nur systemisch zu verabreichende Antibiotika in die Auswertung eingeschlossen werden. Mupirocin, welches ausschließlich lokal angewendet wird, wurde somit ebenfalls nicht mitausgewertet.

Für eine detaillierte Übersicht über alle eingeschlossenen und ausgeschlossenen Antibiotika siehe Anhang 10.1 (Seite 99).

### **2.9.1 Definition von Antibiotika-Resistenztypen**

Für die statistische Auswertung wurden zunächst die Resistenzraten der einzelnen Antibiotika ermittelt. Um einen besseren Überblick über die Verteilung der Resistenzen in den jeweiligen Antibiogrammen zu bekommen, wurden die *S. aureus*-Isolate zudem in Antibiotika-Resistenztypen eingeteilt. Hierbei wurde ein vorkommendes Muster von Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika(klassen) einem der eigens definierten Resistenztypen zugeordnet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Definition der Antibiotika-Resistenztypen**

In der Tabelle sind die angewandten Definitionen für die Antibiotika-Resistenztypen (Typ), sowie die Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade (Ausprägungsgrad) der untersuchten *S. aureus*-Isolate eingetragen.

**S**- Sensibilität für diese Antibiotikaklasse

**R**- Resistenz gegenüber dieser Antibiotikaklasse

**v**- variabel (nur bei Typ 0)

**Penicilline**- Penicillin, Ampicillin; **Chinolone**- Levofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin; **MLSB (Makrolide, Lincosamide, Streptogramin B)** - Erythromycin, Clindamycin, Quinupristin; **Tetracycline**- Tetracyclin, Tigecyclin; **Fusidinsäure**; **Aminoglycoside**- Tobramycin, Gentamicin

**Typ 0**- *S. aureus*-Isolate mit vollständigem Antibiogramm, dessen Muster jedoch seltener als 5 Mal vorkommt

Typ	Penicilline	Chinolone	MLSB	Tetra- cycline	Fusidin- säure	Amino- glycoside	Ausprägungs- grad
1	S	S	S	S	S	S	0
2	R	S	S	S	S	S	1
3	R	R	S	S	S	S	2
4	R	S	R	S	S	S	2
5	R	S	S	R	S	S	2
6	R	S	S	S	R	S	2
7	R	R	R	S	S	S	3
8	R	R	S	R	S	S	3
9	S	R	S	S	S	S	1
10	S	S	R	S	S	S	1
11	S	S	S	R	S	S	1
12	S	R	R	S	S	S	2
13	S	R	S	R	S	S	2
14	R	R	S	S	S	R	3
0	v	v	v	v	v	v	v

Bei der Zuordnung der Antibiotika wurden einige, aufgrund ihres ähnlichen Wirkmechanismus, gruppiert betrachtet. Bei einer Resistenz von einem der Antibiotika, wurde die gesamte Gruppe als resistent gewertet. Hierzu zählten:

- Penicilline- Penicillin G und Ampicillin
- Fluorchinolone- Norfloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin
- Erythromycin und Clindamycin, Quinupristin (in der Tabelle als MLSB geführt)
- Tetracyclin und Tigecyclin
- Aminoglycoside- Tobramycin und Gentamicin

Mit der Typendefinition wurden die am häufigsten auftretenden Resistenzmuster erfasst. Es wurden nur für solche Muster Resistenztypen definiert, die mindestens 5 Mal vorkamen. Letztlich konnten so 14 verschiedene Typen definiert werden. Alle *S. aureus*-Isolate mit seltenen Resistenzmustern (weniger als 5 Mal vorkommend) wurden gemeinsam unter Typ 0 zusammengefasst. Darüber hinaus gab es eine Reihe von unvollständigen Antibiotogrammen. Wurde beispielsweise bei der Durchführung von Oxacillin- oder Cefoxitin-Screening Untersuchungen nur diese beiden oder eines dieser beiden Antibiotika sensibel getestet, wurde das Isolat zwar in die vorliegende Studie mitaufgenommen, bei der Auswertung der Antibiotika-Resistenzmuster wurden sie jedoch nicht berücksichtigt. Außerdem lagen 4 Isolate vor, zu denen keinerlei Informationen zu Antibiotikaresistenzen aus dem erhobenen Datensatz zu generieren waren. *S. aureus*-Isolate mit unvollständigen Antibiotogrammen wurden gemeinsam unter Typ x erfasst.

## 2.9.2 Definition von Antibiotika-Resistenzausprägungsgraden

Anschließend wurden die Antibiotika-Resistenztypen in Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade eingeteilt. Hierbei wurde die Anzahl der Antibiotika(klassen) unterschieden gegen die das jeweilige Isolat resistent war. Auch die seltenen Resistenztypen (Typ 0) konnten auf die verschiedenen Resistenzausprägungsgrade aufgeteilt werden. Lediglich die Isolate mit unvollständigen Antibiotogrammen (Typ x) fanden in dieser Einteilung keine Berücksichtigung. Tabelle 7 zeigt die angewandten Definitionen der Resistenzausprägungsgrade (siehe auch Tabelle 6, S. 26).

**Tabelle 7: Definitionen der Resistenz-Ausprägungsgrade**

In der Tabelle sind die angewandten Definitionen der Resistenz-Ausprägungsgrade eingetragen. In der rechten Spalte sind die jeweils zugehörigen Antibiotika-Resistenztypen eingetragen, wobei die seltenen Resistenzmuster, die unter Typ 0 zusammengefasst wurden, sich auf die verschiedenen Resistenzausprägungsgrade aufteilen.

Resistenzen gegen Antibiotika(klassen)	Resistenz-Ausprägungsgrad	Antibiotika-Resistenztypen
Multisensibel	0	1
1 Klasse	1	2; 9; 10; 11 + 0
2 Klassen	2	3; 4; 5; 6; 12; 13 + 0
≥3 Klassen	3	7; 8; 14 + 0

## 2.10 Unterscheidung von Fall- und Patientendaten

Die für die Auswertung zugrunde gelegte Grundgesamtheit war abhängig von der betrachteten Variablen. Für die Analyse von patientenspezifischen Merkmalen, wie Alter und Geschlecht, wurden die 1.001 verschiedenen Patienten betrachtet. Neben den Fällen aus den Patientengruppen 1 und 2 wurde in der Regel der frühere der beiden Nachweise aus Patientengruppe 3 für die Auswertung verwendet. Wurden andere Kriterien für die Auswahl eines der beiden Fälle aus Patientengruppe 3 eingesetzt, so wird an entsprechender Stelle darauf hingewiesen. Fallspezifische Merkmale, wie Antibiotikaresistenz des Isolats oder stationäre Tage des Patienten bis zur Probenentnahme, wurden mit einer zugrunde gelegten Anzahl von 1.040 verschiedenen Fällen bzw. Isolaten berechnet. Neben den genannten Beispielen gab es auch Variablen, bei denen die Zuordnung zu Fall- oder Patientenmerkmalen nicht eindeutig war. Die Laborparameter (CRP, Leukozyten, PCT) wurden grundsätzlich als Patientenmerkmale ausgewertet. Für eine bessere Nachvollziehbarkeit wird die verwendete Grundgesamtheit stets mit angegeben.

## 2.11 Vergleich der Antibiotikaresistenzen zwischen den Patientengruppen

Die Untersuchung der Antibiotika-Resistenzlage erfolgte mit den drei diesbezüglich gebildeten Variablen: Antibiotika-Resistenzrate, Antibiotika-Resistenztyp und Antibiotika-Resistenzausprägungsgrad (siehe 2.9, S. 24). Zur Beantwortung der Eingangshypothese wurden diese Variablen zwischen den Patientengruppen verglichen.

## 2.12 Statistik

Für die statistische Aufarbeitung der Daten dieser retrospektiven Studie wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 22 verwendet. Die generierten Variablen ließen sich sowohl der Kategorie qualitativ, als auch der Kategorie quantitativ zuordnen. Qualitative Variablen wurden mit den Attributen absolute (n) und relative (h) Häufigkeit beschrieben. Für

die Beschreibung quantitativer Variablen wurden folgende statistische Kenngrößen verwendet: Beobachtungsanzahl ( $n$ ), Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Median ( $M$ ), Standardabweichung ( $s$ ) und Standardabweichung des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ ). Mittelwert und Median wurden dabei nicht immer simultan verwendet. Der Mittelwert wird immer angegeben, der Median nur bei schiefen Verteilungen ( $\text{Schiefe} > 1$ ) und Variablen mit vielen Merkmalsausprägungen.

Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurden teilweise relative Häufigkeiten und teilweise absolute Häufigkeiten verwendet. In Einzelfällen werden auch beide Varianten dargestellt. Die Auswahl erfolgte je nachdem, welche Darstellungsweise sinnvoller erschien. Ob absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt sind, wird stets mitangegeben.

Nach der deskriptiven Statistik unter Zuhilfenahme der genannten Kenngrößen kamen für die schließende Statistik verschiedene statistische Tests zur Anwendung. Der Fehler erster Art wurde hierfür auf  $\alpha=0,05$  festgesetzt. Je nach Eigenschaften der zu untersuchenden Variablen wurde einer der folgenden Tests ausgewählt: U-Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test, McNemar-Test oder Chi-Quadrat-Test. Letzterer wurde bei erwarteten Häufigkeiten von kleiner 5 und dichotomer Merkmalsausprägung durch den exakten Fisher-Test ersetzt.

Beim Vergleich einer Variablen zwischen mehr als zwei Gruppen war entsprechend eine Aufteilung des Signifikanzniveaus notwendig. Hierfür fand das Bonferroni-Verfahren Anwendung, bei dem der festgelegte Fehler erster Art durch die Anzahl der Vergleiche geteilt wird. Das so ermittelte lokale Signifikanzniveau wird an entsprechender Stelle mit angegeben.

### 2.13 Sonstiges

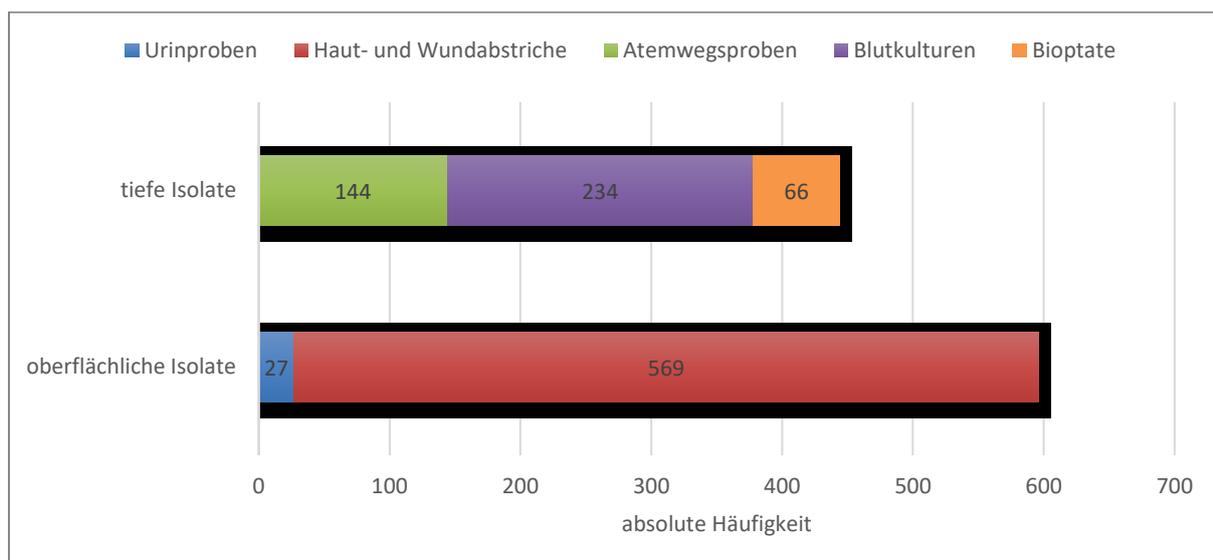
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

### 3 Ergebnisse

Die im Methodenteil beschriebene Vorgehensweise selektierte für die Jahre 2008 bis 2012 1.040 *S. aureus*-Isolate, die von 1.001 Patienten stammen. Die Daten zu den Isolaten bzw. Patienten wurden anschließend Gruppen zugeordnet (siehe 2.7, S. 20). Für die Auswertung wurden die erhaltenen Daten mittels SPSS 22 analysiert.

#### 3.1 Verteilung der Materialarten

Um die zu untersuchenden Infektionserkrankungen der Art von Patientenproben und zugleich anatomischen Arealen zuzuordnen, wurden zu Beginn der Arbeit 36 verschiedene Materialien definiert und alle auf den Nachweis von *S. aureus* hin überprüft. In 24 dieser definierten Materialien wurden *S. aureus*-Nachweise im genannten Untersuchungszeitraum erfasst, was in schlussendlich 1.040 selektierten Isolaten resultierte. Die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Materialarten zeigt Abbildung 3. Für eine detaillierte Beschreibung der Verteilung auf die einzelnen Materialien siehe Anhang 10.2 (Seite 100).



**Abbildung 3: Darstellung der Verteilung der Materialarten mit *S. aureus*-Nachweisen.**

Die Abbildung zeigt die absoluten Häufigkeiten, mit denen die betrachteten Materialarten in die Auswertung eingingen. Die Darstellung erfolgt getrennt nach Materialarten aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten.

In der vorliegenden Arbeit konnten nach der im Methoden-Teil beschriebenen Bereinigung etwas mehr Materialien aus oberflächlichen Kompartimenten mit einem *S. aureus*-Nachweis identifiziert werden, als aus tiefen Kompartimenten. Dabei waren über die Hälfte aller Fälle (54,7 %) den oberflächlichen Hautinfektionen, repräsentiert durch Haut- und Wundabstriche, zuzuordnen. Den kleinsten Anteil bildeten Isolate aus den Harnwegen mit nur 27 *S. aureus*-Isolaten. Bei den Isolaten aus tiefen Kompartimenten wurde *S. aureus* in etwas mehr als der Hälfte der Proben in der Materialgruppe Blutkulturen und in ca. einem Drittel der Fälle aus der Materialgruppe Atemwegsproben isoliert. Die drei häufigsten in die Studie eingeschlossenen Materialien waren Wundabstriche (n=475), periphere Blutkulturen (n=164) und Trachealsekrete (n=95), wobei diese Materialien gemeinsam 70,6 % aller eingeschlossenen *S. aureus*-Isolate umfassten.

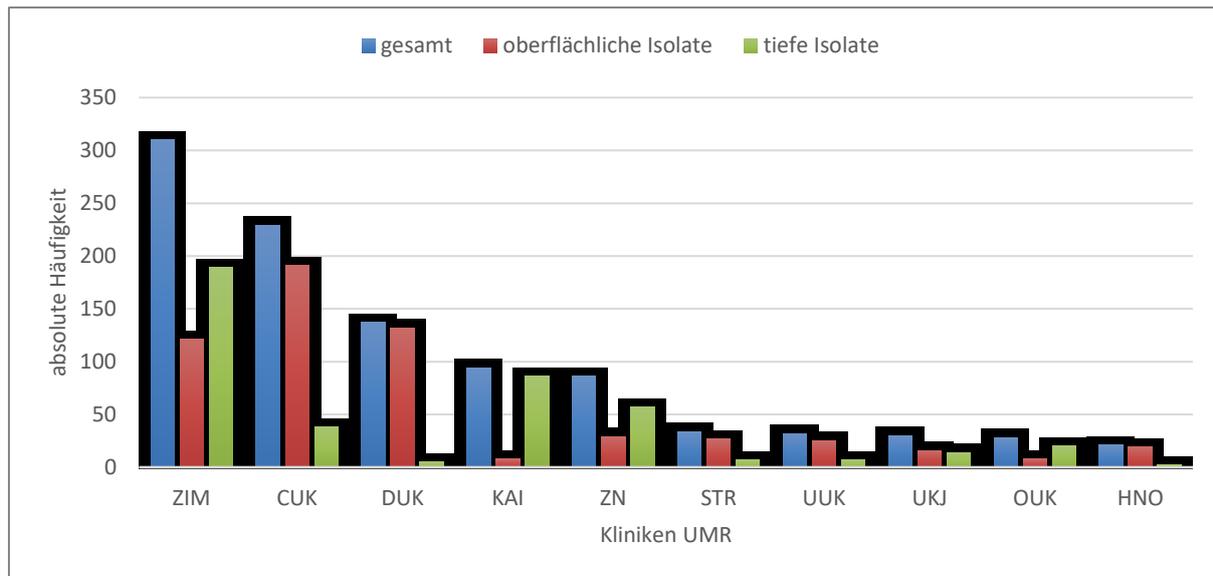
### **3.2 Auswertung allgemeiner fall- und patientenbezogener Grunddaten**

Vor der Untersuchung des Kernthemas der Arbeit, der Antibiotikaresistenzlage in Abhängigkeit des Isolationsortes, wurden zunächst die miterfassten allgemeinen fall- und patientenbezogenen Grunddaten ausgewertet. Detaillierte Kennzahlen für die betrachteten Variablen sind im Anhang 10.4 (Seite 101) tabellarisch veranschaulicht.

Auch diese Daten wurden stets in Abhängigkeit vom Isolationsort dargestellt und nach signifikanten Unterschieden zwischen den so gebildeten Gruppen gesucht, um diese bei der späteren Beantwortung der Kernfrage als potentielle Einflussfaktoren berücksichtigen zu können.

#### **3.2.1 Verteilung des Patientengutes innerhalb der UMR**

Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen *S. aureus*-Isolate verteilen sich auf 10 verschiedene Kliniken, in denen jeweils mehr als 15 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten (siehe auch Anhang 10.3, S. 101). Die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Bereiche der UMR zeigt Abbildung 4.



**Abbildung 4: Herkunft der *S. aureus*-Isolate bezogen auf die Kliniken der UMR.**

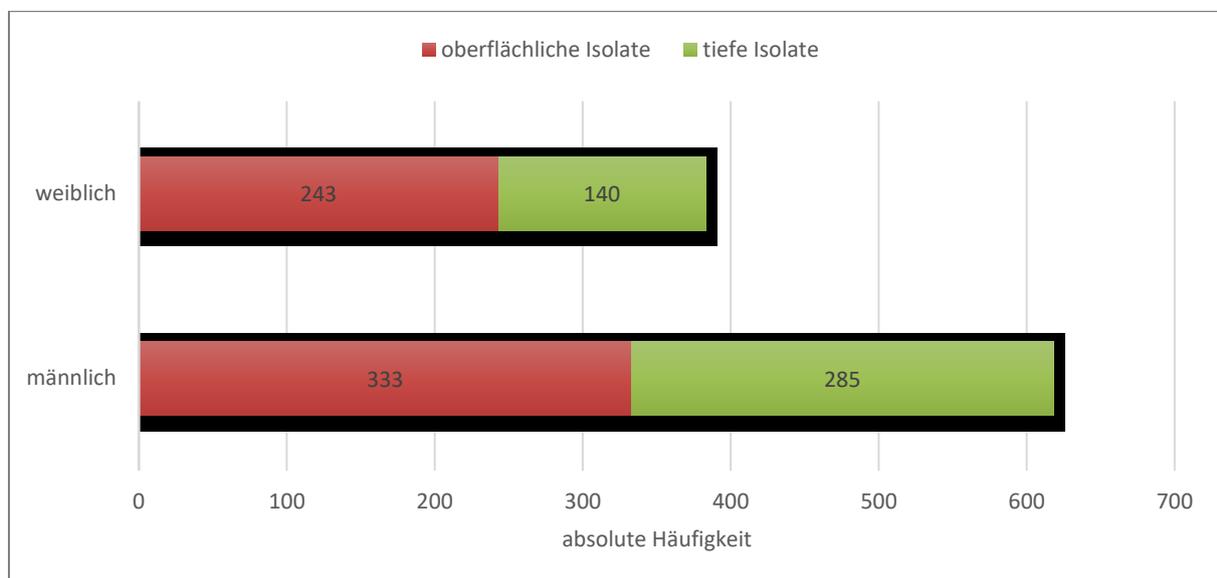
Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis (n=1.001) innerhalb der UMR-Kliniken. Angegeben sind dabei die absoluten Häufigkeiten. Die Darstellung erfolgt für die ganze Kohorte und für die Subgruppen der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

**ZIM** – Zentrum für Innere Medizin **CUK** – Chirurgische Kliniken **DUK** – Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie **KAI** – Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie **ZN** – Klinik und Poliklinik für Neurologie **STR** – Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie **UUK** – Urologische Klinik und Poliklinik **UKJ** – Kinder- und Jugendklinik **OUK** – Orthopädische Klinik und Poliklinik **HNO** – Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Der größte Teil der *S. aureus*-Isolate war dem Zentrum für Innere Medizin zuzuordnen (31,0 %), welches gemeinsam mit den chirurgischen Kliniken (22,9 %) mehr als die Hälfte des betroffenen Patientengutes stellte. Alle weiteren Kliniken gingen jeweils mit weniger als 15 % der Patienten in die Auswertung ein. Hinsichtlich der Lokalisation des Nachweises wurde *S. aureus* insbesondere in der Klinik für Dermatologie und Venerologie und den chirurgischen Kliniken eher in oberflächlichen und weniger in tiefen Infektionsherden detektiert. Dagegen wurde der Keim beispielsweise in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie und dem Zentrum für Innere Medizin eher aus tiefen anatomischen Kompartimenten isoliert. Resultierend hieraus waren die Patienten mit oberflächlichen Infektionen zu 56,1 % den chirurgischen Kliniken und der Klinik für Dermatologie und Venerologie zuzuordnen, wohingegen dies nur bei 10,1 % der Fälle mit tiefen Infektionen zutrif. Demgegenüber waren 64,7 % der Patienten mit Isolaten aus tiefen Kompartimenten stationär im Zentrum für Innere Medizin bzw. der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie versorgt, im Gegensatz zu 22,4 % der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen Kompartimenten. Die beobachteten Unterschiede sind mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  signifikant.

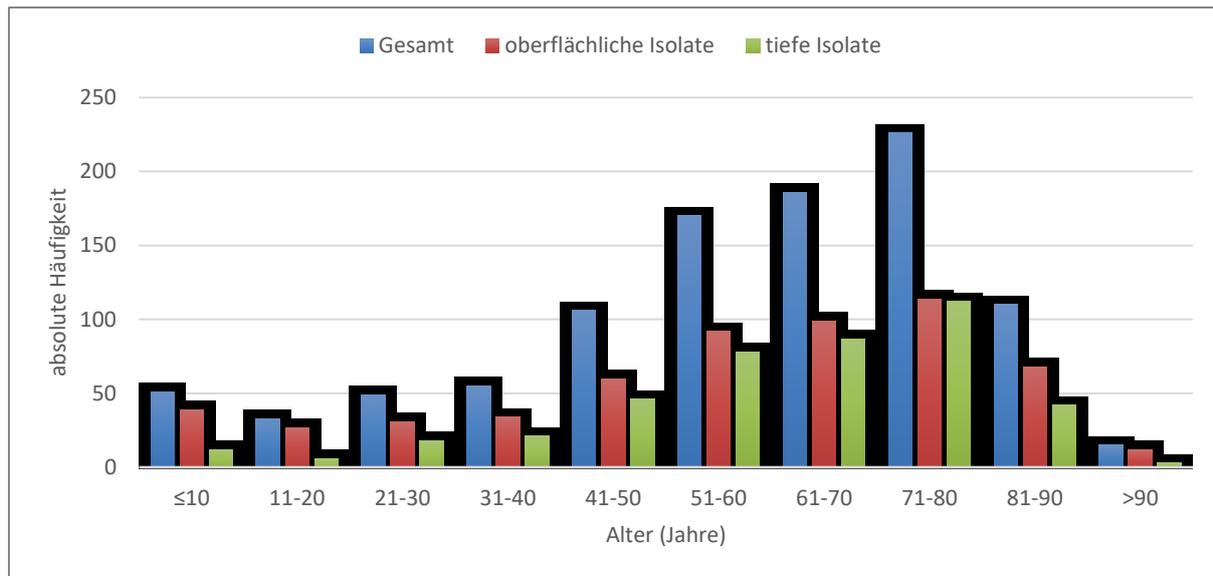
### 3.2.2 Alter und Geschlecht

Die Untersuchung von Alter und Geschlecht ergab folgendes Bild: Patienten mit *S. aureus*-Nachweis waren überwiegend (61,7%) männlichen Geschlechts, wobei diese Relation maßgeblich durch die Zahl der Isolate aus tiefen Kompartimenten zustande kam (siehe Abbildung 5). Die gesamte Kohorte war im Mittel etwa 58 Jahre alt, wobei der männliche Anteil etwas jünger war als der weibliche ( $\bar{x}=57,4$  zu  $\bar{x}=59,6$ ;  $p=0,009$ ). Für eine genauere Betrachtung der Altersverteilung wurden die Patienten in dekadisch gestaffelte Altersgruppen eingeteilt. Das Ergebnis ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Geschlechter unter den erfassten Patienten, wobei für jedes Geschlecht die Anteile an Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten mit abgebildet sind. Angegeben sind dabei die absoluten Häufigkeiten.



**Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Altersverteilung der Patienten. Die Darstellung der absoluten Häufigkeiten erfolgt für die ganze Kohorte und für die Subgruppen der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

Mit 58,1 % waren über die Hälfte der Patienten zwischen 51 und 80 Jahren alt, wobei das größte 10-Jahres Segment auf Patienten zwischen 71 und 80 Jahren entfiel (22,6 %). Bis zu dieser Altersgruppe konnte, ab den Patienten mit einem Alter von >10 Jahren, eine kontinuierliche Steigerung des Anteils an Patienten mit *S. aureus*-Isolaten pro Dekade beobachtet werden. Die Prävalenzen für Patienten bis 10 Jahren lagen im Bereich der Altersgruppe 21-30 Jahre. Die genauere Betrachtung dieses Segments ergab, dass von den 51 Patienten bis 10 Jahren der größte Teil ( $n=21$ ) 1 Jahr oder jünger war, diese also vor allem Säuglinge und Kleinkinder waren.

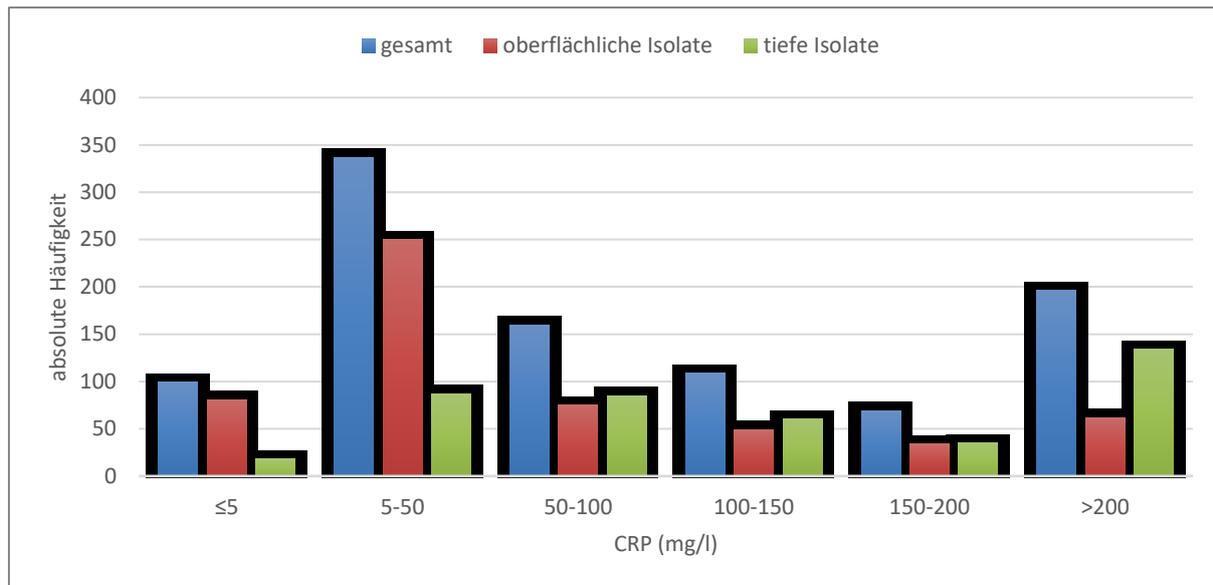
Die Patienten aus der Gruppe mit oberflächlichen Infektionen waren im Mittel jünger, als die der tiefen Infektionen ( $\bar{x}=56,4$  zu  $\bar{x}=60,7$ ). Hinzu kam eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses, sprich der Frauenanteil war bei den Isolaten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten mit 42,2 % höher als der bei den korrespondierenden Isolaten aus tiefen anatomischen Kompartimenten (32,9 %). Beide beschriebenen Unterschiede stellten sich als signifikant heraus (Alter  $p=0,031$ ; Geschlecht  $p=0,003$ ).

### 3.2.3 Laborparameter

Wie im Methodenteil unter 2.6.3 (Seite 16) beschrieben, wurden während der Sichtung der Fälle auch Laborparameter in den Datensatz mit aufgenommen. Hierzu zählten CRP (mg/l), Procalcitonin (ng/ml) und Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ). Die Laborparameter wurden zunächst als Patientenmerkmal ausgewertet (siehe 2.10, S. 28). Da nicht zu jedem Fall alle Laborwerte vorhanden waren, unterscheiden sich die Grundgesamtheiten der Patienten für die jeweiligen Parameter. Die erhobenen Werte stammen aus dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (ILAB) der UMR. Für die Bewertung wurden daher die Referenzwerte des ILAB zugrunde gelegt. Der Einfachheit halber wurden ausschließlich Referenzwerte für Erwachsene verwendet (Referenzwerttabelle siehe Anhang 10.5, S. 103).

Für 970 Patienten (96,9 %) konnten CRP-Werte im festgelegten Abstand von 3 Tagen vor bzw. nach dem Erregernachweis erhoben werden. In 10,2 % waren diese Werte mit  $\leq 5$  mg/l nicht erhöht und somit im physiologischen Bereich. In allen anderen Fällen zeigten sich die Werte dagegen erhöht oder stark erhöht.

Patienten mit oberflächlichen Infektionen hatten zu einem Anteil von 60,1 % einen physiologischen bzw. moderat erhöhten CRP-Wert bis 50 mg/l. Im Gegensatz dazu traf dies nur bei 25,1 % der Patienten mit tiefen Infektionen zu. Entsprechend wiesen mehr Patienten mit *S. aureus*-Nachweis aus tiefen Kompartimenten stark erhöhte CRP-Werte auf (CRP-Werte 50-200 mg/l: 28,7 % der Patienten mit oberflächlichen Infektionen zu 43 % der Patienten mit tiefen Infektionen; CRP-Werte  $> 200$  mg/l: entsprechend 11,3% versus 32 %). Die nachfolgende Abbildung 7 stellt diese Zusammenhänge grafisch dar. Die statistische Auswertung der Beobachtungen zeigte, dass die Unterschiede mit  $p < 0,001$  signifikant waren.

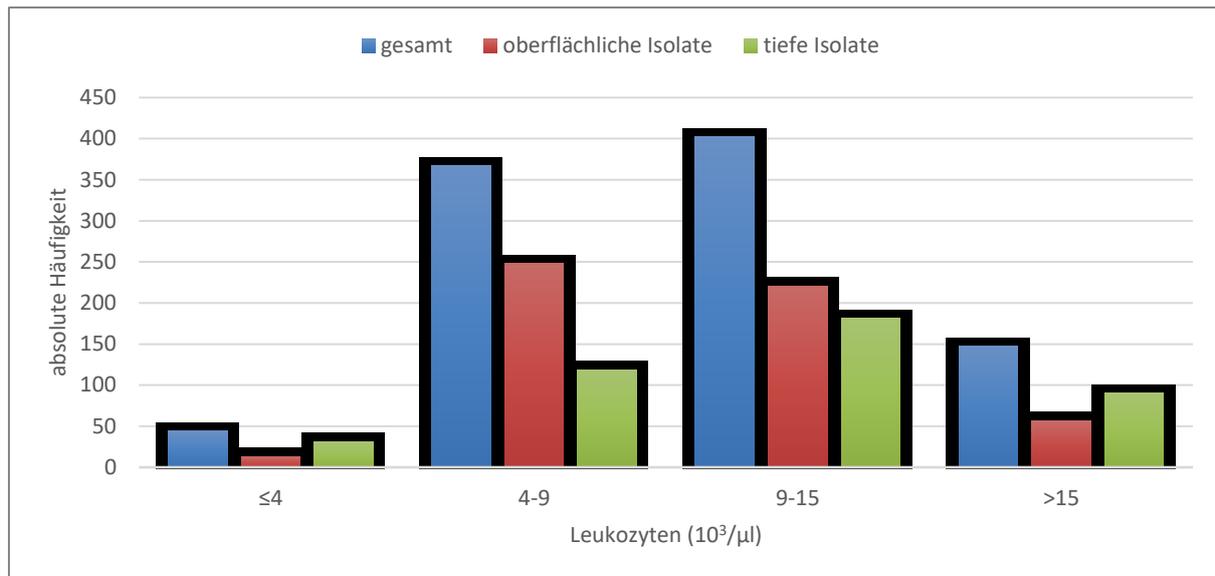


**Abbildung 7: CRP-Werte (mg/l) von Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der CRP-Werte in ihren absoluten Häufigkeiten für die ganze Kohorte und für die Subgruppen der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

Die Leukozytenanzahl im peripheren Blut wurde in 960 Fällen (95,9 %) und somit ähnlich häufig wie das C-reaktive Protein bestimmt. 38,2 % dieser erhobenen Werte ließen sich dem physiologischen Bereich zwischen 4 und  $9 \times 10^3/\mu\text{l}$  zuordnen. In 4,6 % lag eine zu niedrige Leukozytenanzahl, eine sogenannte Leukopenie vor. Die übrigen 57,2 % waren mit über  $9 \times 10^3/\mu\text{l}$  pathologisch erhöht (Leukozytose).

Bei der Gegenüberstellung von Patienten mit oberflächlichen und tiefen *S. aureus*-Infektionen war zu erkennen, dass der größte Anteil (46 %) aus der erste Gruppe physiologische Leukozyten-Werte von 4 bis  $9 \times 10^3/\mu\text{l}$  aufwies. Bei Patienten mit tiefen *S. aureus* Infektionen konnte dies nur für 28,3 % der Fälle beobachtet werden. Patienten mit tiefen Infektionen hatten auf der anderen Seite sowohl einen größeren Anteil an Leukopenien (7,4 % zu 2,4 %), als auch an Leukozytosen (64,4% zu 51,6%) (siehe Abbildung 8). Die beobachteten Unterschiede waren, wie beim CRP, mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  signifikant.

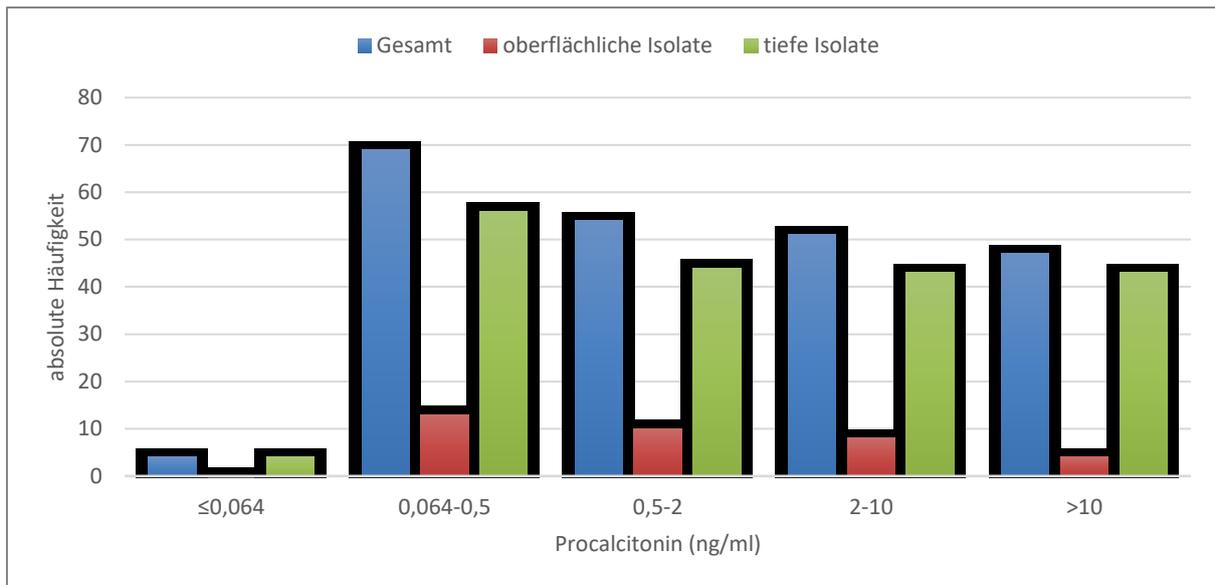


**Abbildung 8: Leukozyten Zahlen (10<sup>3</sup>/μl) von Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Leukozyten-Werte in ihren absoluten Häufigkeiten für die ganze Kohorte und für die Subgruppen der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

Im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Werten wurde Procalcitonin lediglich 225 Mal im eingeschlossenen Zeitraum untersucht. Dies entsprach einem Anteil von 22,5 % und war somit deutlich seltener als CRP-Messungen bzw. die Bestimmung der Leukozytenanzahl. Lediglich 1,8 % der getätigten Messungen waren mit <0,064 ng/ml im physiologischen Bereich. Alle anderen Werte (99,3 %) waren folglich pathologisch erhöht.

Procalcitonin wurde deutlich häufiger bei Patienten mit tiefen Infektionen erhoben. Lediglich 15,6 % der erhobenen Werte stammten von Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten. Abgesehen von diesen deutlichen Unterschieden bezüglich der absoluten Häufigkeiten, war die Verteilung auf physiologische und pathologische Werte zwischen den beiden Arten von Isolaten weniger verschieden, als dies bei den CRP-Werten und der Anzahl der Leukozyten der Fall war. Diese Beobachtung bestätigte auch die durchgeführte Signifikanzberechnung, die mit  $p=0,19$  keine signifikanten Unterschiede zeigen konnte (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Procalcitonin Werte (ng/ml) von Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Procalcitonin-Werte in ihren absoluten Häufigkeiten für die ganze Kohorte und für die Subgruppen der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

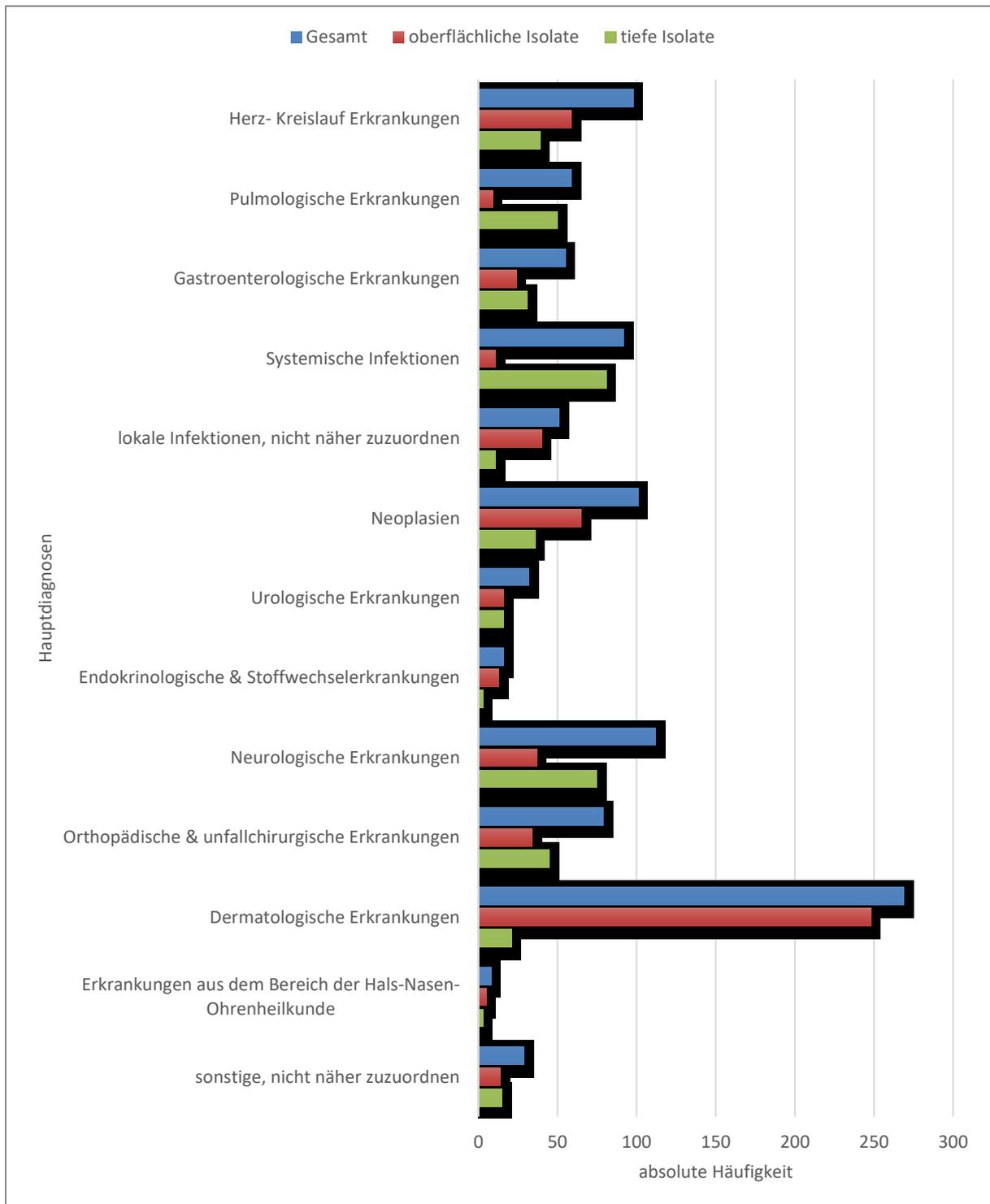
### 3.2.4 Hauptdiagnosen

Ein weiterer Aspekt in der Auswertung fall- und patientenbezogener Grunddaten war die Betrachtung der Hauptdiagnosen, die zu jedem Patienten mitaufgenommen und ebenfalls als Patientenmerkmal ausgewertet wurden. Die Erfassung erfolgte in folgenden übergeordneten Kategorien:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Pulmologische Erkrankungen
- Gastroenterologische Erkrankungen
- Systemische Infektionen
- Lokale Infektionen, nicht näher zuzuordnen
- Neoplasien
- Urologische Erkrankungen
- Endokrinologische und Stoffwechselerkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Orthopädische und unfallchirurgische Erkrankungen
- Dermatologische Erkrankungen
- Erkrankungen aus dem Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
- Sonstige, nicht näher zuzuordnen

Einen großen Anteil der Hauptdiagnosen machten mit 269 Fällen (26,9 %) die dermatologischen Erkrankungen aus. Weitere Schwerpunkte, die jeweils mit etwa 100 Patienten (ca. 10 %) in die Auswertung eingingen, waren: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, systemische Infektionen, Neoplasien und neurologische Erkrankungen.

Der Vergleich der Patienten mit oberflächlichen und tiefen *S. aureus*-Infektionen zeigte für die erste Gruppe einen wesentlich höheren Anteil an dermatologischen Erkrankungen (43,1 %) als für Patienten der zweiten Gruppe. Hier verschoben sich die Anteile am deutlichsten zugunsten von systemischen Infektionen (19 %), neurologischen Erkrankungen (17,6 %) und pulmologischen Erkrankungen (11,7 %), welche zusammen 48,3 % der erfassten Hauptdiagnosen in diesem Bereich ausmachten. Die Unterschiede waren mit einem errechneten p-Wert von  $p < 0,001$  signifikant (siehe Abbildung 10).

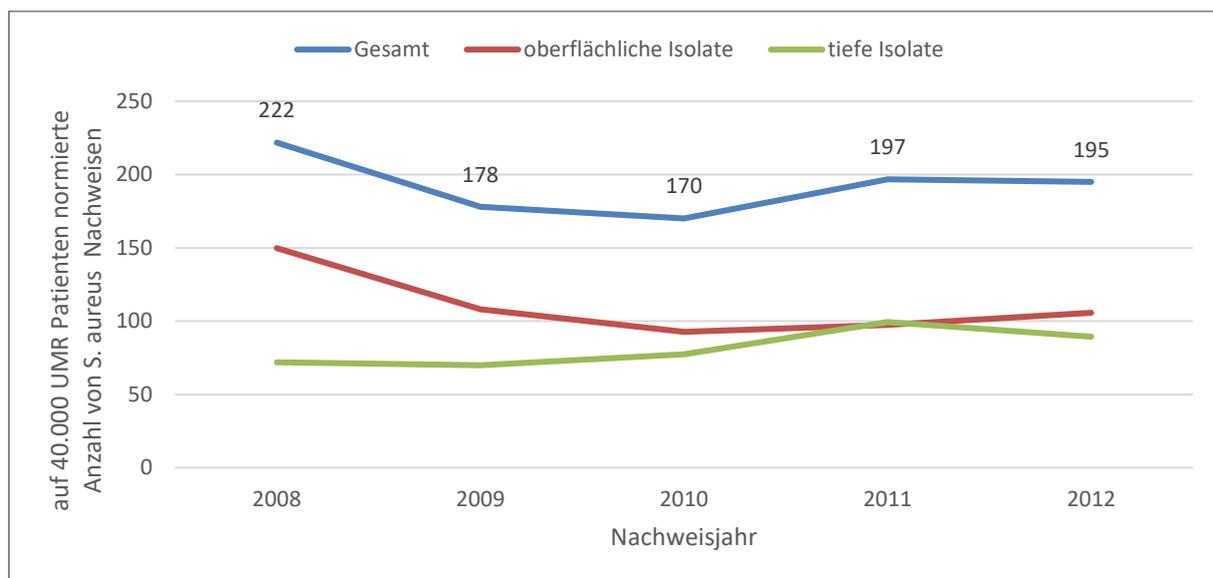


**Abbildung 10: Hauptdiagnosen der Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen der entsprechenden Patienten in ihren absoluten Häufigkeiten für die ganze Kohorte und für die Subgruppen von Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten.

### 3.2.5 Temporale Schwankungen der *S. aureus*-Nachweise

Im Folgenden werden die temporalen, d.h. über den Untersuchungszeitraum verteilten Schwankungen der *S. aureus*-Nachweise untersucht. Sowohl das Merkmal Nachweisjahr, als auch das Merkmal Nachweismonat wurden hierbei als Patientenmerkmal ausgewertet. Um den Einfluss einer veränderten Gesamtpatientenzahl und daraus ggf. resultierenden veränderten Anzahl von Patienten mit *S. aureus*-Nachweisen zu berücksichtigen, wurde für die Auswertung der jährlichen Schwankungen die Anzahl der Patienten pro Jahr auf die Gesamtpatientenzahl der UMR pro Jahr (siehe Anhang 10.6, S. 104) bezogen und anschließend auf 40.000 stationär behandelte UMR Patienten normiert. In Abbildung 11 sind die jährlichen Nachweiszahlen dargestellt.



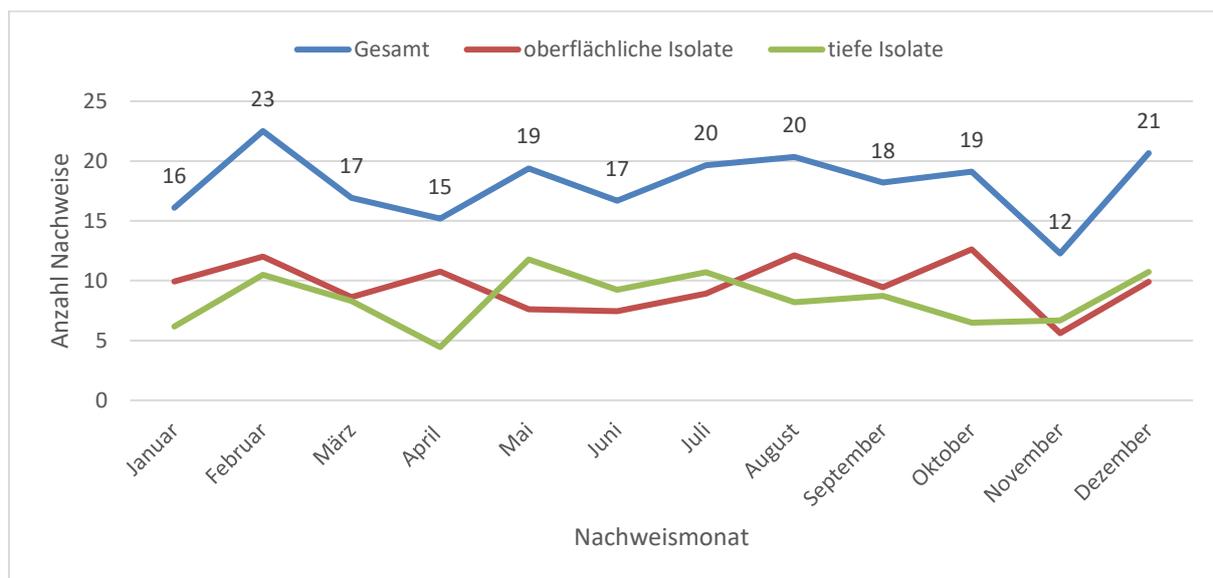
**Abbildung 11: Temporale Schwankungen der *S. aureus*-Nachweise im Untersuchungszeitraum**

Die Abbildung zeigt die auf 40.000 UMR Patienten normierte Häufigkeit der *S. aureus*-Nachweise pro Jahr. Neben der Darstellung der Werte der ganzen Kohorte sind auch die Werte für die Subgruppen von Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten dargestellt. Detaillierte Nachweiszahlen siehe Anhang 10.4 (Seite 101).

Offenbar bewegen sich die normierten jährlichen *S. aureus*-Nachweise um einen Wert von 200 pro 40.000 stationär behandelte UMR Patienten, ohne dass eine klare Tendenz erkennbar ist. Beim Vergleich der Patienten mit Isolaten aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten ist dagegen eine klare temporale Tendenz im Untersuchungszeitraum

ablesbar: die Zahl der Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten nimmt ab, die Zahl der Isolate aus tiefen Kompartimenten dagegen zu.

Das Merkmal Nachweismonat sollte analog zum Nachweisjahr ausgewertet werden. Da die monatlichen Patientenzahlen, für die entsprechend notwendige Normierung, erfassungsbedingt nur für die Jahre 2010-2012 zu eruieren waren, erfolgte die systematische Auswertung der Daten lediglich für diesen Zeitraum. Die monatlichen temporalen Schwankungen für den Zeitraum 2008-2009 wurden nicht ausgewertet. In Abbildung 12 sind die durchschnittlichen monatlichen Nachweiszahlen, normiert auf 4.000 UMR Patienten pro Monat, dargestellt. Die gesamte Kohorte betrachtend konnten im Mittel 18,1 *S. aureus*-Nachweise pro Monat erfasst werden. Die geringste Anzahl von Nachweisen waren im November zu verzeichnen, während der Monat Februar der nachweisstärkste Monat war.



**Abbildung 12: gemittelte *S. aureus*-Nachweise pro Monat**

Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Zahlen der *S. aureus*-Nachweise pro Monat, normiert auf 4.000 UMR Patienten pro Monat. Neben der Darstellung der Werte für die ganze Kohorte sind auch die Werte der Subgruppen von Patienten mit Isolat aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten dargestellt. Dargestellt sind ausschließlich die Daten der Jahre 2010-2012. Detaillierte Nachweiszahlen siehe Anhang 10.4 (Seite 101).

Bei der subgruppenspezifischen Betrachtung der Nachweise aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten ist für die Isolate aus tiefen Kompartimenten im April ein Minimum zu verzeichnen, für die Zahl der Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten dagegen ein Maximum im Oktober.

Für die Signifikanzprüfung wurden die normierten jährlichen bzw. monatlichen Nachweiszahlen der Isolate aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten mittels Chi-Quadrat-Test untersucht, wobei signifikante Unterschiede für die Betrachtung der Jahre ( $p=0,002$ ), jedoch keine signifikanten Unterschiede für die Betrachtung der Monate ( $p=0,69$ ) detektiert werden konnten.

### 3.2.6 Stationäre Verweildauer bis zur Probenentnahme

Die Tage, in denen sich die Patienten bereits in stationärer Behandlung der UMR befanden, bevor ein *S. aureus*-Nachweis angestrebt wurde und gelang, waren ebenfalls Bestandteil der Datenauswertung. Da dieses Merkmal als Fallmerkmal angesehen wurde, erfolgte die Auswertung aller 1.040 Fälle in den Patientengruppen 1, 2, 3a und 3b. Um die Anschaulichkeit zu erhöhen, werden die Ergebnisse dieser Auswertung in Tabelle 8 in zwei Kategorien dargestellt: Zum einen in die Kategorie der Fälle, in denen die Untersuchung als dringlich indiziert erachtet wurde und entsprechend der Keimnachweis schnell gelang, d.h. am Aufnahmetag oder am Tag danach (0-1 d, nachfolgend „frühe Nachweisgruppe“) und zum anderen Fälle, in denen die Probenentnahme zwei oder mehr Tage nach Aufnahme stattfand ( $\geq 2$  d, nachfolgend „späte Nachweisgruppe“).

**Tabelle 8: Angaben zur stationären Verweildauer bis zur Probenentnahme zum *S. aureus*-Nachweis**

In der Tabelle werden die Kohorten von Patienten mit einem frühen *S. aureus*-Nachweis (Probenentnahme 0-1 Tag nach der stationären Aufnahme) und mit einem späten *S. aureus*-Nachweis (Probenentnahme  $\geq 2$  Tage nach der stationären Aufnahme) den Patientengruppen mit *S. aureus*-Nachweisen aus oberflächlichen bzw. tiefen anatomischen Kompartimenten gegenübergestellt. Konkret bedeuten:

- 1 – Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)
- 2 – Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)
- 3 (a) – Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)
- 3 (b) – Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

Patientengruppe	1	2	3 (a)	3 (b)	Gesamt
Probenentnahme 0-1 d nach Aufnahme	69,8 %	45,4 %	41 %	43,6 %	58,3 %
Probenentnahme $\geq 2$ d nach Aufnahme	30,2 %	54,6 %	59 %	56,4 %	41,7 %

Auffällig waren insbesondere die Unterschiede zwischen den Patientengruppen 1 und 2. Während in Patientengruppe 1, Patienten mit dem *S. aureus*-Isolat aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten, die Indikation für eine mikrobiologische Diagnostik schnell gestellt und damit ein hoher Anteil der Nachweise schnell geführt wurde, war dieser Anteil in Gruppe 2, Patienten mit dem *S. aureus*-Isolat aus tiefen anatomischen Kompartimenten, wesentlich geringer. Entsprechend entgegengesetzt verhielt es bei den Fällen, in denen 2 oder mehr stationäre Tage vor der Probenentnahme vergingen. Hier war ein höherer Anteil der Patientengruppe 2, im Vergleich zu Gruppe 1 zu verzeichnen. Innerhalb der Gruppe 3 waren die Werte sowohl für den frühen, als auch den späten *S. aureus*-Nachweis sehr ähnlich.

Ebenfalls betrachtet wurden die Fälle, in denen die Probenentnahme überdurchschnittlich spät erfolgte. 12,8 % der Entnahmen aus Patientengruppe 2 erfolgte mehr als 14 Tage nach der stationären Aufnahme. Dieser Anteil lag in Patientengruppe 1 lediglich bei 4,3 %.

Die Ergebnisse der Signifikanzberechnungen sind in Tabelle 9 eingetragen.

**Tabelle 9: Signifikanzberechnung für die stationären Patiententage bis zur Probennahme für einen *S. aureus*-Nachweis zwischen den Patientengruppen 1, 2 und 3**

Die Tabelle zeigt die errechneten p-Werte für die durchgeführten Vergleiche. Verglichen wurden Nachweise ausschließlich aus oberflächlichen (Pat.Gr. 1) und tiefen (Pat.Gr. 2) Kompartimenten, sowie für einzelne Patienten simultan geführte Nachweise aus beiden Kompartimenten (Pat.Gr. 3a bzw. 3b).

**fettgedruckt**, mit \* markierte p-Werte: signifikant, nach angewandter Bonferroni-Korrektur (adaptiertes Signifikanzniveau  $p=0,0125$ )

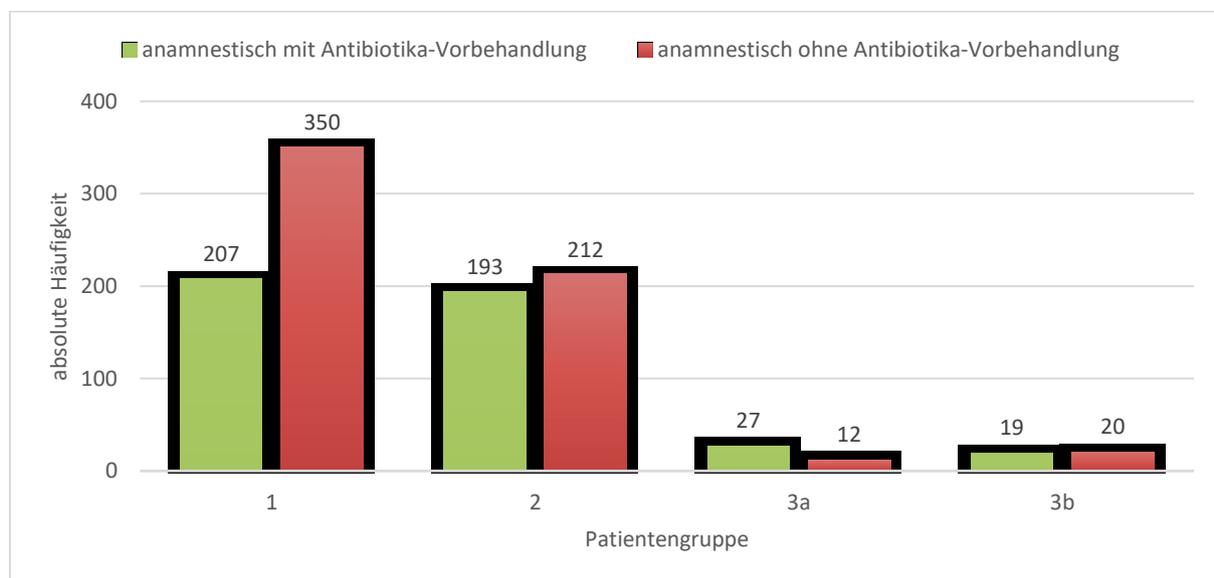
Patientengruppen getestet	1 – 2	1 – 3 (a)	2 – 3 (b)	3 (a) – 3 (b)
p-Wert	<b><math>p &lt; 0,001^*</math></b>			
	<b><math>p_1 &lt; 0,001^*</math></b>	<b><math>p_2 &lt; 0,001^*</math></b>	$p_3 = 0,325$	$p_4 = 0,232$

Der zunächst durchgeführte statistische Test (Kruskal-Wallis-Test) für den Vergleich zwischen allen Patientengruppen zeigte signifikante Unterschiede an, sodass daraufhin auch alle Patientengruppen einzeln gegeneinander getestet wurden. Zwischen der Patientengruppe 1, mit Isolaten aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten und Patientengruppe 2, mit Isolaten aus tiefen anatomischen Kompartimenten, konnte eine Signifikanz der beschriebenen Unterschiede zur temporalen Latenz der *S. aureus*-Nachweise gezeigt werden. Zudem wurden die Patientengruppen 1 und 2 mit dem entsprechenden Pendant aus der Gruppe der Doppelnachweise verglichen. Zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 3 (a) ließen sich

signifikante Unterschiede zeigen, was für den Vergleich der Gruppe 2 mit Gruppe 3 (b) nicht galt. Ebenso ließen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe 3 nachweisen.

### 3.2.7 Vorbehandlung mit Antibiotika

Die potentielle Antibiotika-Vortherapie wurde als Fallmerkmal ebenfalls mit einer Grundgesamtheit von n=1.040 Fällen berechnet. Die absoluten Häufigkeiten der Vortherapien im Vergleich zwischen den Patientengruppen sind in Abbildung 13 abgebildet.



**Abbildung 13: Darstellung der absoluten Häufigkeiten einer anamnestisch ermittelten Antibiotika-Vortherapie bei Patienten mit *S. aureus*-Nachweis**

Die Abbildung zeigt die relative Häufigkeit von anamnestisch ermittelten Vortherapien mit Antibiotika im Zeitraum von bis zu 6 Wochen vor dem Keimnachweis. Die Häufigkeiten sind für die Patientengruppen mit Nachweis aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten aufgeschlüsselt.

1 – Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 – Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3 (a) – Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

3 (b) – Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

Nahezu identische Anteile an Vorbehandlung gab es zwischen den tiefen Einzelnachweisen (Pat.Gr.2) und den tiefen Doppelnachweisen (Pat.Gr.3b). Es ist festzuhalten, dass die oberflächlichen Einzelnachweise (Pat.Gr.1) mit dem geringsten Anteil an Vorbehandlungen

assoziiert waren. Sowohl die tiefen Einzelnachweise (Pat.Gr.2), als auch die Doppelnachweise (Pat.Gr. 3a und 3b) zeigten höhere Anteile. Die Ergebnisse der Signifikanz-Prüfungen sind in Tabelle 10 angegeben.

**Tabelle 10: Signifikanzberechnung für die Antibiotika-Vortherapie bei Patienten mit *S. aureus*-Nachweis zwischen den Patientengruppen 1, 2 und 3**

Die Tabelle zeigt die errechneten p-Werte für die durchgeführten Vergleiche. Verglichen wurden Nachweise ausschließlich aus oberflächlichen (Pat.Gr. 1) und tiefen (Pat.Gr. 2) Kompartimenten, sowie für einzelne Patienten simultan geführte Nachweise aus beiden Kompartimenten (Pat.Gr. 3a bzw. 3b).

**fettgedruckt**, mit \* markierte p-Werte: signifikant, nach angewandter Bonferroni-Korrektur (adaptiertes Signifikanzniveau  $p=0,0125$ )

Patientengruppen getestet	1 – 2	1 – 3 (a)	2 – 3 (b)	3 (a) – 3 (b)
p-Wert	<b>p&lt;0,001*</b>			
	<b>p=0,001*</b>	<b>p&lt;0,001*</b>	p=1	p=0,057

### 3.2.8 Stationäre Vorbehandlung und Hinweise auf Nikotin- oder Alkoholabusus

Wie unter 2.6.5 (Seite 19) beschrieben sollten auch stationäre Vorbehandlungen innerhalb und außerhalb der UMR, sowie Hinweise auf Nikotin- oder Alkoholabusus miterhoben und ausgewertet werden. Im Laufe der Datenerhebung stellte sich jedoch heraus, dass die greifbaren Informationen hierüber inkonsistent waren. Informationen über Raucherstatus und Alkoholkonsum wurden in den Kliniken unterschiedlich abgefragt und dokumentiert. Teilweise fanden sich widersprüchliche Angaben dazu in einer Patientenakte. Informationen über eine stationäre Vorbehandlung hätten nur von der UMR erhoben werden können. Aufgrund der mutmaßlich vielen Verlegungen und Vorbehandlungen außerhalb der UMR wurden beide Variablen nicht ausgewertet.

### 3.3 Antibiotikaresistenzen

Für die Untersuchung der Resistenzen wurde zunächst die Situation bei allen eingeschlossenen *S. aureus*-Isolaten ausgewertet und dargestellt. Hierbei wurden sowohl die Resistenzraten

gegen die einzelnen Antibiotika, als auch die Antibiotikaresistenztypen und die Resistenzausprägungsgrade mit dargestellt.

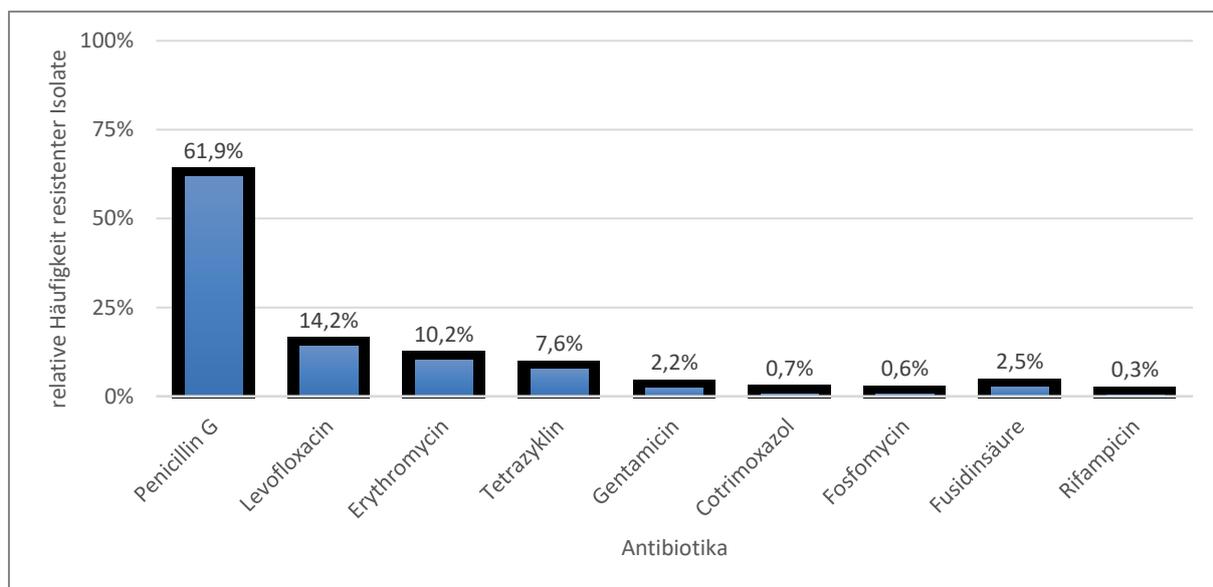
### 3.3.1 Antibiotika-Resistenzraten aller *S. aureus*-Isolate

In einem ersten Schritt erfolgte die Auswertung der Antibiotikaresistenzraten. Im diagnostischen Labor wurde aufgrund von unterschiedlichen Untersuchungsalgorithmen für verschiedene Materialien und klinische Begleitinformationen nicht jedes Isolat auf Resistenz gegenüber allen im Testpanel vorhandenen Antibiotika überprüft. Vielmehr unterschied sich das tatsächliche Muster getesteter Substanzen zum Teil erheblich. In Tabelle 11 ist daher neben den Resistenzraten für die einzelnen Substanzen stets die Anzahl der getesteten Isolate als jeweilige Grundgesamtheit angegeben.

**Tabelle 11: Darstellung der Antibiotikaresistenzraten aller ausgewerteten *S. aureus*-Isolate.**

Antibiotikum	Anzahl der jeweils getesteten Isolate (Grundgesamtheit)	Relative [absolute] Häufigkeit resistenter Isolate
Penicillin G	979	61,9 % [606]
Ampicillin	106	62,3 % [66]
Levofloxacin	980	14,2 % [139]
Norfloxacin	256	14,1 % [36]
Ciprofloxacin	257	14 % [36]
Moxifloxacin	979	12,2 % [119]
Erythromycin	980	10,2 % [100]
Clindamycin	980	9,7 % [95]
Quinupristin	256	0 % [0]
Gentamicin	979	2,2 % [22]
Tobramycin	844	2,6 % [22]
Tetracyclin	979	7,6 % [74]
Tigecyclin	722	0 % [0]
Cotrimoxazol	979	0,7 % [7]
Fosfomycin	978	0,6 % [6]
Fusidinsäure	974	2,5 % [24]
Rifampicin	979	0,3 % [3]

Die mit Abstand höchsten Resistenzraten waren in der Gruppe der Penicilline zu verzeichnen. Über 60 % der Isolate zeigten Resistenzen gegen Penicillin G bzw. Ampicillin. Höhere Resistenzraten waren zudem für die Gruppe der Fluorchinolone zu beobachten. Diese lagen zwischen 12,2 % beim Moxifloxacin und 14,1 % beim Norfloxacin. Von Null deutlich verschiedene Resistenzraten waren daneben nur noch bei Erythromycin (10,2 %), Clindamycin (9,7 %) und Tetracyclin (7,6 %) festzustellen. Für alle anderen Antibiotika lag die Resistenzrate unter 3 %. Von einigen hier nicht näher betrachteten Antibiotika abgesehen (detaillierte Antibiotikalistie siehe Anhang 10.1, S. 99), gab es zwei Antibiotika, die im Untersuchungszeitraum durchweg wirksam gegenüber den untersuchten MSSA-Stämmen waren. Abbildung 14 stellt die Wirksamkeits-Verhältnisse einiger ausgewählter Antibiotika grafisch dar.



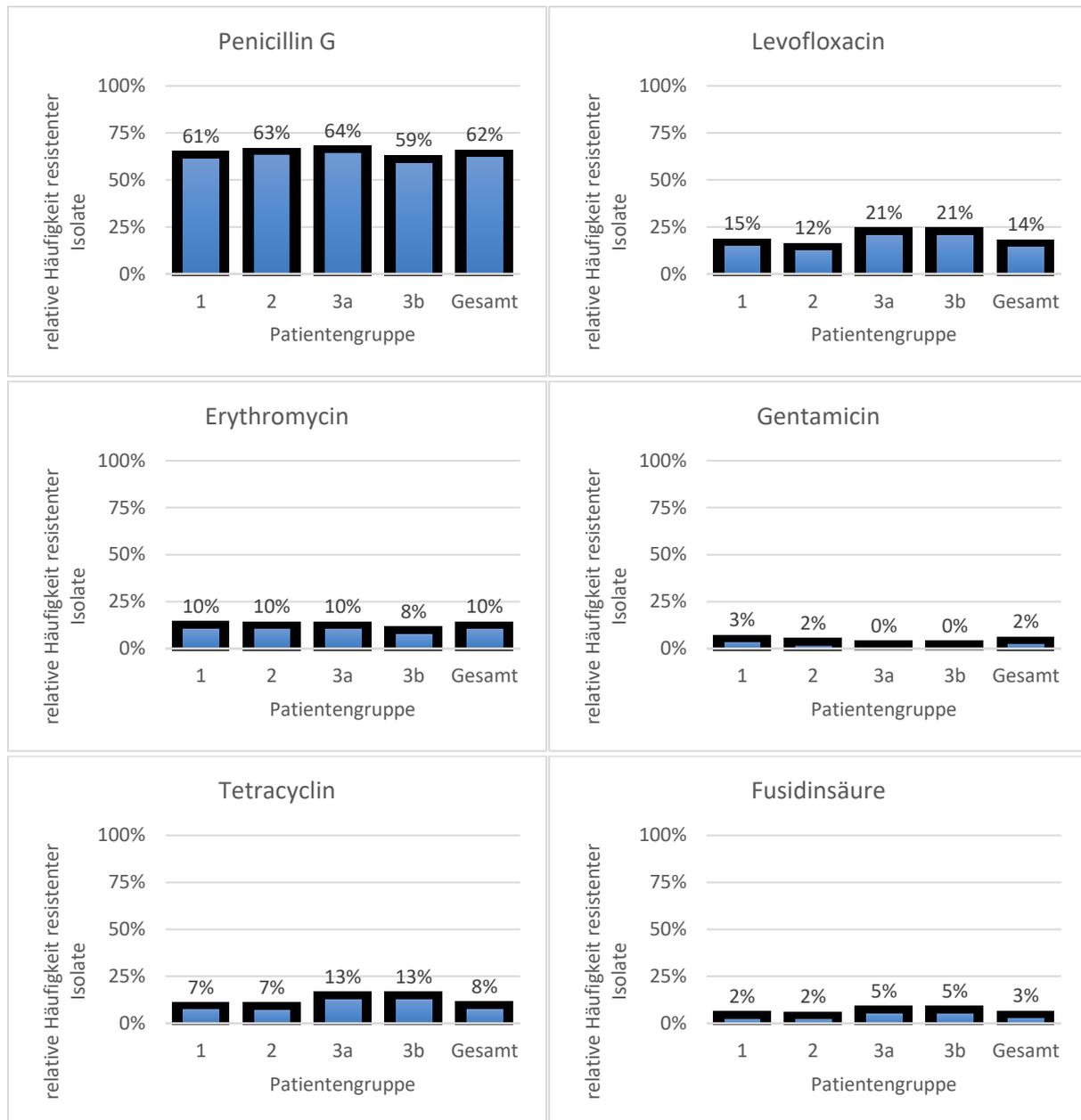
**Abbildung 14: Antibiotikaresistenzraten aller untersuchten *S. aureus*-Stämme gegen ausgewählte Antibiotika**

Es wurde von jeder ausgewerteten Antibiotika-Klasse exemplarisch ein Antibiotikum dargestellt.

### 3.3.2 Vergleich der Antibiotikaresistenzraten der *S. aureus*-Stämme von verschiedenen Patientengruppen

Anschließend erfolgte der Vergleich der Antibiotikaresistenzraten zwischen den *S. aureus*-Stämmen von den bezüglich des Isolierungsortes unterschiedlichen Patientengruppen. Für alle

oben aufgeführten Substanzen wurden diese Vergleiche angestellt, jedoch erfolgte die grafische Darstellung nur für Antibiotika mit einer Gesamtresistenzrate von über 2 % und wiederum exemplarisch für je ein Antibiotikum einer Antibiotikaklasse (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15: Vergleich der Antibiotikaresistenzraten zwischen den *S. aureus*-Stämmen von den verschiedenen Patientengruppen.**

Dargestellt ist exemplarisch die Resistenzrate für ein Antibiotikum pro untersuchter Antibiotikaklasse und nur für solche Substanzen für die die Resistenzrate der Gesamtheit aller *S. aureus*-Stämme über 2 % lag.

1 – Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 – Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3 (a) – Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

3 (b) – Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

Beim Vergleich der Antibiotikaresistenzraten zwischen den Isolaten aus den verschiedenen Patientengruppen waren kaum größere Unterschiede erkennbar. Zwischen den Isolaten der Patientengruppe 3a und 3b waren die Resistenzraten zu einem großen Teil identisch. Größere

Differenzen, wie sie beispielsweise für die Antibiotika Tetracyclin und Levofloxacin zwischen den Isolaten aus den Einzel- und Doppelnachweisen beobachtet werden konnten, haben vor dem Hintergrund der relativ geringen Patientenzahl in den Patientengruppen 3a und 3b eine eher eingeschränkte Aussagekraft. Bei der Gegenüberstellung der Daten der Patientengruppen 1 und 2 gab es sowohl einige Antibiotika mit gering höheren Resistenzraten in Patientengruppe 1 (z.B. Levofloxacin, Gentamicin), als auch welche mit gering höheren Resistenzraten in Patientengruppe 2 (z.B. Penicillin G).

Anschließend erfolgten Signifikanzberechnungen für jeden durchgeführten Vergleich und für jede getestete Substanz. Im Rahmen des multiplen Testens wurden die Überschreitungswahrscheinlichkeiten entsprechend der Bonferroni-Korrektur angepasst. Die detaillierten Ergebnisse der durchgeführten Berechnungen sind dem Anhang (siehe Anhang 10.7, S. 105) zu entnehmen.

Für keinen der Vergleiche stellten sich die beschriebenen Unterschiede als signifikant heraus.

### **3.3.3 Antibiotika-Resistenztypen aller *S. aureus*-Isolate**

Mit dem Ziel einen besseren Überblick über die Verteilung der Resistenzen in den einzelnen Antibiogrammen zu erhalten, wurden die *S. aureus*-Isolate in Antibiotikaresistenztypen eingeteilt (siehe 2.9.1, S. 25). In Tabelle 12 sind die angewandten Definitionen und die entsprechenden Häufigkeiten eingetragen.

**Tabelle 12: Verteilung der Antibiotika-Resistenztypen unter allen hier untersuchten *S. aureus*-Isolaten.**

In der Tabelle sind, neben den angewandten Definitionen für die Antibiotika-Resistenztypen, die relativen (h) und absoluten (n) Häufigkeiten dieser Typen angegeben.

**S**- Sensibilität für diese Antibiotikaklasse

**R**- Resistenz gegenüber dieser Antibiotikaklasse

**v**- variabel (**S** oder **R**, nur bei Typ 0)

**Penicilline**- Penicillin, Ampicillin; **Chinolone**- Levofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin; **MLSB**- Erythromycin, Clindamycin, Quinupristin; **Tetracycline**- Tetracyclin, Tigecyclin; **Fusidinsäure**;

**Aminoglycoside**- Tobramycin, Gentamicin

**Typ 0**- *S. aureus*-Isolate mit vollständigen Antibiogrammen, deren Muster jedoch seltener als 5 Mal vorkamen  
Antibiotika-Resistenztypen, die mit mehr als 20 Isolaten in die Auswertung eingingen, sind **fett** dargestellt.

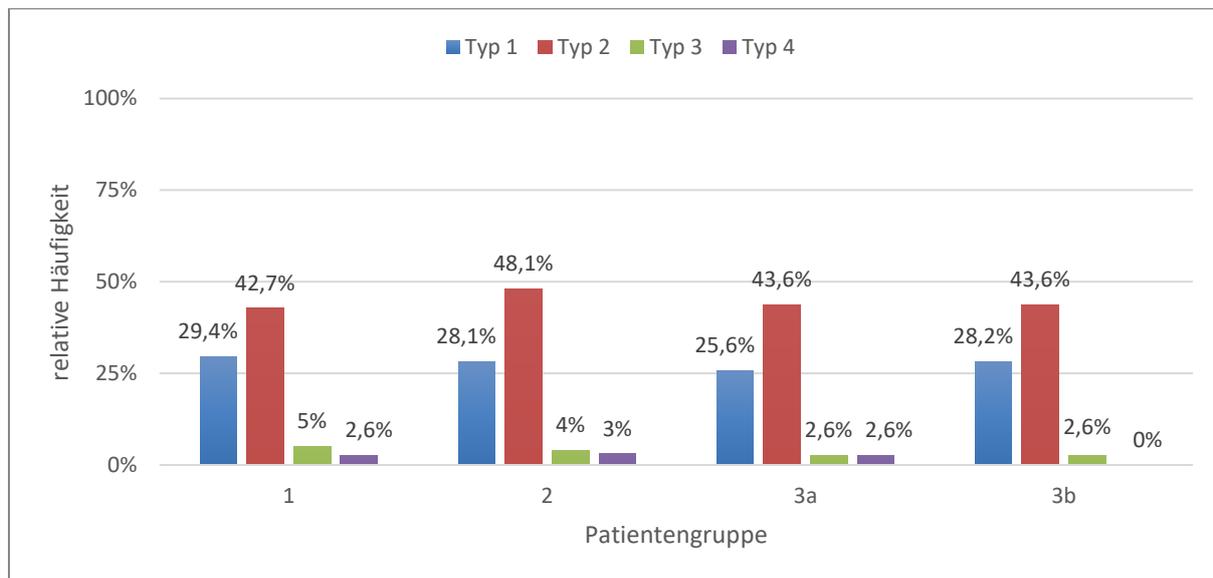
Typ	Penicilline	Chinolone	MLSB	Tetra- cycline	Fusidin- säure	Amino- glycoside	h [n]
1	S	S	S	S	S	S	28,7 % [281]
2	R	S	S	S	S	S	45 % [441]
3	R	R	S	S	S	S	4,4 % [43]
4	R	S	R	S	S	S	2,7 % [26]
5	R	S	S	R	S	S	1,9 % [19]
6	R	S	S	S	R	S	0,8 % [8]
7	R	R	R	S	S	S	1,6 % [16]
8	R	R	S	R	S	S	1,8 % [18]
9	S	R	S	S	S	S	1,9 % [19]
10	S	S	R	S	S	S	1,9 % [19]
11	S	S	S	R	S	S	1 % [10]
12	S	R	R	S	S	S	1,2 % [12]
13	S	R	S	R	S	S	0,6 % [6]
14	R	R	S	S	S	R	0,5 % [5]
0	v	v	v	v	v	v	5,8 % [57]
Gesamt							100 % [980]

Die gemeinsam unter Typ x erfassten *S. aureus*-Isolate mit nicht vollständig auswertbaren Antibiogrammen, umfassten 5,8% (n=60) aller Isolate. Da diese nicht ausgewertet wurden, beträgt die Gesamtheit der für die Antibiotika-Resistenztypen ausgewerteten Isolate=980.

Die Resistenztypen 1 und 2 waren mit Abstand die häufigsten Typen. Beide zusammen umfassten bereits 73,7 % aller Isolate. Die im *S. aureus* Stammkollektiv seltener vorkommenden Muster (n<5), die gemeinsam unter dem Typ 0 zusammengefasst wurden, nahmen mit 5,8 % den dritten Rang ein.

### 3.3.4 Vergleich der Antibiotika-Resistenztypen zwischen den Patientengruppen

Detaillierter betrachtet wurden im Folgenden nur die häufigsten vier Antibiotika-Resistenztypen (Typen 1,2,3 und 4), die mit jeweils mehr als 2 % Anteil in die Auswertung eingingen. Gemeinsam summieren diese zu 80,7 % der *S. aureus*-Isolate auf. Abbildung 16 zeigt die Verteilung dieser häufigsten Resistenztypen zwischen den Patientengruppen.



**Abbildung 16: Verteilung der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen unter den *S. aureus*-Isolaten auf die bzgl. ihres *S. aureus*-Nachweises verschiedenen Patientengruppen.**

Die Abbildung zeigt die relativen Häufigkeiten der vier häufigsten Resistenztypen unter den *S. aureus*-Isolaten, verglichen zwischen den Patientengruppen, aus denen sie stammten.

1 - Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 - Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3a - Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

3b - Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

Definition Antibiotika-Resistenztypen siehe 2.9.1 (Seite 25)

Die relativen Anteile der Resistenztypen in den Patientengruppen waren ähnlich. Diesen Eindruck bestätigte auch die durchgeführte Signifikanzberechnung, die keine signifikanten Unterschiede nachweisen konnte (Ergebnisse Signifikanzberechnungen siehe Anhang 10.7, S. 105).

### 3.3.5 Resistenz-Ausprägungsgrade aller *S. aureus*-Isolate

Neben der Einteilung der *S. aureus*-Isolate in Antibiotika-Resistenztypen erfolgte auch eine Einteilung dieser Stämme in für diese Arbeit definierte Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade (siehe 2.9.2, S. 27). Die Ergebnisse der entsprechenden Auswertung sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Häufigkeiten der hier definierten Resistenz-Ausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate dieser Studie**

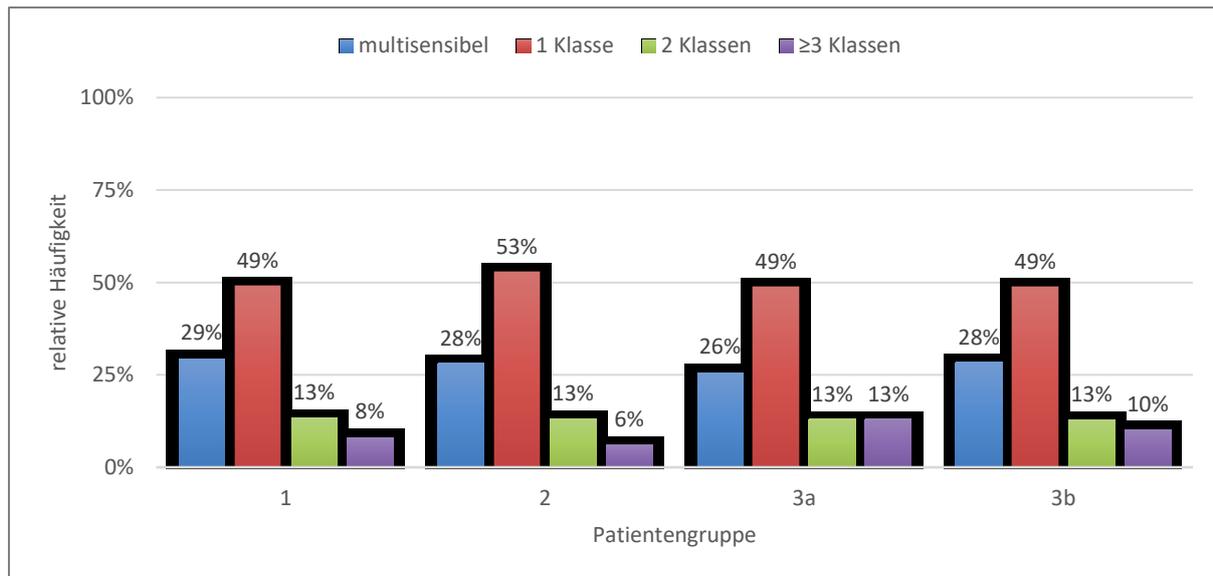
In der Tabelle sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der Antibiotikaresistenz-Ausprägungsgrade eingetragen. Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

Resistenzen gegen Antibiotika(klassen)	Resistenz-Ausprägungsgrad	Relative [absolute] Häufigkeit
Multisensibel	0	28,7 % [281]
1 Klasse	1	50,6 % [496]
2 Klassen	2	13,2 % [129]
≥3 Klassen	3	7,6 % [74]
Gesamt		100 % [980]

Die seltenen Resistenzmuster, die unter Antibiotika-Resistenztyp 0 erfasst wurden, konnten sämtlich auf die Resistenz-Ausprägungsgrade aufgeteilt werden. Der mit Abstand am häufigsten vorkommende Resistenz-Ausprägungsgrad 1 umfasste mit 50,6 % über die Hälfte der betrachteten *S. aureus*-Isolate.

### 3.3.6 Vergleich der Resistenz-Ausprägungsgrade zwischen den Patientengruppen

Im Folgenden werden die Resistenz-Ausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate zwischen den Patientengruppen, aus denen die Isolate stammten, verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 grafisch dargestellt.



**Abbildung 17: Verteilung der *S. aureus*-Isolate entsprechend ihrer hier definierten Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade und in Relation auf die Patientengruppen, aus denen die Isolate stammen**

Dargestellt werden die relativen Häufigkeiten. Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

1 - Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 - Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3a - Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

3b - Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

Analog zur Einteilung der Isolate nach Antibiotika-Resistenztypen und dem Bezug zu den verschiedenen Patientengruppen waren auch hier keine relevanten Unterschiede in den relativen Anteilen der Resistenz-Ausprägungsgrade unter den Patientengruppen erkennbar. Dies zeigten auch die Ergebnisse der statistischen Tests, die keine signifikanten Unterschiede nachweisen konnten (Ergebnisse Signifikanzberechnungen siehe Anhang 10.7, S. 105).

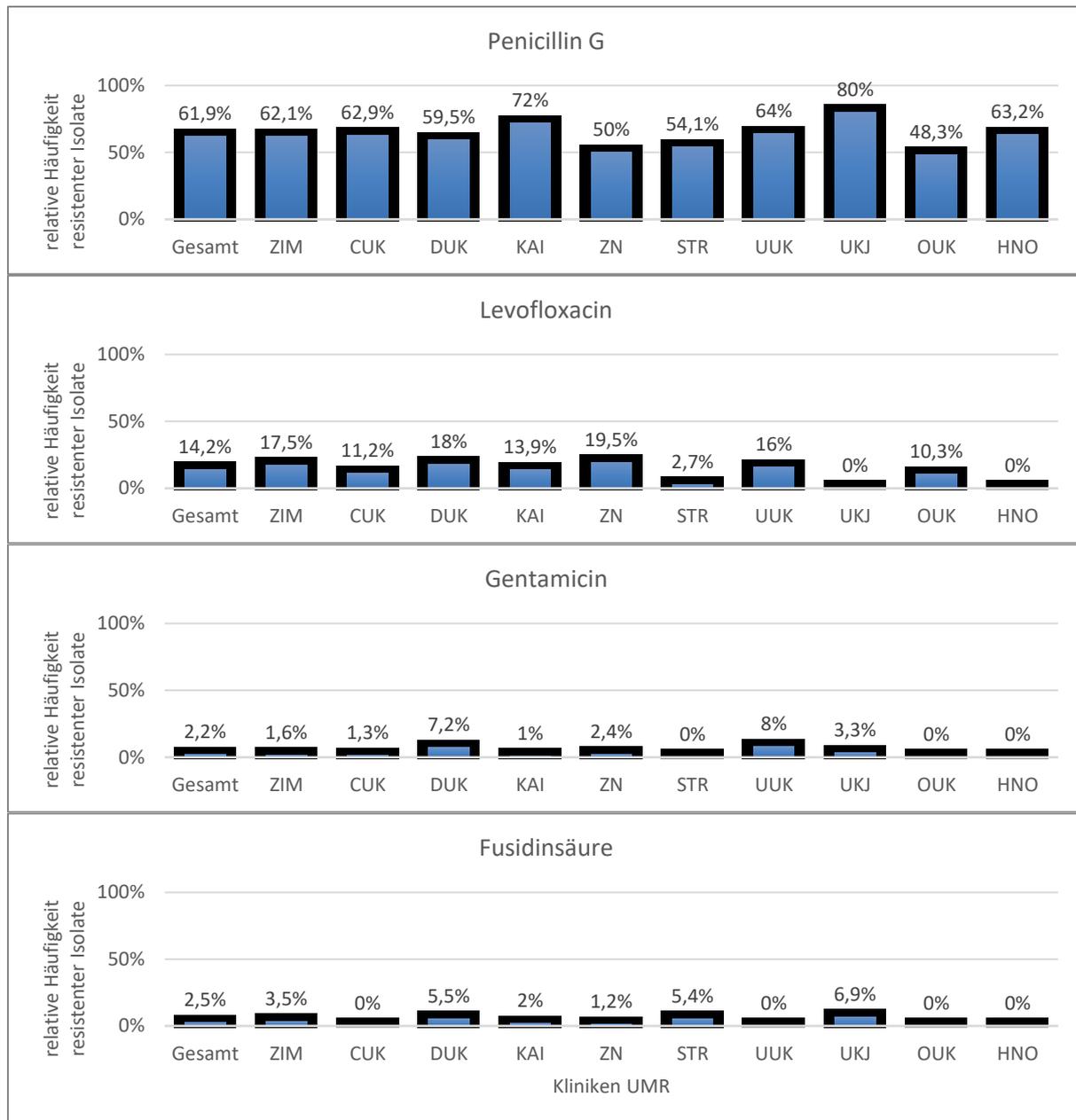
### 3.4 Potentielle Einflüsse auf die Antibiotikaresistenzen

Im Folgenden sollte für einige der in Kapitel 3.2 dargestellten fall- und patientenbezogenen Variablen ein möglicher Zusammenhang mit der Ausprägung der Antibiotikaresistenzen überprüft werden. Für die Berechnungen wurde eine Grundgesamtheit von n=1.040 Fällen verwendet.

### 3.4.1 Resistenzlage der aus verschiedenen Bereichen der UMR isolierten *S. aureus*-Stämme

Zunächst erfolgte der Vergleich der Antibiotika-Resistenzraten von aus verschiedenen Kliniken der UMR isolierten *S. aureus*-Stämme. Es war keine Klinik auszumachen, in der durchgehend überdurchschnittlich hohe oder niedrige Resistenzraten zu detektieren waren. Tendenzen waren jedoch durchaus erkennbar. Konkret waren höhere Resistenzraten bei *S. aureus* aus Proben der Urologischen Klinik, der Klinik für Dermatologie und Venerologie und dem Zentrum für Innere Medizin und niedrigere Resistenzraten für Isolate aus Materialien der Klinik für Strahlentherapie, der Orthopädischen Klinik und der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde zu finden. Für die Isolate aus einigen Kliniken, insbesondere bei der Orthopädischen Klinik und der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, wurden wiederum nur für einige Antibiotika Resistenzraten von 0% errechnet. Zu beachten waren hierbei die vergleichsweise geringen Fallzahlen, mit denen diese Kliniken in die Auswertung eingingen.

Bei der statistischen Prüfung der Resistenzraten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen allen Kliniken zu detektieren. Dabei konnten für folgende Antibiotika Signifikanzen festgestellt werden: Penicillin G ( $p=0,047$ ), Levofloxacin ( $p=0,016$ ), Moxifloxacin ( $p=0,003$ ), Gentamicin ( $p=0,015$ ), Tobramycin ( $p=0,003$ ) und Fusidinsäure ( $p=0,042$ ). In Abbildung 18 sind die Resistenzraten ausgewählter Antibiotika für die einzelnen Kliniken der UMR dargestellt.



**Abbildung 18: Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate sortiert nach einzelnen UMR-Kliniken der UMR aus denen die Isolate stammen**

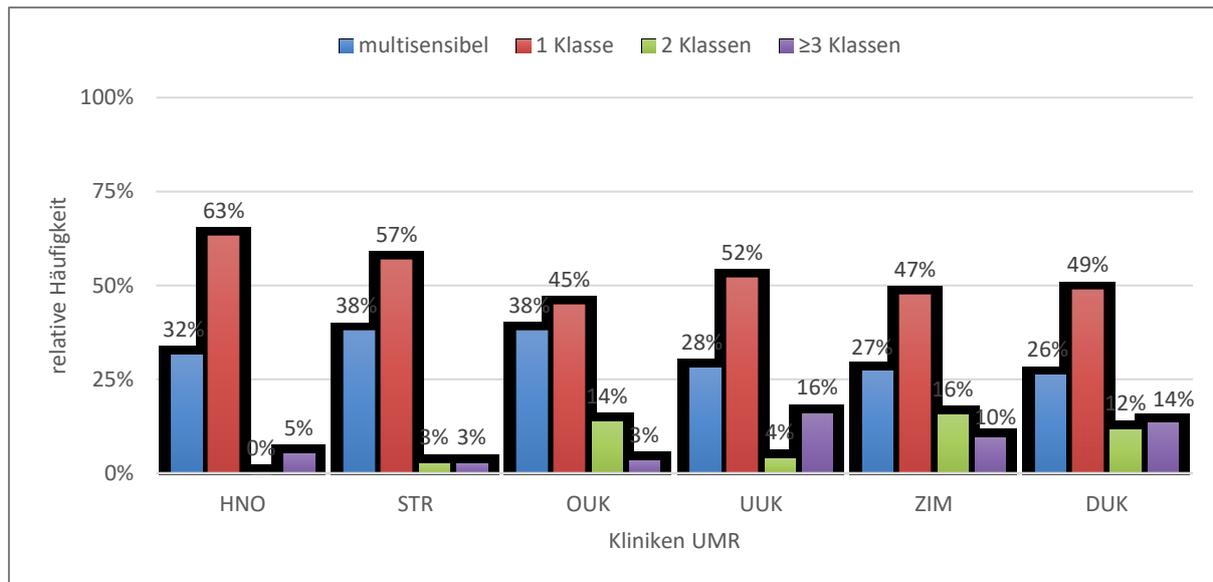
Dargestellt sind lediglich ausgewählte Antibiotika mit signifikanten p-Werten im Chi-Quadrat-Test.

**ZIM** – Zentrum für Innere Medizin **CUK** – Chirurgische Kliniken **DUK** – Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie **KAI** – Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie **ZN** – Klinik und Poliklinik für Neurologie **STR** – Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie **UUK** – Urologische Klinik und Poliklinik **UKJ** – Kinder- und Jugendklinik **OUK** – Orthopädische Klinik und Poliklinik **HNO** – Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Für den Vergleich der Antibiotika-Resistenztypen der *S. aureus*-Isolate wurden wie in Kapitel 3.3.4 nur die vier häufigsten Muster (Typen 1, 2, 3 und 4) betrachtet. Auffallend war, dass die Isolate der Typen 1 (polysensibel) und 2 (nur Resistenz gegen Penicilline) in allen, dagegen die

Isolate der Typen 3 (Resistenz gegen Penicillin und Chinolone) und 4 (Resistenz gegen Penicillin und MLSB) nur in bestimmten Kliniken vorkamen. Zu beachten ist hier, dass die Isolate der Typen 3 und 4 jedoch mit 4,1 % und 2,5 % aber insgesamt wesentlich seltener vorkamen als die Isolate der Typen 1 und 2 (27 % und 42,4 %). Zudem waren in neun von zehn Kliniken Isolate vom Typ 2 am häufigsten. Die Klinik für Neurologie bildete hier eine Ausnahme, mit Isolaten vom Typ 1 als häufigste Vertreter. Darüber hinaus waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Kliniken festzustellen. Auch die statistische Prüfung konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen ( $p=0,111$ ).

Auch beim Vergleich der Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Herkunftskliniken zu erkennen. Abbildung 19 zeigt die Verhältnisse exemplarisch für einige Kliniken. Auf der linken Seite (STR, OUK, HNO) sind drei Kliniken dargestellt, aus denen ein vergleichsweise höherer Anteil an multisensiblen und gegenüber einer Antibiotikaklasse resistenten Isolaten und ein vergleichsweise niedrigerer Anteil an gegen zwei bzw. drei oder mehr Antibiotika(klassen) resistenten Isolaten stammte. Bei den drei Kliniken auf der rechten Seite (ZIM, DUK, UUK) verhält es sich umgekehrt. Mit einem errechneten p-Wert von  $p=0,192$  konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.



**Abbildung 19: *S. aureus*-Isolate sortiert entsprechend ihrer Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade und den Herkunftskliniken**

Die Abbildung zeigt die relative Zuordnung von *S. aureus*-Isolaten entsprechend ihrer Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade und ausgewählten Herkunftskliniken. Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

**HNO** – Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie **STR** – Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie **OUK** – Orthopädische Klinik und Poliklinik **UUK** – Urologische Klinik und Poliklinik **ZIM** – Zentrum für Innere Medizin **DUK** – Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

### 3.4.2 Resistenzlage der *S. aureus*-Isolate – Vergleich nach den Geschlechtern der Herkunftspatienten

Im nächsten Schritt sollte das Geschlecht als möglicher Einflussfaktor auf die Ausprägung der Antibiotikaresistenz der *S. aureus*-Isolate untersucht werden. Auch hier erfolgte zunächst die Betrachtung der Resistenzraten der Isolate für einzelne Antibiotika.

Für die 17 näher untersuchten Antibiotika wiesen die Isolate für sieben identische Resistenzraten unabhängig vom Geschlecht des Herkunftspatienten auf, für zwei waren die Resistenzraten der Isolate bei männlichen Herkunftspatienten und für acht Antibiotika entsprechend die Resistenzraten bei weiblichen Herkunftspatienten höher. Die Unterschiede fielen unterschiedlich deutlich aus. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nur für Erythromycin ( $p=0,05$ )(siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14: Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate im Vergleich zwischen den Geschlechtern der Patienten, aus denen die Isolate stammen.**

fettgedruckt, mit \* markierte p-Werte: signifikant

Antibiotikum	Gesamt	Männlich	Weiblich	p-Wert
Penicillin G	61,9 %	61,9 %	61,9 %	p=1
Ampicillin	62,3 %	57,7 %	71,4 %	p=0,205
Levofloxacin	14,2 %	13,6 %	15,2 %	p=0,507
Norfloxacin	14,1 %	14 %	14,1 %	p=1
Ciprofloxacin	14 %	14 %	14 %	p=1
Moxifloxacin	12,2 %	12,2 %	12,2 %	p=1
<b>Erythromycin</b>	<b>10,2 %</b>	<b>8,7 %</b>	<b>12,7 %</b>	<b>p=0,05*</b>
Clindamycin	9,7 %	8,4 %	11,9 %	p=0,093
Quinupristin	0 %	0 %	0 %	-
Gentamicin	2,2 %	1,9 %	2,8 %	p=0,503
Tobramycin	2,6 %	2,3 %	3,2 %	p=0,502
Tetracyclin	7,6 %	8,8 %	5,5 %	p=0,079
Tigecyclin	0 %	0 %	0 %	-
Cotrimoxazol	0,7 %	0,8 %	0,6 %	p=1
Fosfomycin	0,6 %	0,6 %	0,6 %	p=1
Fusidinsäure	2,5 %	2,3 %	2,8 %	p=0,671
Rifampicin	0,3 %	0,3 %	0,3 %	p=1

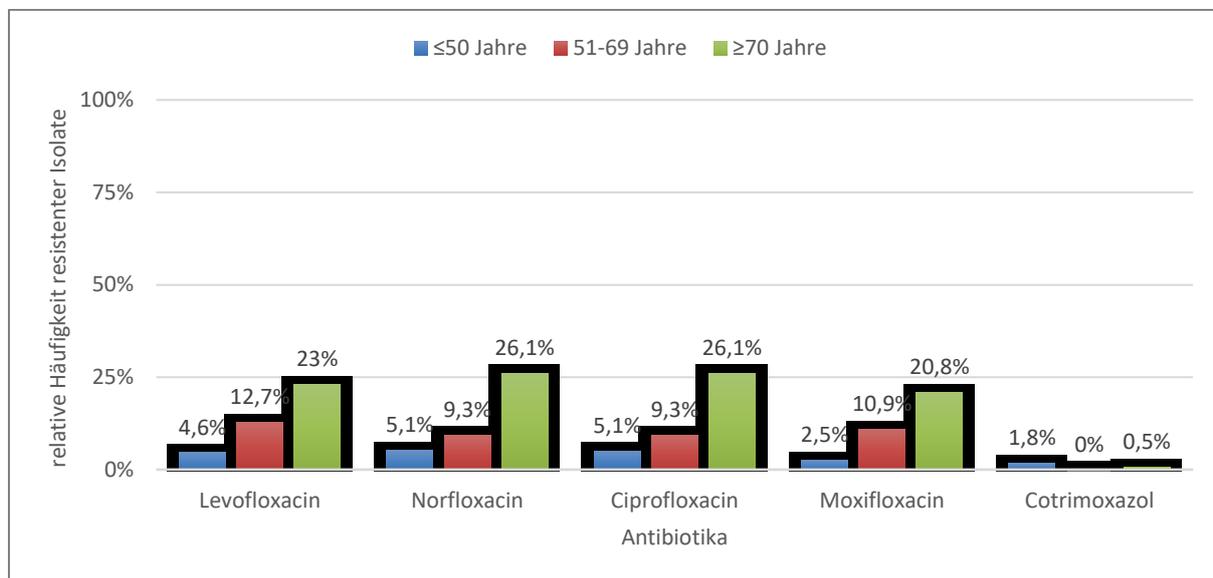
Dagegen konnten weder bei der Betrachtung der Antibiotika-Resistenztypen (Typen 1, 2, 3 und 4) noch bei der Betrachtung der Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate relevante Unterschiede zwischen der Herkunft aus Patienten der beiden Geschlechter gesehen werden. Auch die statistische Prüfung zeigte keine signifikanten Unterschiede (Resistenztypen  $p=0,394$ , Resistenzausprägungsgrade  $p=0,513$ ).

### 3.4.3 Resistenzsituation der *S. aureus*-Isolate – Vergleich nach dem Alter der Herkunftspatienten

Für die Analyse der Resistenzlage in Abhängigkeit vom Alter wurden drei Altersgruppen aus etwa gleichen Patientenzahlen gebildet:

- ≤50 Jahre (n=304)
- 51-69 Jahre (n=345)
- ≥70 Jahre (n=391)

Bei der Betrachtung der Antibiotika-Resistenzraten der Isolate war für einige Antibiotika eine Korrelation zwischen den Resistenzraten und dem Alter der Herkunftspatienten erkennbar. Für fünf der untersuchten Antibiotika wurden signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen mittels Chi-Quadrat-Test nachgewiesen, wobei vier dieser Antibiotika zur Antibiotikaklasse der Fluorchinolone gehören (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20: Antibiotikaresistenzraten der *S. aureus*-Isolate sortiert nach dem Alter der Herkunftspatienten**

Die Abbildung zeigt die Antibiotikaresistenzraten der *S. aureus*-Isolate für fünf verschiedene Antibiotika, sortiert nach dem Alter der Patienten, aus denen die Isolate stammen. Für diese fünf Antibiotika konnten signifikante Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test zwischen den Altersgruppen nachgewiesen werden.

Levofloxacin –  $p < 0,001$ , Norfloxacin –  $p < 0,001$ , Ciprofloxacin –  $p < 0,001$ , Moxifloxacin –  $p < 0,001$ , Cotrimoxazol –  $p = 0,032$

Die Auswertung der Frequenz der Antibiotika-Resistenztypen der *S. aureus*-Isolate zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen der Herkunftspatienten ( $p < 0,001$ ). In Tabelle 15 sind zum besseren Verständnis nochmals die verwendeten Definitionen der Resistenztypen angegeben. Abbildung 21 zeigt die Verteilung dieser zwischen den Altersgruppen.

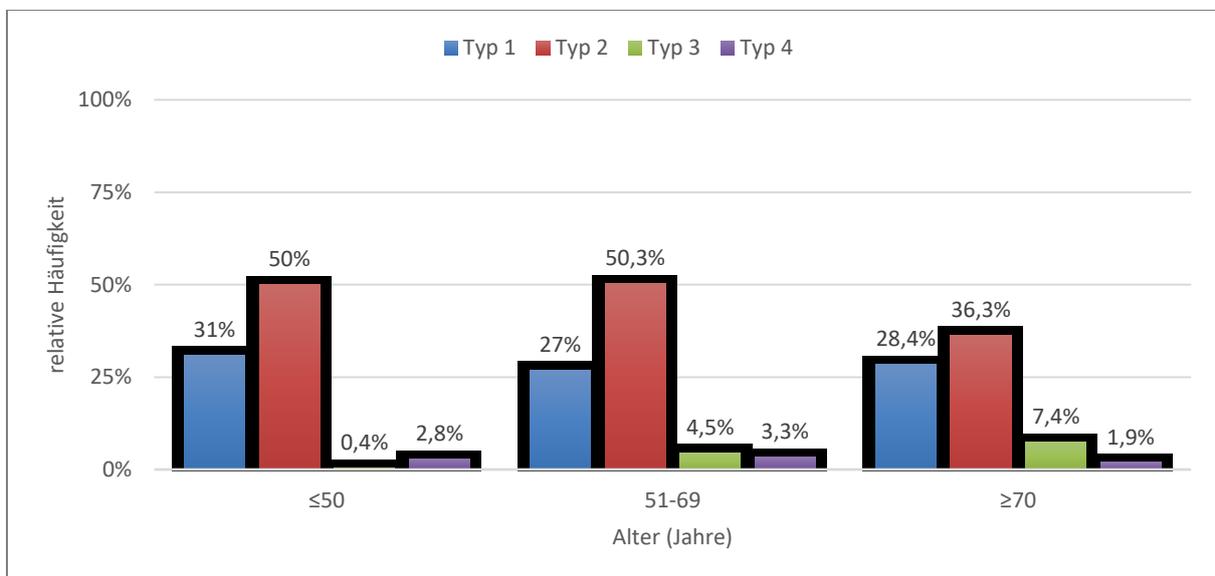
**Tabelle 15: Definition der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen der hier untersuchten *S. aureus*-Isolate.**

S- Sensibilität für diese Antibiotikaklasse

R- Resistenz gegenüber dieser Antibiotikaklasse

**Penicilline**- Penicillin, Ampicillin; **Chinolone**- Levofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin; **MLS**B- Erythromycin, Clindamycin, Quinupristin; **Tetracycline**- Tetracyclin, Tigecyclin; **Fusidinsäure**; **Aminoglycoside**- Tobramycin, Gentamicin

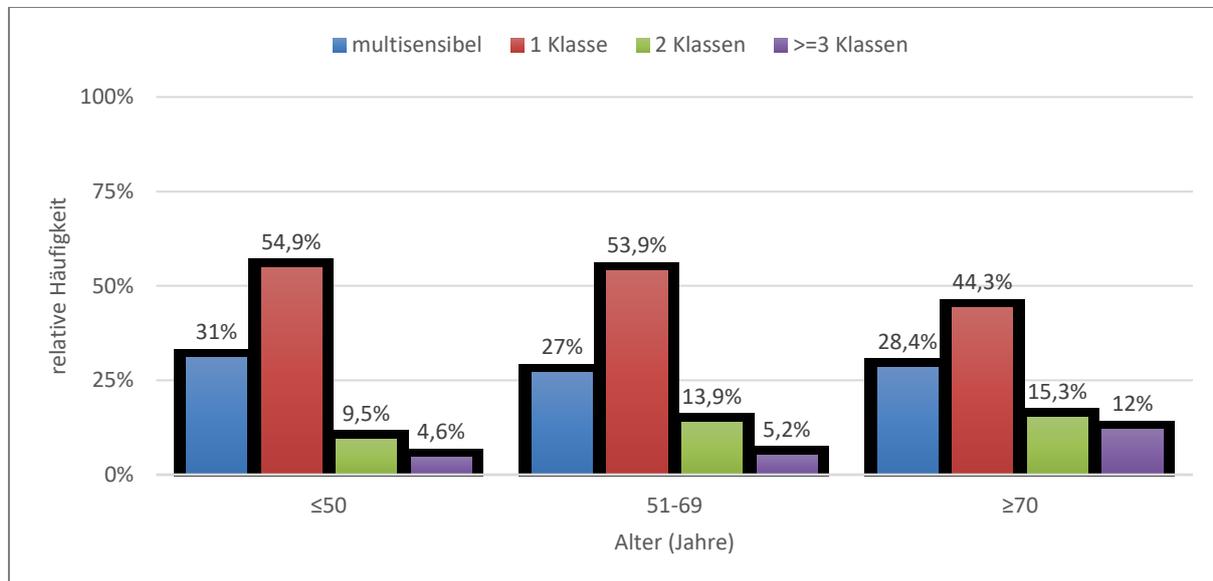
Typ	Penicilline	Chinolone	MLSB	Tetra- cycline	Fusidin- säure	Amino- glycoside
1	S	S	S	S	S	S
2	R	S	S	S	S	S
3	R	R	S	S	S	S
4	R	S	R	S	S	S

**Abbildung 21: Darstellung der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen der *S. aureus*-Isolate in Abhängigkeit zu den definierten Altersgruppen der Patienten, aus denen die Isolate stammten.**

Über alle Altersgruppen hinweg wurden Isolate mit dem Resistenztyp 1 und 2 am häufigsten beobachtet.

Unterschiedliche Häufigkeiten zwischen den Altersgruppen waren insbesondere für Isolate der Resistenztypen 2 und 3 nachweisbar, wobei Typ 2 am häufigsten in der mittleren Altersgruppe (51-69 Jahre) und Typ 3 am häufigsten in der Gruppe hohen Alters ( $\geq 70$  Jahre) vorkamen. Zusammen mit Ergebnissen der Analyse der Resistenzausprägungsgrade der Isolate (siehe Abbildung 22) bedeutet dies, dass mit zunehmenden Alter der Patienten auch der Umfang der Antibiotikaresistenzen der *S. aureus*-Stämme zunimmt. Die Nachweishäufigkeit von Isolaten mit geringerer Resistenzausprägung, insbesondere solche mit Resistenzen gegenüber nur einer

Antibiotikaklasse, nimmt hingegen mit steigendem Alter ab. Die beschriebenen Unterschiede waren mit  $p=0,016$  signifikant.



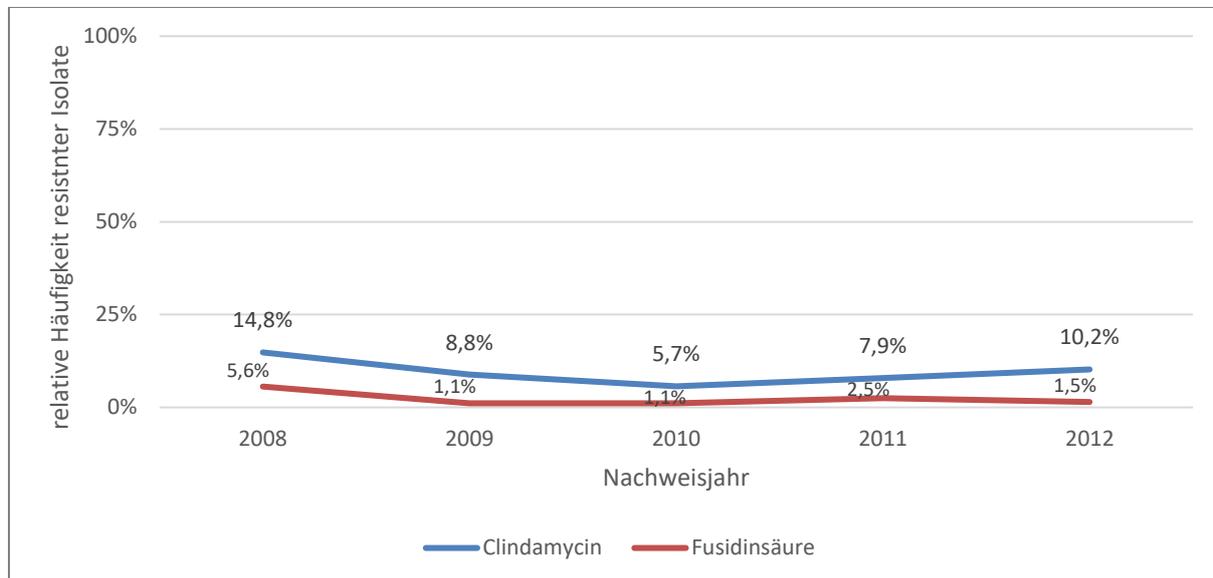
**Abbildung 22: Darstellung der Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, aus denen diese stammten.**

Die Abbildung zeigt eine Zunahme der Antibiotika-Resistenz der *S. aureus*-Isolate mit zunehmendem Alter. Insbesondere bei Patienten jenseits der 70 Jahre wurden *S. aureus*-Isolate mit Resistenzen gegenüber 3 und mehr Antibiotika(klassen) detektiert. Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

### 3.4.4 Resistenzentwicklung der *S. aureus*-Isolate im Untersuchungszeitraum

Die vorliegende Studie enthält *S. aureus*-Stämme, die in einem Zeitraum von 5 Jahren isoliert wurden. Innerhalb eines solchen Zeitraums sind sehr wohl Resistenzentwicklungen in der lokalen *S. aureus* Population im Sinne von Häufungen bestimmter Stämme mit definierten Resistenzmustern möglich, sei es, dass diese Muster durch genetische Entwicklungen der residenten *S. aureus* Population oder durch Zustrom neuer *S. aureus* Vertreter auf externen Patienten oder durch Wanderungseffekte unterschiedlich kolonisierter Menschen in der Umgebung des Krankenhauses zustande kommen. Folgend wurde die Entwicklung der Resistenzen der über die Zeit isolierten *S. aureus*-Stämme untersucht. Bei der Betrachtung von deren Resistenzraten waren lediglich moderate Schwankungen über die Jahre zu erkennen. So waren im Jahr 2008 Isolate mit tendenziell höheren Resistenzraten zu verzeichnen, während die in den Jahren 2010 und 2011 isolierten Stämme eher niedrige Raten aufwiesen. Signifikante

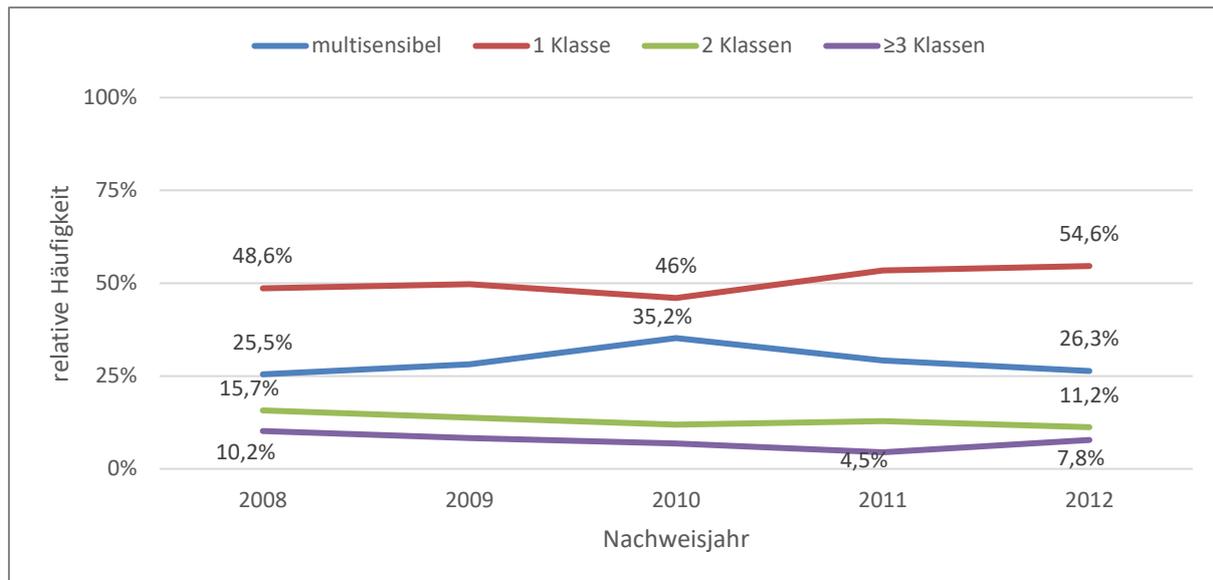
temporale Dynamiken konnten jedoch nur für die Resistenzen gegen Clindamycin ( $p=0,031$ ) und Fusidinsäure ( $p=0,015$ ) gezeigt werden (siehe Abbildung 23).



**Abbildung 23: Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate für Clindamycin und Fusidinsäure im Untersuchungszeitraum 2008 bis 2012**

Die Abbildung zeigt den temporalen Verlauf der Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate gegenüber Clindamycin und Fusidinsäure. Insbesondere 2010 waren deutlich weniger Isolate mit einer Resistenz gegenüber beiden Antibiotika zu detektieren als in den Jahren zuvor bzw. danach.

Nachfolgend werden wiederum die vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen und die Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate betrachtet. Beide Analysen zeigten keine signifikanten Veränderungen innerhalb des Untersuchungszeitraumes.



**Abbildung 24: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate nach deren Nachweisjahr**

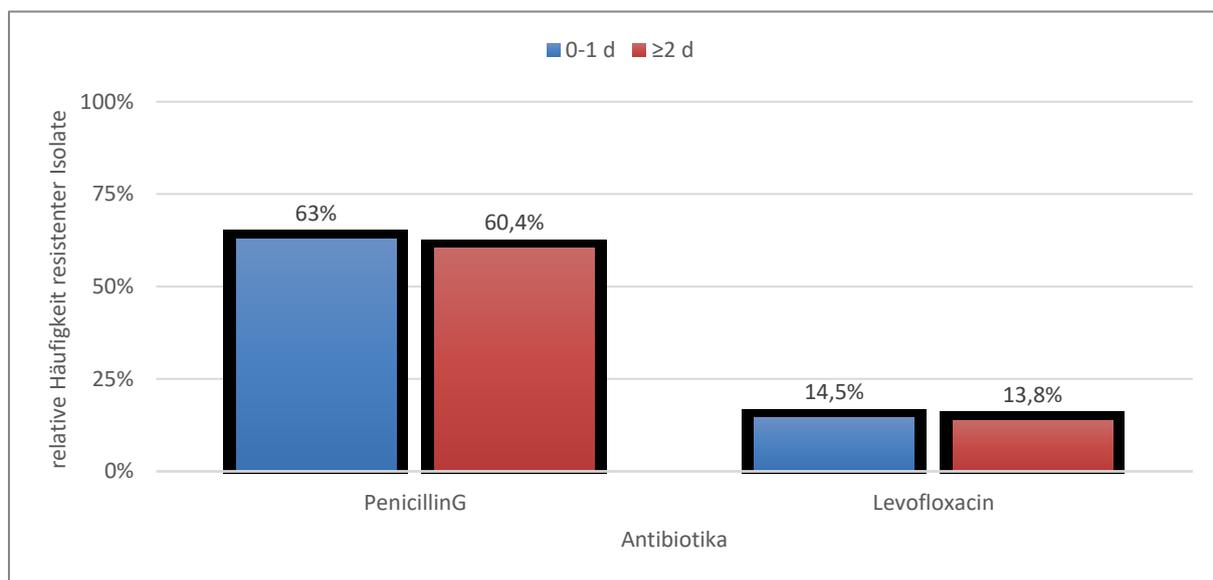
Die Abbildung zeigt den temporalen Verlauf der Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate. Mit dem Wert der Rate beschriftet ist für jede Kurve das erste und letzte Jahr des Untersuchungszeitraums und dazu, falls abweichend, im jeweiligen Jahr die höchste und niedrigste relative Häufigkeit. Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

Obwohl keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen wurden, bestätigt Abbildung 24 den oben beschriebenen Eindruck mit den *S. aureus*-Isolaten im Jahr 2008 tendenziell stärker ausgeprägten Resistenzen im Vergleich zu den Werten der Jahre 2010 und 2011.

### 3.4.5 Stationäre Behandlungstage der Patienten bis zum Zeitpunkt der zum *S. aureus*-Nachweis führenden Probenentnahme

Nachfolgend wird der Zusammenhang zwischen den stationären Behandlungstagen der Patienten, die bis zur Probenentnahme für den *S. aureus*-Nachweis vergingen und der Resistenzsituation der entsprechenden *S. aureus*-Isolate überprüft. Die Fälle wurden hierfür zwei Gruppen zugeteilt. Zum einen die Fälle, in denen die Probenentnahme am Aufnahmetag oder einen Tag später stattfand (0-1 d, nachfolgend frühe Nachweisgruppe, n=606) und zum anderen die Fälle, in denen die Probenentnahme 2 oder mehr Tage nach Aufnahme stattfand ( $\geq 2$  d, nachfolgend späte Nachweisgruppe, n=434).

Bei der Auswertung der Antibiotika-Resistenzraten der Isolate aus diesen beiden Gruppen fällt auf, dass für den Großteil, d.h. für 12 von 17 untersuchten Antibiotika, der Isolate der frühen Nachweisgruppe höhere Resistenzraten als in denen der späten Nachweisgruppe detektiert wurden. Diese Resistenzunterschiede sind jedoch für die einzelnen Antibiotika verschieden stark ausgeprägt. In der statistischen Prüfung wurde für keine dieser Antibiotikaresistenzunterschiede eine Signifikanz nachgewiesen. In Abbildung 25 ist der angestellte Vergleich exemplarisch für zwei Antibiotika grafisch dargestellt.



**Abbildung 25: Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate in Abhängigkeit der stationären Behandlungstage der Patienten bis zum *S. aureus*-Nachweis führenden Probenentnahme.**

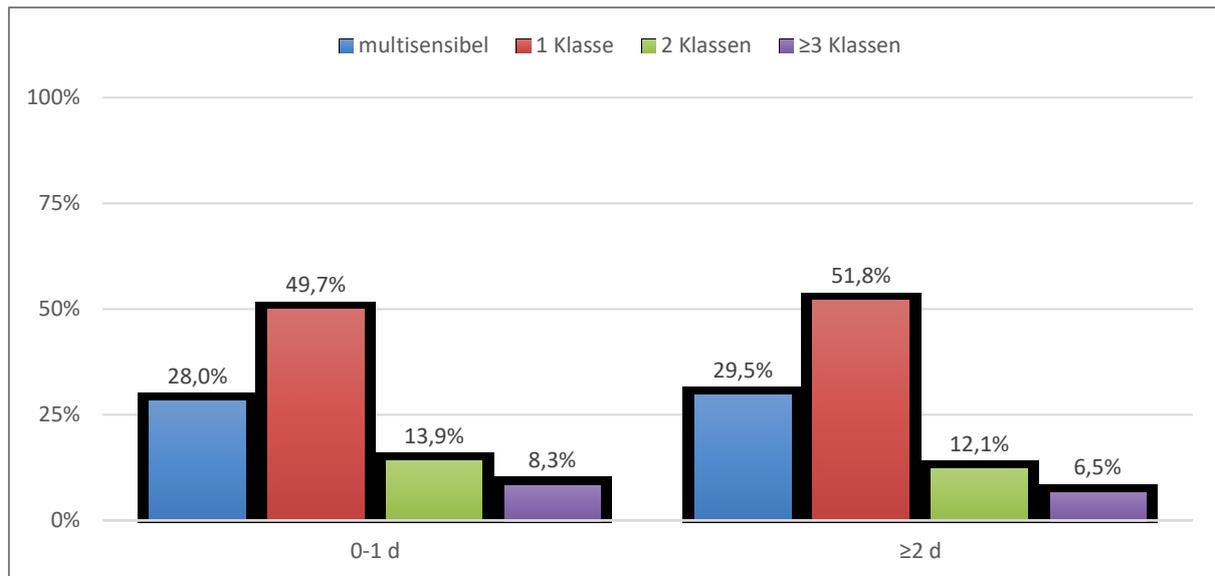
0-1 d – Probenentnahme am Aufnahmetag oder einen Tag später

≥2 d – Probenentnahme zwei oder mehr Tage nach Aufnahme

Die Antibiotika-Resistenzraten der *S. aureus*-Isolate werden exemplarisch für zwei Antibiotika dargestellt. Weder für Penicillin G ( $p=0,425$ ) noch für Levofloxacin ( $p=0,782$ ) sind die Unterschiede signifikant.

Bei der Betrachtung der häufigsten vier Antibiotika-Resistenztypen (Typen 1,2,3 und 4) konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden gebildeten Nachweisgruppen festgestellt werden. Dies bestätigte auch die Signifikanzberechnung, die mit  $p=0,975$  keine signifikanten Unterschiede anzeigt.

Ähnlich stellte sich die Situation bei den Resistenzausprägungsgraden der *S. aureus*-Isolate dar. Auch hier konnten mit  $p=0,264$  keine Signifikanzen gezeigt werden. (siehe Abbildung 26).



**Abbildung 26: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate sortiert nach dem Zeitpunkt der zum *S. aureus*-Nachweis führenden Probennahme**

0-1 d – Probenentnahme am Aufnahmetag oder einen Tag später

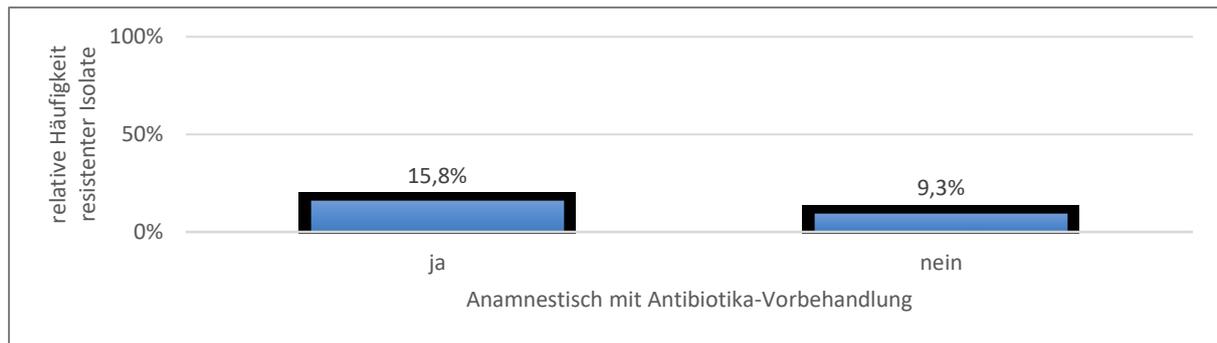
≥2 d – Probenentnahme zwei oder mehr Tage nach Aufnahme

Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

### 3.4.6 Untersuchung des Einflusses einer Vorbehandlung mit Antibiotika auf die Resistenzsituation von *S. aureus*

Eine Antibiotikatherapie kann innerhalb einer bezüglich der Antibiotikaresistenzen heterogenen *S. aureus* Population auf die resistenteren Varianten selektionieren. Das gleiche gilt für spontan unter der Therapie entstehende resistenterere *S. aureus*-Stämme. Insofern ist eine gesonderte Betrachtung einer möglichen Assoziation zwischen einer Vortherapie der Patienten und dem Vorliegen höherer Resistenzraten indiziert.

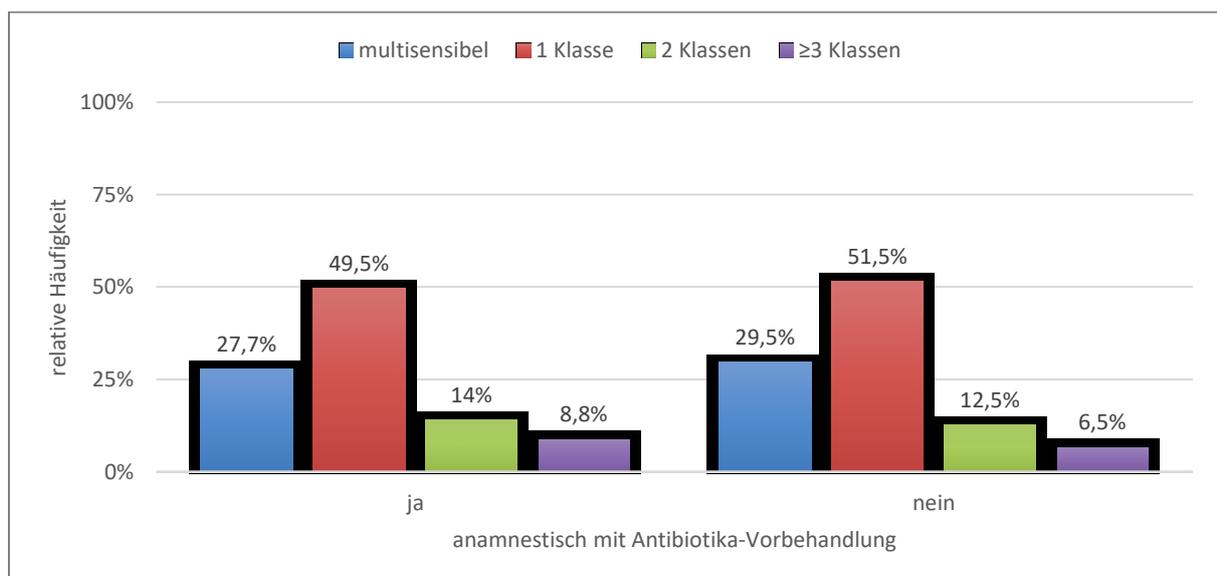
So waren für 9 der 17 an den *S. aureus*-Isolaten getesteten Antibiotika höhere Resistenzraten bei anamnestischen Hinweisen auf eine Vortherapie der Patienten zu finden. Für jeweils 4 Antibiotika waren die Resistenzraten gleich bzw. höher bei den Fällen, in denen keine Hinweise auf eine Antibiotika-Vortherapie vorlagen. Eine Signifikanz der Unterschiede konnte nur für Moxifloxacin ( $p=0,002$ ) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 27).



**Abbildung 27: Darstellung der Antibiotika-Resistenzrate der *S. aureus*-Isolate für Moxifloxacin in Abhängigkeit von anamnestisch belegten Antibiotika-Vortherapien.**

Die Abbildung zeigt eine signifikant höhere Resistenzrate von *S. aureus*-Isolaten gegenüber Moxifloxacin, wenn der Patient bereits eine antibiotische Therapie vor Nachweis des Isolates erhalten hatte.

Die Betrachtung der Resistenz-Ausprägungsgrade zeigt leicht erhöhte Anteile an Isolaten mit stärker ausgeprägter Resistenz (gegen 2, 3 oder mehr Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen) und etwas niedriger Anteile an Isolaten mit gering ausgeprägter Resistenz (gegen keine oder 1 Antibiotikaklasse) in der Gruppe von Patienten mit Vortherapien im Vergleich zur Gruppe von Patienten ohne Vortherapien (siehe Abbildung 28). Es besteht jedoch keine Signifikanz für diese Unterschiede. Gleiches gilt für die Antibiotika-Resistenztypen unter den Isolaten. Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.



**Abbildung 28: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der *S. aureus*-Isolate in Abhängigkeit von anamnestisch belegten Antibiotika-Vortherapien der Patienten.**

Definition Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

### 3.5 *S. aureus* Bakteriämien und potentielle Foci in den betroffenen Patienten

Mit den im Methodenteil unter 2.8 Bakteriämien und potentielle Foci (Seite 23) beschriebenen Kriterien, konnten 112 der 234 *S. aureus* Bakteriämie-Isolate durch simultane Isolierung des Keims auch aus anderen Materialien außer Blutproben potentielle Foci zugeordnet werden. Dies entspricht 47,9 % der Bakteriämie-Fälle. Die Foci waren mit 6 verschiedenen Materialarten assoziiert (siehe Tabelle 16).

**Tabelle 16: potentielle Foci für *S. aureus* Bakteriämien im untersuchten Patientenkollektiv**

Die Tabelle zeigt die Häufigkeiten der Materialarten aus denen simultan zur Bakteriämie ein *S. aureus*-Nachweis geführt werden konnte. Dies dient als Hinweis auf den potentiellen Fokus der Bakteriämie.

Potentielle Fokusse	Materialart	Anzahl
nicht vorhanden		122
vorhanden	Abstriche	40
	Katheter	30
	Urinproben	13
	Atemwegsproben	17
	Punktate/Gewebeproben	8
	Liquor	4
Gesamt		234

Um einen Einblick in die Fall-spezifische Dynamik der Antibiotikawirksamkeit zu bekommen, wurden die Resistenzmuster der *S. aureus*-Isolate aus den Blutkulturen (Bakteriämie) und dem Material des potentiellen Fokus miteinander verglichen.

#### 3.5.1 Vergleich der Antibiotikaresistenzen zwischen *S. aureus*-Isolaten aus Bakteriämien und simultan gewonnenen potentiellen Fokus-Materialien

Wie oben beschrieben konnten 112 Blutkultur–Material Paare, nachfolgend Fokus-Bakteriämie-Paare genannt, gebildet werden, wobei angenommen wurde, dass die Isolate aus den zusätzlichen Materialien den potentiellen Fokus der Bakteriämien repräsentieren. Zwischen

diesen Paaren erfolgte der Vergleich der Antibiotika-Resistenztypen und der Resistenzausprägungsgrade.

Bei 100 der 112 Fokus-Bakteriämie Paare waren die Antibiotika-Resistenztypen identisch. Dies entspricht 89,3 % dieser *S. aureus*-Paare. Die statistische Prüfung konnte mit  $p=0,982$  keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Der Vergleich der Resistenzausprägungsgrade der 112 Fokus-Bakteriämie-Paare ist in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 17: Resistenzausprägungsgrade - Vergleich der *S. aureus*-Isolate aus Bakteriämie- und potentiellen Infektionsfokus-Proben**

In der Kreuztabelle sind die Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der Bakteriämien und Fokuse gegenübergestellt.

0 – Resistenzausprägungsgrad 0, multisensibel

1 – Resistenzausprägungsgrad 1, Resistenzen gegen eine Antibiotika(klasse)

2 - Resistenzausprägungsgrad 2, Resistenzen gegen zwei Antibiotika(klassen)

$\geq 3$  - Resistenzausprägungsgrad 3, Resistenzen gegen drei oder mehr Antibiotika(klassen)

Definition der Resistenzausprägungsgrade siehe 2.9.2 (Seite 27)

		Resistenzausprägungsgrad Fokus				Gesamt
		0	1	2	$\geq 3$	
Resistenz- ausprägungsgrad Bakteriämie	0	31	-	1	-	32
	1	5	52	2	1	60
	2	-	-	9	1	10
	$\geq 3$	-	-	2	8	10
Gesamt		36	52	14	10	112

Bei 100 der 112 *S. aureus*-Paare ergaben sich identische Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade. Die Quote von 89,3 % der Isolate mit gleichen Antibiotika-Resistenztypen ist dazu kongruent. Bei den übrigen 12 *S. aureus*-Paaren war keine eindeutige Tendenz einer Resistenzentwicklung erkennbar. In 5 Fällen kamen für den jeweiligen *S. aureus*-Stamm auf dem Weg vom Fokus zur Bakteriämie Resistenzen gegen eine oder mehrere Antibiotika(klassen) hinzu, in den übrigen 7 Fällen fielen Resistenzen gegen eine Antibiotikaklasse weg. Die statistische Prüfung konnte mit  $p=0,967$  keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

## 4 Diskussion

Trade-off Phänomene kommen im ökologischen Zusammenleben von Mikro- und Makroorganismen wahrscheinlich häufig vor. Es wird seitens der Mikrobiologie immer wieder spekuliert, ob dies auch Antibiotika-Resistenzen von mit Menschen assoziierten Bakterien im Wechselspiel mit ihrer pathogenen Potenz betreffen könnte. Zumindest eine Reihe von Publikationen sprechen dafür (Lacey, 1975; Johnson et al., 2004; McCallum et al., 2010). Als indirekter Indikator für das Zutreffen dieser Spekulation wäre zu werten, dass Bakterien, die aus tiefen anatomischen Kompartimenten isoliert werden, empfindlicher gegenüber Antibiotika sind, als solche die aus oberflächlichen Kompartimenten isoliert werden. Die im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der UMR durchgeführte Diagnostik sowie die mittelbar über diesen Weg erlangbaren Patientendaten ermöglichen es, das Zutreffen der Spekulation für die zwei mit Abstand im Patientengut der UMR am häufigsten nachgewiesenen Erreger, nämlich *E. coli* und *S. aureus*, zu überprüfen. Aufgrund des Arbeitsumfangs der Fragestellung wurde die Durchführung dieses Projektes auf zwei Dissertationen verteilt (vgl. Ulrich, 2018). In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die Daten zu *Staphylococcus aureus* Isolaten und den dazugehörigen Herkunftspatienten innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren analysiert.

Entsprechend wurde in der vorliegenden Studie das Resistenzverhalten von *S. aureus*-Isolaten in Abhängigkeit vom anatomischen Ort der Isolierung untersucht. Hierfür wurden neben Antibiotikaresistenzraten auch eigens definierte Antibiotikaresistenztypen, sowie Resistenzausprägungsgrade miteinander verglichen. Dabei konnten keine, der Ausgangshypothese entsprechenden oder sonstigen, signifikanten Unterschiede bezüglich der Resistenzsituation zwischen *S. aureus*-Stämmen aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten gefunden werden.

Darüber hinaus wurden zusätzlich erhobene epidemiologische Daten zu den Fällen analysiert und insbesondere auch nach signifikanten Unterschieden in Abhängigkeit des Isolationsortes gesucht, um so potentielle Einflussfaktoren zur Beantwortung der Kernfrage zu detektieren. Im Folgenden sollen, nach einer kritischen Beleuchtung der Studienmethodik, die Erkenntnisse bezüglich der Antibiotikaresistenzen diskutiert und eingeordnet werden. Weiterhin werden die Auswertungen der allgemeinen Fall- und Patientendaten erläutert und mit bestehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen verglichen. Insbesondere soll ein Vergleich zur methodisch

ähnlich aufgebauten Studie von (Ulrich, 2018) erfolgen, in der die Resistenzsituation von *Escherichia coli* in Abhängigkeit des Isolationsortes untersucht wurde und zudem auch zu den epidemiologischen Studien von Mund (2014) und Viehweger (2016) zu den als weniger pathogen geltenden Staphylokokken-Spezies *Staphylococcus haemolyticus* und *Staphylococcus hominis*.

#### 4.1 Diskussion der Studienmethodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Unter anderem zum Zwecke einer verlässlichen Diagnosesicherung, war es notwendig einen Großteil der Daten durch Auswertung von Patientenakten in Krankenblattarchiven zu sammeln. Dies ist insofern problematisch, als dass die Dokumentation in den Patientenakten nicht zum Zweck einer späteren systematischen Auswertung erstellt wurde. Dies hat zur Folge, dass Dokumentationen nicht normiert erfolgten. Insbesondere auffällig war, dass bei jedem Fachbereich andere Schwerpunkte bezüglich der Führung einer Patientenakte gesetzt wurden und somit gelegentlich Probleme bei der einheitlichen Erfassung bestimmter Aspekte auftraten. Darüber hinaus war die Diagnosesicherung der untersuchten Infektionserkrankungen uneinheitlich. Während bei den Harnwegsinfektionen und Pneumonien durchaus klinisch dokumentierte Befunde eine Rolle spielten, war das bei den übrigen Erkrankungen nicht der Fall. Der Einfluss der Dokumentation auf die Datenerhebung war somit nicht gleichförmig bei allen erfassten Fällen. Zudem war eine, wenn auch kleine, Anzahl an Patientenakten trotz intensiver Suche nicht auffindbar oder auffindbare Patientenakten waren so unvollständig, dass kein vollständiger Datensatz generiert werden konnte.

Für die Datenerhebung wurden jeweils die Krankenakten des Stations-Aufenthaltes, in dem der *S. aureus*-Nachweis gelang, gesucht und ausgewertet. Wurde der Patient unmittelbar aus einer anderen Klinik der UMR verlegt, so wurde trotzdem nur der Aufenthalt in der für den Erregernachweis relevanten Klinik ausgewertet, um die Datenerhebung in einem realisierbaren Rahmen zu halten. Vorwiegend Informationen über Antibiotika-Vortherapien, so sie denn in der vorherigen Klinik stattgefunden haben, könnten so nicht erfasst worden sein. Insbesondere die Fälle der Intensivstationen, denen häufig ein Voraufenthalt auf einer anderen Station vorausgeht, könnte dies betroffen haben.

Darüber hinaus kann diskutiert werden, ob die Zuordnung der Materialien in oberflächliche und tiefe Infektionen in allen Fällen zutreffend war. Auf der einen Seite können Wundinfektionen durchaus tiefe Infektionen sein, wurden jedoch durchgehend den oberflächlichen Infektionen zugeordnet. Auf der anderen Seite kann ein *S. aureus*-Nachweis in einer Urinkultur auch Ausdruck einer *S. aureus*-Bakteriämie sein (Asgeirsson et al., 2012; Karakonstantis & Kalemaki, 2018), wurde in der vorliegenden Studie jedoch, im Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer Harnwegsinfektion, als oberflächliche Infektion gewertet. Allerdings hätte in letzterem Fall dann auch ein Nachweis aus einer Blutkultur erfolgen können, so sie denn veranlasst wurde, was zu einer Zuordnung des Falles zu Patientengruppe 3 geführt hätte. Insgesamt ist die Zahl der Urin-Isolate klein, sodass sich eine mögliche Fehlzuordnung entsprechender Isolate nicht entscheidend auswirkt.

Um die Kernfrage der Arbeit, die Resistenzlage in Abhängigkeit von der Virulenz, beantworten zu können, wurde vorausgesetzt, dass ein tieferer Isolationsort gleichzusetzen ist mit einer stärkeren Produktion von Virulenzfaktoren. Recker et al. (2017) stellen jedoch unter anderem fest, dass der Einfluss des einzelnen Bakteriums auf die Schwere der Infektion nicht vollständig verstanden ist. Sicher scheint hingegen ein wesentlicher Einfluss von den individuellen Eigenschaften des Patienten auszugehen.

Um nach Möglichkeit eine hohe Anzahl von Patienten mit asymptomatischen Kolonisationen oder kontaminierte Materialien von der Studie auszuschließen, wurden Einschlusskriterien definiert, die letztlich zum Ausschluss einer großen Anzahl von Fällen führten. Unter den ausgeschlossenen Fällen ist es möglich, dass trotz Nicht-Erfüllen der Einschlusskriterien eine Infektion vorlag. Einfluss hatte dieses Problem auf die Zuordnung zu den Patientengruppen. So wurden aller Wahrscheinlichkeit nach einige Fälle den oberflächlichen bzw. tiefen Einzelnachweisen zugeordnet, obwohl tatsächlich ein Doppelnachweis vorgelegen hatte.

Dies hatte letztendlich auch einen Einfluss auf die Größe der Patientengruppen. Während die oben genannten Aspekte durch die insgesamt hohe Anzahl an erfassten Patienten relativiert wurden, ist die Patientengruppe 3 (Doppelnachweise) mit  $n=78$  Isolaten von  $n=39$  Patienten vergleichsweise klein. Eine verlässliche Aussage beispielsweise zur durchschnittlichen Resistenz dieser Gruppe war somit nur eingeschränkt möglich.

## 4.2 Ungleiche Verteilung von Materialarten und Hauptdiagnosen

Die Verteilung der Materialarten war ungleichmäßig. Die oberflächlichen Infektionen werden zu 95,5 % durch Haut- und Wundabstriche repräsentiert und diese wiederum setzen sich zu 83,5 % aus dem Material Wundabstrich zusammen. Dies hat zur Konsequenz, dass das Material Wundabstrich (n=475) mit einer größeren Anzahl in die Auswertung einging, als alle Materialien aus tiefen Infektionen zusammen (n=444). Demgegenüber stehen die Urinproben, die ebenfalls zu den oberflächlichen Infektionen gezählt wurden und mit n=27 den mit Abstand kleinsten Anteil ausmachen (siehe 3.1, S. 30 & Anhang 10.2, S. 100).

Die hohe Anzahl an Wundabstrichen lässt sich zum Teil mit der herausragenden Bedeutung von *S. aureus* für oberflächliche Haut- und Weichteilinfektionen begründen (Kirby et al., 2002). Jedoch erscheinen einige Materialarten vergleichsweise unter- bzw. überrepräsentiert zu sein. Beim Vergleich der Materialarten Blutkulturen und Atemwegproben war erkennbar, dass Blutkulturen mit n=234 wesentlich häufiger vertreten waren als Atemwegsmaterialien (n=144). Die Zahlen für die gesamte UMR zeigen jedoch, dass zwischen 2008 und 2011 die absolute Häufigkeit der patientenbereinigten (Definition patientenbereinigt, siehe Tabelle 1, S. 7), MSSA-positiven Atemwegsmaterialien fünf- bis sechsmal so hoch war, wie die der Blutkulturen (Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2011). Ursächlich hierfür könnte zum einen die Vorauswahl der in die Studie eingeschlossenen Materialien sein, die unter anderem nicht alle unter Atemwegsmaterial geführte Materialien einschloss. Zum anderen scheinen die Proben- bzw. Patientenausschlusskriterien einen unterschiedlich großen Einfluss auf die Selektion der ausgewerteten Fälle gehabt zu haben, denn die Zahlen der gesamten UMR repräsentieren alle Keime unabhängig von deren Keimzahl oder gemeinsamen Auftreten mit anderen Keimen.

Passend zum Überwiegen der oberflächlichen Wundabstriche ergab sich auch ein überdurchschnittlich hoher Anteil an dermatologischen Erkrankungen als Hauptdiagnose. Diese machten mit 24,8 % fast ein Viertel aller erfassten Hauptdiagnosen aus. In diesem Zusammenhang kann auch die starke Vertretung der Klinik für Dermatologie und Venerologie gesehen werden, die den drittgrößten Anteil an allen Patienten hatte.

### 4.3 Resistenzunterschiede der *S. aureus*-Isolate zwischen den einsendenden Kliniken

Einen unterschiedlich großen Einfluss hatten auch die einsendenden Kliniken der UMR. Dem Zentrum für Innere Medizin, das mit n=310 Patienten den größten Teil des Patientengutes stellte, stand die Klinik für Hals- Nasen und Ohrenheilkunde gegenüber, die mit n=21 Patienten den kleinsten Anteil ausmachte. Zudem waren die Anteile an Isolaten aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten unterschiedlich. Am stärksten ausgeprägt waren die Unterschiede in der Klinik für Dermatologie und Venerologie und in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie.

Die Resistenzlage der Isolate aus den verschiedenen Kliniken differierte. Es konnten für einige Antibiotika signifikante Resistenzunterschiede zwischen den Kliniken gefunden werden. Jedoch konnte keine Klinik identifiziert werden, in der grundsätzlich *S. aureus*-Isolate mit signifikant stärker ausgeprägten Resistenzen vorkamen. Tendenzen waren jedoch durchaus erkennbar, beispielsweise in der Klinik für Dermatologie und Venerologie, wo im Vergleich zur Klinik für Strahlentherapie höhere Resistenzraten detektiert werden konnten.

Anders stellt sich die Datenlage in der *E. coli*-fokussierten Studie von Ulrich (2018) dar, wo sich deutlichere Resistenzunterschiede der Isolate zwischen den Kliniken zeigen und die Klinik für Dermatologie und Venerologie mit vergleichsweise geringen Resistenzraten vertreten ist. Ein detaillierter Vergleich der Ergebnisse zwischen den drei aktuellen infektionsepidemiologischen Studien der UMR (Ulrich, 2018; Mund, 2014; Viehweger, 2016) ist im Anhang 10.9 (Seite 107) zu finden. Fazit dieser Studien ist, dass Bakterien nicht nur aus verschiedenen Familien, sondern auch innerhalb einer Gattung in ausgewählten Kliniken tendenziell umfassender ausgeprägte (bspw. Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Urologische Klinik) oder weniger ausgeprägte (bspw. Chirurgische Kliniken, Klinik für Strahlentherapie) Resistenzmuster aufweisen.

### 4.4 Demographische Zusammensetzung des Patientengutes im Vergleich

Die demographische Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes wurde zum einen mit dem durchschnittlichen Patientengut der UMR zwischen 2008 und 2012 und zum anderen mit

dem aus methodisch vergleichbaren Studien, die in den vergangenen Jahren am IMIKRO durchgeführt wurden, verglichen (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: Demographische Zusammensetzung des Patientengutes im Vergleich verschiedener Studien des IMIKRO.**

In der Tabelle sind demographische Daten von methodisch vergleichbaren, in den vergangenen Jahren am IMIKRO durchgeführten Studien angegeben. Unter UMR sind die Daten des „durchschnittlichen UMR Patienten“ zwischen 2008 und 2012 angegeben. Die Angaben zu *S. aureus* entstammen der vorliegenden Arbeit.

Studie	Untersuchte Bakterienspezies	Untersuchungszeitraum	Alter $\bar{x}$ (Jahre)	männlich	weiblich
UMR-Gesamt	-	2008-2012	51,4	54,3 %	45,7 %
Vorliegende Studie	<i>Staphylococcus aureus</i>	2008-2012	58,2	61,7 %	38,3 %
Mund (2014)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2008-2012	60,7	67 %	33 %
Viehweger (2016)	<i>Staphylococcus hominis</i>	2008-2012	60,1	59,8 %	40,2 %
Ulrich (2018)	<i>Escherichia coli</i>	2009-2013	62,5	38 %	62 %

Auffällig war der deutlich höhere Altersdurchschnitt der Patienten aus allen vier statistisch-infektiologischen Studien im Vergleich zu allen UMR-Patienten. Der besonders hohe Altersdurchschnitt von Ulrich (2018) lässt sich mit der Festlegung eines Mindestalters von 16 Jahren in dieser Arbeit erklären. Bis auf die Arbeit von Ulrich (2018) waren zudem höhere Anteile männlicher Patienten bei den infektiologischen Studien zu beobachten. Der hohe Anteil weiblicher Patienten bei Ulrich (2018) lässt sich mit der herausragenden Bedeutung von *Escherichia coli* als Erreger von Harnwegsinfektionen erklären, welche vorwiegend weibliche Patienten betreffen (Gatermann et al., 2005).

Das Vorhandensein eines infektiologischen Befundes mit dem Nachweis eines Bakteriums aus der Gattung *Staphylococcus* ist in den drei entsprechend ausgerichteten Studien mit männlichen Patienten höheren Alters assoziiert. Die allgemeine Bedeutung dieser Erkenntnis wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich die Zusammensetzung der Materialarten der drei *Staphylococcus*-Studien durchaus unterscheidet. Ein vergleichbar hoher Anteil an Wundabstrichen war bei Mund (2014) und Viehweger (2016) beispielsweise nicht zu finden. So ist die Assoziation zu bestimmten Materialarten nicht die Hauptursache einer derartigen demographischen Zusammensetzung des Patientengutes. Einschränkend sei angemerkt, dass

bei Mund (2014) und Viehweger (2016) keine Vorauswahl an Materialarten stattfand, sondern alle Nachweise erfasst wurden und zudem keine Probenauswahlkriterien definiert wurden, wie beispielsweise die Mindestkeimzahlen in dieser Arbeit.

Bei dem Patientenmerkmal Alter stellten sich in der vorliegenden Arbeit deutliche Unterschiede bezüglich der Antibiotikaresistenzen heraus. Für alle Resistenzvariablen (Resistenzraten, Resistenztypen, Resistenzausprägungsgrade) waren signifikante Unterschiede zwischen den gebildeten Altersgruppen nachweisbar, mit der Schlussfolgerung, dass ein höheres Patientenalter mit stärker ausgeprägten Resistenzen korrelierte. Ursächlichen Einfluss könnten hier verschiedene Faktoren haben. Zum einen scheinen jüngere Patienten unter bestimmten Umständen häufiger asymptomatische Träger von *S. aureus* zu sein (Yan et al., 2015; Munckhof et al., 2009). Bedenkt man, dass diese zunächst asymptomatischen Stämme durchaus für spätere Infektionen verantwortlich sein können (Skråmm et al., 2014), könnten sich klinisch unbemerkt im gesamten Leben der zunächst jüngeren Patienten durch wiederholte Exposition gegenüber Resistenz-selektierenden Substanzen *S. aureus*-Stämme mit stärker ausgeprägten Resistenzmustern etablieren. Zudem könnten die zur Diagnostik führenden Infektionen von *S. aureus*-Stämmen verschiedener genetischer Linien verursacht werden. In der Studie von Sangvik et al. (2011) wurden *S. aureus*-Stämme von nasalen Trägern untersucht und mittels spa-Typisierung analysiert. Sie fanden heraus, dass sich die Typen zwischen den Altersgruppen unterscheiden. Eine Aufschlüsselung der Resistenzlage nach Alter fand bei den Vergleichsstudien aus Tabelle 18 nicht statt.

Auch das Geschlecht der Patienten hat Einfluss auf die Resistenzlage. So konnten bei weiblichen Patienten tendenziell höhere Resistenzraten detektiert werden, wenngleich sich nur für ein Antibiotikum signifikante Unterschiede zeigten. In der Studie von Ulrich (2018) verhielt sich dies entgegengesetzt. Hier konnten bei fast allen Antibiotika signifikant höhere Resistenzraten beim männlichen Geschlecht festgestellt werden. In den beiden anderen Vergleichsstudien fand kein Resistenzvergleich in Abhängigkeit des Geschlechtes statt.

Llor et al. untersuchten in ihrer Arbeit 3.969 *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* Isolate, die aus dem Nasenvorhof asymptomatischer Träger isoliert wurden. Untersucht wurden unter anderem Verbindungen der Resistenzen zu demografischen Daten. Die Autoren konnten hier keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht und der Antibiotikaresistenz finden (Llor et al., 2018). Weitere Erkenntnisse zum Zusammenhang von Antibiotikaresistenz mit Alter und Geschlecht bietet die Studie von Sahuquillo-Arce et al. (2011). In dieser wurden Antibiotikaresistenzen von über 100.000 *Escherichia coli* Isolaten

untersucht und in Bezug gesetzt zu Alter und Geschlecht. Hierbei fanden die Autoren stärker ausgeprägte Antibiotikaresistenzen bei Isolaten von männlichen Patienten und zudem positive Korrelation zwischen Antibiotikaresistenz und steigendem Alter. Die Autoren sahen den mit steigendem Alter häufigeren Antibiotikatherapien als eine entscheidende Erklärung an, wobei sie feststellten, dass dies nicht die alleinige Begründung sein kann. So fanden sie auch bei männlichen Jugendlichen häufig Ciprofloxacin-resistente Isolate. Dieses Antibiotikum wird jedoch, aufgrund seiner Nebenwirkungen, nicht im Kindesalter eingesetzt (Sahuquillo-Arce et al., 2011). Die Ergebnisse bezüglich des Alters können mit der vorliegenden Studie in Einklang gebracht werden. Bezüglich des Geschlechtes könnte ein Zusammenhang mit der untersuchten Bakterien-Spezies bestehen, da die Ergebnisse von Ulrich (2018) und Sahuquillo-Arce et al. (2011) sich gleichermaßen auf *E. coli* bezogen, während in der vorliegenden Arbeit für *S. aureus* eher stärker ausgeprägte Resistenzen beim weiblichen Geschlecht gefunden wurden.

#### **4.5 Gezielter Einsatz von PCT bei schweren Infektionen**

Der Laborparameter Procalcitonin (PCT) unterscheidet sich deutlich von den beiden anderen erhobenen Werten (CRP, Leukozyten). Er wurde wesentlich seltener erhoben, was am Ehesten ökonomisch begründet war – im Untersuchungszeitraum war der Test noch patentiert und entsprechend teuer, während die beiden anderen Parameter vergleichsweise deutlich weniger kosteten. Zudem war er als neuerer Test noch nicht so tief im Denken der Test-anfordernden Ärzte etabliert. Insofern wurde er nur bei besonders auffälligen Patienten abgefordert, sodass es nicht verwundert, dass die Werte überdurchschnittlich häufig im pathologischen Bereich lagen und damit keine signifikanten Unterschiede zwischen Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Infektionen erkennbar waren.

#### **4.6 Leicht rückläufige Nachweisrate bei ansteigender Nachweisrate der gesamten UMR**

Ein weiteres Ergebnis waren die gegenläufigen Entwicklungen der MSSA-Nachweiszahlen pro Jahr. Während in der gesamten UMR ein Anstieg zu verzeichnen war, zeigten sich die Zahlen der vorliegenden Arbeit leicht rückläufig. Aus den vorliegenden Daten nicht vollständig zu

ergründen war, welche Materialien maßgeblich zum Anstieg der Nachweiszahlen in der gesamten UMR führten. Einen nicht unerheblichen Anteil könnten die oberflächlichen Abstriche und Wunden gehabt haben, deren Anzahl an Einsendungen, bei annähernd gleichbleibender Positivitätsrate, im untersuchten Zeitraum von 3.508 (2008) auf 5.490 (2012) gestiegen sind (Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2011, 2013). Fraglich bleibt, aus welchem Grund sich der Anstieg nicht auch in der vorliegenden Arbeit widerspiegelt. Dies könnte zum einen bedeuten, dass die angewendeten Selektionskriterien einen über die Jahre ungleichmäßigen Einfluss auf die vorliegenden Daten hatten (Selektionsprozess siehe Abbildung 2, S. 22), denn während in der vorliegenden Arbeit Probenausschlusskriterien definiert wurden, die zum Ausschluss einer großen Anzahl an Proben führte, umfassen die Zahlen der UMR sämtliche Materialien, in denen MSSA auch in geringer Anzahl neben anderen Keimen nachgewiesen wurde. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Anstieg der Nachweiszahlen der UMR in einem von dieser Studie nicht erfassten Materialbereich, wie zum Beispiel Screeninguntersuchungen stattfand.

In den methodisch vergleichbaren Studien von Mund (2014), Viehweger (2016) und Ulrich (2018) konnten zudem saisonale Häufungen der Nachweise zwischen Juni und Oktober gefunden werden. In der vorliegenden Arbeit waren die Nachweiszahlen in den Monaten Juli bis Oktober ebenfalls überdurchschnittlich, im Vergleich zum Rest des Jahres. Insbesondere vergleichbar zu Ulrich (2018) fand der Anstieg der monatlichen Nachweise zum überwiegenden Teil im Bereich der Isolate aus oberflächlichen anatomischen Kompartimenten statt. Aufgrund der gleichzeitig leicht rückläufigen Nachweiszahlen im Bereich der Isolate aus tiefen Kompartimenten, spiegelt sich dieses Phänomen in der vorliegenden Studie jedoch nicht so deutlich in den monatlichen Nachweiszahlen der gesamten Kohorte wieder. Ebenfalls vergleichbar in allen vier Studien ist der anschließende Abfall der Nachweiszahlen im Monat November, der in dieser Studie der nachweisschwächste Monat war. Eine belastbare Erklärung konnte in den Vergleichsstudien nicht gefunden werden.

Betrachtet man das Gesamteinsendeverhalten von zur Kulturdiagnostik eingesandten Materialien an der UMR in den Surveillanceberichten für den entsprechenden Zeitraum (siehe Anhang 10.10, S. 108), ist dort allenfalls ein leichter Anstieg in den Sommermonaten festzustellen. Ein Abfall der Einsendungen im Monat November findet sich dort nicht. Da sich das Phänomen also nicht im Gesamteinsendeverhalten widerspiegelt, könnte es sich um Erreger- oder Material-spezifische Phänomene handeln.

#### **4.7 Längere Liegedauer bis zur Probenentnahme ohne Einfluss auf die Resistenzsituation**

Bei der Betrachtung der Anzahl der Tage, in der sich die Patienten in stationärer Behandlung befanden, bevor die Probenentnahme erfolgte, waren Unterschiede zwischen den Patientengruppen, insbesondere zwischen Patientengruppe 1 und 2, erkennbar. Die Unterschiede ließen sich dahingehend interpretieren, dass Proben aus oberflächlichen Kompartimenten (Patientengruppe 1) schneller abgenommen wurden, als Proben aus tiefen Kompartimenten (Patientengruppe 2). Auch in der Arbeit von Ulrich (2018) konnte dies gezeigt werden.

Ein möglicher Grund hierfür kann sein, dass sich die tiefen Infektionen häufiger als Komplikationen im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes entwickelt haben, die oberflächlichen Infektionen hingegen häufiger bereits während der stationären Aufnahme bestanden. Dies könnte auch bedeuten, dass die tiefen Infektionen zu einem größeren Anteil durch im Krankenhaus erworbene *S. aureus*-Stämme verursacht wurden. Da für im Krankenhaus erworbene *S. aureus*-Stämme bereits höhere Resistenzraten im Vergleich zu ambulant erworbenen gefunden wurden (Brown & Ngeno, 2007; Huang et al., 2006), wäre es durchaus zu erwarten gewesen, dass die Liegedauer mit der Resistenzprägung positiv korreliert. Dies konnte allerdings in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Es waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Resistenzvariablen in Abhängigkeit von der Liegedauer bis zur Probenentnahme festzustellen. Tendenziell waren die Antibiotikaresistenzraten in der frühen Nachweisgruppe sogar höher, wobei keine Signifikanz diesbezüglich nachgewiesen werden konnte. Eine mögliche Erklärung könnte die heterogene Zusammensetzung der frühen und späten Nachweisgruppe sein. So kamen in der frühen Nachweisgruppe deutlich mehr Einsendungen aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie, die in dieser Studie auch mit stärker ausgeprägten Resistenzen assoziiert waren.

#### **4.8 Antibiotika-Vortherapie bedingt stärker ausgeprägte Resistenzen**

Der Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und der daraus resultierenden Entwicklung von Resistenzen wurde hinreichend publiziert (Cizman, 2003; Cristino, 1999). Als ursächlich wird vor allem der Selektionsdruck betrachtet, der durch die Antibiotika erzeugt wird.

In den Isolaten der vorliegenden Arbeit sind die auf eine Vortherapie bezogenen Unterschiede nicht stark ausgeprägt, nichtsdestotrotz konnte ein solcher Zusammenhang auch in den vorliegenden Daten gefunden werden. Die nicht-Signifikanz der Unterschiede könnte an einer Mindererfassung von Antibiotika-Vortherapien liegen. So wurde, wie weiter oben bereits dokumentiert, eine Antibiotikatherapie vor einer Verlegung aus einer anderen Klinik nicht zusätzlich erfasst (siehe 4.1, S. 72). Zudem wurde die Antibiotika-Vortherapie in anderen Studien differenzierter erfasst. So konnten Mund (2014) und Viehweger (2016) für andere Spezies der Gattung *Staphylococcus* (*Staphylococcus haemolyticus* bzw. *Staphylococcus hominis*) zeigen, dass Cotrimoxazol bzw. Carbapenem-Vortherapien zu einer erhöhten Resistenzrate gegen diese Substanzen führte, während in der vorliegenden Arbeit lediglich eine anamnestisch stattgehabte Vortherapie erfasst wurde, nicht jedoch mit welchem Antibiotikum therapiert wurde.

#### **4.9 Vom Fokus zur Bakteriämie - keine relevanten Dynamiken der Antibiotikaresistenzen**

Ein weiterer Gesichtspunkt der vorliegenden Arbeit war die Identifikation von potentiellen Foci für die erfassten Bakteriämien und der anschließende Vergleich der Resistenzlage der *S. aureus*-Isolate aus dem Blut und dem potentiellen Fokus. Es ergab sich eine Übereinstimmung der Resistenztypen und der Resistenzausprägungsgrade zwischen den Bakteriämie- und Fokus-Isolaten von 89,3 %. Beim weitaus überwiegenden Teil der entsprechenden Isolate sind somit keinerlei Unterschiede der Antibiotika-Resistenzen vorhanden. Bei den übrigen Fällen sind die Unterschiede nicht einheitlich. Fälle bei denen Resistenzen gegen Antibiotika(klassen) hinzukamen und Fälle bei den Resistenzen gegen Antibiotika(klassen) wegfielen sind nahezu zu gleichen Teilen vertreten.

Für die Interpretation bedeutet dies, dass es sich bei den Bakteriämie-Fokus Paaren wahrscheinlich um identische *S. aureus*-Stämme handelte. Zudem scheint die Ausprägung der Antibiotika-Resistenzen in den allermeisten Fällen eine konstante Größe zu sein.

In der Studie von Aamot et al. (2012) wurden *S. aureus*-Stämme aus verschiedenen Isolationsorten jeweils eines Patienten miteinander verglichen. Zum einen stammten die Stämme aus Nasenvorhöfen asymptomatischer Träger und zum anderen aus postoperativen Wundinfektionen derselben Personen. Untersucht wurde der Genotyp, wobei insbesondere

nach Genen gesucht wurde, die mit Resistenz- und Pathogenitätsfaktoren assoziiert wurden. Signifikante Unterschiede konnten lediglich bezüglich eines Gens gefunden werden, welches für ein Protein (bbp- bone sialoprotein-binding protein) codiert, das zu den Adhäsinen gehört und unter anderem für die Interaktion mit Knochengewebe relevant ist. Die Autoren schlossen aus den geringen Unterschieden zwischen den Stämmen aus asymptomatischen Trägern und denen, die später Wundinfektionen verursachten, dass jeder *S. aureus*-Stamm grundsätzlich in der Lage sei tiefe Infektionen zu verursachen (Aamot et al., 2012).

In der Studie von Jenkins et al. (2015) wurde die Genexpression von *S. aureus*-Isolaten in einem Tierversuch in verschiedenen Stadien der Infektion analysiert. Sowohl während asymptomatischer nasaler Trägerschaft, in einer beginnenden Bakteriämie und zuletzt im Vollbild der Sepsis wurde die Genexpression verschiedener zu den Virulenzfaktoren gezählten Genen analysiert. Die Autoren stellten dabei eine Hochregulation verschiedener Gene fest und folgerten daraus, dass eben diese Gene wesentlich waren für den Weg von der asymptomatischen Trägerschaft hin zur Infektion (Jenkins et al., 2015).

Geht man davon aus, dass es bei Isolaten auf dem Weg vom Fokus zur systemischen Bakteriämie zu einer Hochregulation von Pathogenitätsfaktoren gekommen ist, wäre im Sinne der Ausgangshypothese zu erwarten gewesen, dass die Resistenzmechanismen im gleichen Schritt herunterreguliert worden wären. Dieses Phänomen konnte mit den erhobenen Daten nicht gezeigt werden.

#### **4.10 Patientengruppe 3 – Eigenschaften der Isolate aus Doppelnachweisen**

Auffällig sind die häufig sehr ähnlichen bzw. identischen Antibiotikaresistenzen der Isolate aus den Patientengruppen 3a und 3b, also innerhalb der Gruppe der Doppelnachweise. Ähnlich den Fokus-Bakteriämie Paaren werden auch hier Isolate verglichen, die zunächst in einer Art von Kompartiment (oberflächlich oder tief) und anschließend in der anderen Art Kompartiment isoliert wurden. Und ebenfalls ähnlich zu den Fokus-Bakteriämie Paaren, konnten auch hier kaum Änderungen der Antibiotika-Resistenzen festgestellt werden.

Die Studie von Ulrich (2018) kam zu dem Ergebnis, dass sich die Eigenschaften von *Escherichia coli*-Stämmen, die nur aus einem Kompartiment isoliert wurden, von denen unterschieden, bei denen ein Doppelnachweis aus einem oberflächlichen und tiefen

Kompartiment erfolgte. So wiesen in der Gruppe der Doppelnachweise einerseits die Isolate höhere Resistenzraten auf und andererseits die Patienten höhere Entzündungsparameter. Als mögliche Erklärung wurden potentielle Unterschiede auf molekularer Ebene zwischen den Isolaten der Einzel- und Doppelnachweise angeführt. Dieses Ergebnis kann mit den Daten aus der vorliegenden Studie teilweise bestätigt werden. So wurden ebenfalls höhere Resistenzraten für einige Antibiotika in den Isolaten der Patientengruppe 3 gefunden, wenngleich dies nicht für alle Antibiotika gilt und die Unterschiede auch nicht signifikant sind. Für den Entzündungsparameter CRP sind hingegen signifikant höhere Werte für die Patienten aus der Gruppe der Doppelnachweise zu verzeichnen.

Bei der Betrachtung der Parameter Antibiotika-Vortherapie und stationärer Behandlungsdauer bis zur Probenentnahme fällt zudem auf, dass sich die Patienten der Gruppen 2, 3a und 3b ähneln und von denen der Gruppe 1 unterscheiden.

Kritisch ist an dieser Stelle nochmals die kleine Anzahl an Patienten in den Patientengruppen 3a und 3b anzumerken. Statistisch belastbare Aussagen zu den Eigenschaften der Patienten und Isolate dieser Gruppen sind nur bei drastischen Unterschieden möglich. Diese sind jedoch nicht zu verzeichnen.

#### **4.11 Antibiotikaresistenzraten im Vergleich**

Für die Einordnung der ermittelten Antibiotika-Resistenzraten wurden verschiedene Studien, sowohl europäische als auch außereuropäische, verwendet (siehe Tabelle 19). In allen Studien wurden Antibiotika-Resistenzraten für MSSA-Stämme ermittelt. Die jeweiligen Studieneigenschaften sind dem Anhang (siehe Anhang 10.8, S. 106) zu entnehmen.

**Tabelle 19: MSSA Antibiotika-Resistenzraten im Vergleich internationaler Studien**

Die Tabelle zeigt Antibiotika-Resistenzraten von MSSA-Stämmen verschiedener Studien. In der letzten Spalte sind die Daten der vorliegenden Arbeit eingetragen.

Antibiotikum	Arabestani et al. (2018)	Brown & Ngeno (2007)	Kitzrow (2000)	Sharma et al. (2013)	Shittu & Lin (2006)	Udo et al. (2008)	Vorliegende Studie
Penicillin G			84,6 %	87,7 %	88,6 %	79 %	61,9 %
Ampicillin					88,6 %		62,3 %
Ciprofloxacin	66 %	9,7 %	9,4 %	30,8 %	0,6 %	3 %	14,0 %
Erythromycin	68 %	4,8 %	22,5 %	30,5 %	11,4 %	8 %	10, %
Clindamycin	46 %	3,2 %	6,3 %	13,9 %	10,8 %		9,7 %
Quinupristin			0,5 %				0 %
Gentamicin	25 %	8,1 %	5,4 %	1,6 %	3,6 %	2 %	2,2 %
Tetracyclin	52 %	8,1 %	10,3 %	31,3 %	7,8 %	18 %	7,6 %
Cotrimoxazol	66 %	19,4 %		27,7 %	10,8 %		0,7 %
Fusidinsäure					0 %	5 %	2,5 %
Rifampicin	45 %		2,6 %		0,6 %	0,1 %	0,3 %

Für 6 der 11 verglichenen Antibiotika wurden in den Vergleichsstudien Isolate sowohl mit höheren, als auch niedrigeren Antibiotika-Resistenzraten gefunden, wobei die Resistenzraten zwischen den Studien stark schwanken. In den übrigen 5 Fällen waren die Resistenzraten der Isolate dieser Arbeit die niedrigsten, wobei der Unterschied für Quinupristin sehr gering ausfiel und lediglich eine Studie zum Vergleich vorhanden war. Insbesondere niedrig in dieser Studie sind die Resistenzraten sowohl gegen Penicilline als auch gegen Cotrimoxazol.

Als ursächlich für die unterschiedlichen Resistenzraten könnten folgende Faktoren gelten: Untersuchungszeiträume, methodische Eigenheiten der Studien, beispielsweise bezüglich der untersuchten Materialarten oder Einschluss ausschließlich nosokomialer Infektionen und nicht zuletzt die regionalen Besonderheiten der praktizierten Antibiotikaaanwendungen bei Mensch und Nutztieren.

#### 4.12 Keine signifikanten Resistenzunterschiede zwischen den Isolaten der drei Patientengruppen

Bezüglich der Ausgangshypothese können keine signifikanten Resistenzunterschiede zwischen den Patientengruppen gefunden werden. Bei der Betrachtung epidemiologischer Daten wie Alter und Geschlecht oder dem Vergleich der einsendenden Kliniken konnten hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen bzw. zwischen den Isolaten aus oberflächlichen und tiefen Kompartimenten gefunden werden. Inwiefern und in welche Richtung im Sinne der Ausgangshypothese die unterschiedliche Zusammensetzung der Kohorte das Ergebnis beeinflusst hat, ist nicht zu klären.

Auch bei Ulrich (2018) wurden Antibiotikaresistenzraten in Abhängigkeit vom Isolationsort untersucht, wobei hier die Eigenschaften von *Escherichia coli* analysiert wurden. Auch in dieser Arbeit konnten keine Unterschiede im Sinne der Ausgangshypothese gefunden werden. Im Gegenteil wurden hier Isolate aus tiefen Kompartimenten gar als resistenter im Vergleich zu denen aus oberflächlichen Kompartimenten eingestuft.

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Resistenz und Virulenz bei *S. aureus* sind bereits in älteren Studien zu finden. So diskutierte Lacey 1975, dass die Replikation von Resistenz-Genen die übrigen Funktionen der Zelle einschränken könnte, was sich durch eine sinkende Virulenz bemerkbar machen würde (Lacey, 1975). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeit von Cutler (1979). In der Studie wurden Varianten eines multiresistenten *S. aureus*-Stammes verglichen, denen im Vergleich zum multiresistenten Ausgangsstamm Resistenzeigenschaften fehlten. Die verschiedenen Stämme wurden Meerschweinchen subkutan verabreicht und dabei gemessen, welche Anzahl an Koloniebildenden Einheiten notwendig war, um eine Hautläsion bestimmter Größe hervorzurufen. Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass ein Verlust von Resistenzen mit einer sinkenden Virulenz assoziiert war (Cutler, 1979).

Auch neuere Studien zeigen zum Teil gegensätzliche Ergebnisse. So untersuchten Arabestani et al. (2018) MRSA und MSSA Stämme mittels PCR auf Vorhandensein verschiedener Toxin Gene (Enterotoxine, Toxic Shock Syndrome Toxin-1, Exfoliativtoxine) zur Objektivierung der Virulenz. Gleichzeitig wurden Antibiotogramme zu den untersuchten Isolaten erstellt. Hierbei fanden die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der Virulenz-Gene und der Antibiotikaresistenz (Arabestani et al., 2018). Ein ähnliches

Studiendesign mit anderen Ergebnissen ist in der Arbeit von Corredor Arias et al. (2016) zu finden. Auch hier wurden *S. aureus*-Isolate mittels PCR auf das Vorhandensein verschiedener Superantigene untersucht (Enterotoxine, Toxic Shock Syndrome Toxine-1, Exfoliativtoxine) und dazu die Antibiotikaresistenz gegen verschiedene Antibiotikaklassen gemessen. Die Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Superantigenen und der Antibiotikaresistenz zeigten nur für Betalaktam-Antibiotika eine statistische Signifikanz. Die Autoren schlossen daraus, dass es keinen belastbaren Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der Superantigene und der Antibiotikaresistenz gibt (Corredor Arias et al., 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern nun, auf der Basis epidemiologischer Daten, ein weiteres Argument gegen die Hypothese eines Trade-off Phänomens zwischen der Virulenz und der Antibiotikaresistenz eines der zwei wichtigsten bakteriellen Infektionserreger.

## 5 Zusammenfassung

*Staphylococcus aureus* ist ein weit verbreitetes, humanpathogenes Bakterium. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten zu 1.040 *S. aureus*-Isolaten ausgewertet, die in der Zeit von Januar 2008 bis Dezember 2012 von stationär an der UMR behandelten Patienten, aus einer vorausgewählten Gruppe von Materialien nachgewiesen wurden. Die Auswertung beschränkte sich dabei auf die Methicillin-sensible Variante der Spezies (MSSA). Ferner wurden keine Stämme erfasst, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Patienten nur asymptomatisch kolonisierten. Das Kernanliegen der Studie war dabei herauszufinden, ob der Isolationsort des wahrscheinlich für eine Infektion verantwortlichen *S. aureus*-Stamms mit der Ausprägung seiner Antibiotikaresistenz assoziiert ist. Die Datenerhebung erfolgte sowohl aus elektronisch verfügbaren Quellen des IMIKRO als auch aus den archivierten Krankenblättern der Patienten. Neben den Antibiogrammen der Isolate wurden auch allgemeine Patientendaten wie Alter und Geschlecht, sowie Labordaten gesammelt. Zusätzlich wurde für Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie geprüft, ob sich durch weitere Isolate aus anderen Materialien Hinweise auf den potentiellen Infektfokus ergaben. Speziell für diese Patienten wurde die Resistenzausprägung der gepaarten Isolate verglichen.

Bei der Analyse der Resistenzdaten der Isolate, zum einen getrennt nach dem Nachweis aus oberflächlichen und tiefen anatomischen Kompartimenten, zum anderen unter besonderer Betrachtung der Fälle, in denen Stämme in einzelnen Patienten aus beiden Kompartimenten isoliert und schließlich der Bakteriämie- Infektfokus-Paare, konnten keine signifikanten Unterschiede der Resistenzausprägung in Abhängigkeit vom Isolationsort festgestellt werden. Damit kann die Ausgangshypothese eines biologischen Trade-off-Phänomens nicht bestätigt werden.

Die Betrachtung der miterhobenen Patientendaten zeigt, dass sich die Fälle mit *S. aureus*-Nachweisen aus oberflächlichen bzw. tiefen anatomischen Kompartimenten durchaus unterscheiden. Wie stark diese Tatsache die Ausprägung der Antibiotika-Resistenzen beeinflusst und in welche Richtung im Sinne der Ausgangshypothese, kann das gewählte Studiendesign nicht klären.

Weiterhin konnte ein Abbild der MSSA-Resistenzsituation an der UMR und ihrer Kliniken erstellt werden, welches jedoch aufgrund der Vorauswahl an Materialien und weiteren

Selektionskriterien nicht uneingeschränkt auf jegliche MSSA im Bereich der UMR übertragen werden kann.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aamot, H. V., Blomfeldt, A., Skråmm, I., Müller, F., & Monecke, S. (2012). Molecular characterisation of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* from deep surgical site infections in orthopaedic patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31(8), 1999–2004.
- Arabestani, M. R., Rastiyani, S., Alikhani, M. Y., & Mousavi, S. F. (2018). The Relationship Between Prevalence of Antibiotics Resistance and Virulence Factors Genes of MRSA and MSSA Strains Isolated from Clinical Samples, West Iran. *Oman medical journal*, 33(2), 134–140.
- Asgeirsson, H., Kristjansson, M., Kristinsson, K. G., & Gudlaugsson, O. (2012). Clinical significance of *Staphylococcus aureus* bacteriuria in a nationwide study of adults with *S. aureus* bacteraemia. *The Journal of infection*, 64(1), 41–46.
- Becker, K., Podbielski, A., Sunderkötter, C., Berner, R., Eckmann, C., Eiff, C. von, Hartinger, A., Kempf, V. A. J., Kühn, J., & Vogel, U. (2013). *MiQ 06a: Infektionen der Haut und der subkutanen Weichteile Teil I: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. (2. Aufl.). München: Elsevier Urban & Fischer.
- Brown, P. D., & Ngeno, C. (2007). Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from hospital and community sources in southern Jamaica. *International journal of infectious diseases*, 11(3), 220–225.
- Cameron, D. R., Howden, B. P., & Peleg, A. Y. (2011). The interface between antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus* and its impact upon clinical outcomes. *Clinical infectious diseases*, 53(6), 576–582.
- Cizman, M. (2003). The use and resistance to antibiotics in the community. *International journal of antimicrobial agents*, 21(4), 297–307.
- Corredor Arias, L. F., Luligo Espinal, J. S., Moncayo Ortiz, J. I., Santacruz Ibarra, J. J., & Álvarez Aldana, A. (2016). Relationship between super antigenicity, antimicrobial resistance and origin of *Staphylococcus aureus* isolated. *Colombia medica*, 47(1), 15–20.
- Cristino, J. M. (1999). Correlation between consumption of antimicrobials in humans and development of resistance in bacteria. *International journal of antimicrobial agents*, 12(3), 199–202.

- Cutler, R. R. (1979). Relationship between antibiotic resistance, the production of "virulence factors", and virulence for experimental animals in *Staphylococcus aureus*. *Journal of medical microbiology*, 12(1), 55–62.
- Eiff, C. von, Becker, K., Machka, K., Stammer, H., & Peters, G. (2001). Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *The New England journal of medicine*, 344(1), 11–16.
- Frickmann, H., Gawlik, P. P., Crusius, S., & Podbielski, A. (2012). The current role of pulsed-field gel electrophoresis in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) typing and the retrospective identification of outbreaks. *European journal of microbiology & immunology*, 2(2), 128–133.
- Garcia, L. S., & Isenberg, H. D. (2007). *Clinical microbiology procedures handbook*. (2nd ed. update (2007)). Washington, DC: ASM Press.
- Gatermann, S. (2016). Staphylokokken. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H.E. Kaufmann, & T. F. Schulz (Eds.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (pp. 187–196). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Gatermann, S., Fünfstück R., Handrick W., Leitritz L., Mauch, H., Naber, K. G., Podbielski, A., Podschun, R., Schmidt, H., Sester, U., Straube, E., & Wittke, J. W. (2005). *MiQ 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*. (2. Aufl.). München: Elsevier Urban & Fischer.
- Grundmann, H., Aanensen, D. M., van den Wijngaard, C. C., Spratt, B. G., Harmsen, D., & Friedrich, A. W. (2010). Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS medicine*, 7(1), 1-15.
- Herold, G. (2013). *Innere Medizin*. Köln: Selbstverl.
- Hof, H., & Dörries, R. (2017). *Medizinische Mikrobiologie*. (6., unveränderte Auflage). Duale Reihe. Stuttgart: Thieme.
- Huang, H., Flynn, N. M., King, J. H., Monchaud, C., Morita, M., & Cohen, S. H. (2006). Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MSRA infections in Sacramento, California. *Journal of clinical microbiology*, 44(7), 2423–2427.
- Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (2018). Analyseverzeichnis. <https://ilab.med.uni-rostock.de/zentrallabor/analyseverzeichnis-laborkatalog/>. Accessed 31.05.2018.

- Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene (2011). Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock.: Berichtszeitraum 2011.
- Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene (2013). Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock.: Berichtszeitraum 2013.
- Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene (2016). Surveillancebericht für das Klinikum der Universitätsmedizin Rostock.: Berichtszeitraum 2016.
- Jenkins, A., Diep, B. A., Mai, T. T., Vo, N. H., Warrenner, P., Suzich, J., Stover, C. K., & Sellman, B. R. (2015). Differential expression and roles of *Staphylococcus aureus* virulence determinants during colonization and disease. *mBio*, 6(1), 1-10.
- Johnson, J. R., Kuskowski, M. A., Gajewski, A., Sahm, D. F., & Karlowsky, J. A. (2004). Virulence characteristics and phylogenetic background of multidrug-resistant and antimicrobial-susceptible clinical isolates of *Escherichia coli* from across the United States, 2000-2001. *The Journal of infectious diseases*, 190(10), 1739–1744.
- Karakonstantis, S., & Kalemaki, D. (2018). Evaluation and management of *Staphylococcus aureus* bacteriuria: an updated review. *Infection*, 46(3), 293–301.
- Kirby, J. T., Mutnick, A. H., Jones, R. N., Biedenbach, D. J., & Pfaller, M. A. (2002). Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 43(4), 303–309.
- Kitzrow, M. (2000). *Staphylococcus aureus in Europa - Epidemiologie, Resistenzverhalten und Typisierung*. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Kloos, W. E. (1998). *Staphylococcus*. In A. Balows, L. Collier, W. W. Topley, & G. S. Wilson (Eds.), *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections* (pp. 577–632). London u.a.: Arnold.
- Lacey, R. W. (1975). Antibiotic resistance plasmids of *Staphylococcus aureus* and their clinical importance. *Bacteriological reviews*, 39(1), 1–32.
- Linde, H.-J., & Lehn, N. (2002). Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Der Hautarzt*, 53(10), 690–701.
- Llor, C., Boada, A., Pons-Vigués, M., Grenzner, E., Juvé, R., & Almeda, J. (2018). Sensibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en personas portadoras nasales sanas en atención primaria en el área de Barcelona. *Atencion primaria*, 50(1), 44–52.

- McCallum, N., Berger-Bächli, B., & Senn, M. M. (2010). Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *International journal of medical microbiology*, 300(2-3), 118–129.
- Munckhof, W. J., Nimmo, G. R., Schooneveldt, J. M., Schlebusch, S., Stephens, A. J., Williams, G., Huygens, F., & Giffard, P. (2009). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, including community-associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults. *Clinical microbiology and infection*, 15(2), 149–155.
- Mund, N. (2014). *Epidemiologie von Staphylococcus haemolyticus-Isolaten in verschiedenen Bereichen der Rostocker Universitätsmedizin von 2008-2012*. Dissertation. Universität Rostock.
- Newsom, S. W. B. (2008). Ogston's coccus. *The Journal of hospital infection*, 70(4), 369–372.
- Peacock, S. J., Silva, I. de, & Lowy, F. D. (2001). What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*?. *Trends in microbiology*, 9(12), 605–610.
- Peters, G., & Pulverer, G. (2001). Die Familie der Micrococcaceae. In W. Köhler, R. Ansorg, & H. Brandis (Eds.), *Medizinische Mikrobiologie* (pp. 250–260). München: Urban & Fischer.
- Recker, M., Laabei, M., Toleman, M. S., Reuter, S., Saunderson, R. B., Blane, B., Török, M. E., Ouadi, K., Stevens, E., Yokoyama, M., Steventon, J., Thompson, L., Milne, G., Bayliss, S., Bacon, L., Peacock, S. J., & Massey, R. C. (2017). Clonal differences in *Staphylococcus aureus* bacteraemia-associated mortality. *Nature microbiology*, 2(10), 1381–1388.
- Robert Koch Institut (2000). Erkrankungen durch *Staphylococcus aureus* unter besonderer Berücksichtigung der MRSA. *Epidemiologisches Bulletin*, 2000(8), 61–65.
- Robert Koch-Institut (2015). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, 2015(31), 303–312.
- Sahuquillo-Arce, J. M., Selva, M., Perpiñán, H., Gobernado, M., Armero, C., López-Quílez, A., González, F., & Vanaclocha, H. (2011). Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(3), 1222–1228.
- Sangvik, M., Olsen, R. S., Olsen, K., Simonsen, G. S., Furberg, A.-S., & Sollid, J. U. E. (2011). Age- and gender-associated *Staphylococcus aureus* spa types found among nasal carriers in a general population: the Tromsø Staph and Skin Study. *Journal of clinical microbiology*, 49(12), 4213–4218.

- Schleifer, K.-H., & Bell, J. A. (2009). Family VIII. Staphylococcaceae fam. nov. In P. de Vos, G. M. Garrity, & D. Jones (Eds.), *Bergey's manual of systematic bacteriology: Volume 3: The firmicutes* (pp. 392–433). Dordrecht, London: Springer.
- Sharma, N. K., Garg, R., Baliga, S., & Bhat K, G. (2013). Nosocomial Infections and Drug Susceptibility Patterns in Methicillin Sensitive and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical and diagnostic research JCDR*, 7(10), 2178–2180.
- Shittu, A. O., & Lin, J. (2006). Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. *BMC infectious diseases*, 6, 125.
- Skråmm, I., Fossum Moen, A. E., Årøen, A., & Bukholm, G. (2014). Surgical Site Infections in Orthopaedic Surgery Demonstrate Clones Similar to Those in Orthopaedic *Staphylococcus aureus* Nasal Carriers. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 96(11), 882–888.
- Sollid, J. U. E., Furberg, A. S., Hanssen, A. M., & Johannessen, M. (2014). *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. *Infection, genetics and evolution journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 21, 531–541.
- Udo, E. E., Al-Sweih, N., Dhar, R., Dimitrov, T. S., Mokaddas, E. M., Johny, M., Al-Obaid, I. A., Gomaa, H. H., Mobasher, L. A., Rotimi, V. O., & Al-Asar, A. (2008). Surveillance of antibacterial resistance in *Staphylococcus aureus* isolated in Kuwaiti hospitals. *Medical principles and practice international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 17(1), 71–75.
- Ulrich, J. (2018). *Epidemiologie von Escherichia Coli in verschiedenen Bereichen der Rostocker Universitätsmedizin von 2009 - 2013*. Dissertation. Universität Rostock.
- van der Mee-Marquet, N., Blanchard, M., Domelier, A.-S., & Quentin, R. (2004). Virulence and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from various origins. *Pathologie-biologie*, 52(10), 579–583.
- Viehweger, V. (2016). *Epidemiologie von Staphylococcus hominis-Isolaten in verschiedenen Bereichen der Rostocker Universitätsmedizin von 2008 – 2012*. Dissertation. Universität Rostock.
- Wertheim, H. F. L., Vos, M. C., Ott, A., van Belkum, A., Voss, A., Kluytmans, J. A., van Keulen, P. H. J., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Meester, M. H. M., & Verbrugh, H. A. (2004). Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *The Lancet*, 364(9435), 703–705.

Yan, X., Song, Y., Yu, X., Tao, X., Yan, J., Luo, F., Zhang, H., Zhang, J., Li, Q., He, L., Li, S., Meng, F., & Grundmann, H. (2015). Factors associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthy people in Northern China. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(2), 157–162.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
d. Verf.	der Verfasser
ggf.	gegebenenfalls
h	relative Häufigkeit
ILAB	Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
IMIKRO	Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene der Universität Rostock
KbE	Koloniebildenden Einheiten
lat.	lateinisch
<i>M</i>	Median
Max	Maximum
Min	Minimum
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
n	absolute Häufigkeit/ Beobachtungsanzahl
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PCT	Procalcitonin
S.	Seite
s	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	Standardabweichung des Mittelwertes
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
sog.	sogenannte
UMR	Universitätsmedizin Rostock
vgl.	vergleiche
$\bar{x}$	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Staphylococcus aureus</i> .....	6
Abbildung 2: Selektionsprozess .....	22
Abbildung 3: Darstellung der Verteilung der Materialarten mit <i>S. aureus</i> -Nachweisen. ....	30
Abbildung 4: Herkunft der <i>S. aureus</i> -Isolate bezogen auf die Kliniken der UMR. ....	32
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	33
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	34
Abbildung 7: CRP-Werte (mg/l) von Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis.....	36
Abbildung 8: Leukozyten Zahlen ( $10^3/\mu\text{l}$ ) von Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	37
Abbildung 9: Procalcitonin Werte (ng/ml) von Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	38
Abbildung 10: Hauptdiagnosen der Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	40
Abbildung 11: Temporale Schwankungen der <i>S. aureus</i> -Nachweise im Untersuchungszeitraum .....	41
Abbildung 12: gemittelte <i>S. aureus</i> -Nachweise pro Monat .....	42
Abbildung 13: Darstellung der absoluten Häufigkeiten einer anamnestisch ermittelten Antibiotika-Vortherapie bei Patienten mit <i>S. aureus</i> -Nachweis .....	45
Abbildung 14: Antibiotikaresistenzraten aller untersuchten <i>S. aureus</i> -Stämme gegen ausgewählte Antibiotika .....	48
Abbildung 15: Vergleich der Antibiotikaresistenzraten zwischen den <i>S. aureus</i> -Stämmen von den verschiedenen Patientengruppen. ....	50
Abbildung 16: Verteilung der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen unter den <i>S. aureus</i> - Isolaten auf die bzgl. ihres <i>S. aureus</i> -Nachweises verschiedenen Patientengruppen. ....	53
Abbildung 17: Verteilung der <i>S. aureus</i> -Isolate entsprechend ihrer hier definierten Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade und in Relation auf die Patientengruppen, aus denen die Isolate stammen .....	55
Abbildung 18: Antibiotika-Resistenzraten der <i>S. aureus</i> -Isolate sortiert nach einzelnen UMR- Kliniken der UMR aus denen die Isolate stammen .....	57
Abbildung 19: <i>S. aureus</i> -Isolate sortiert entsprechend ihrer Antibiotika- Resistenzausprägungsgrade und den Herkunftskliniken.....	59
Abbildung 20: Antibiotikaresistenzraten der <i>S. aureus</i> -Isolate sortiert nach dem Alter der Herkunftspatienten .....	61

Abbildung 21: Darstellung der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen der <i>S. aureus</i> -Isolate in Abhängigkeit zu den definierten Altersgruppen der Patienten, aus denen die Isolate stammten. ....	62
Abbildung 22: Darstellung der Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der <i>S. aureus</i> -Isolate in Abhängigkeit vom Alter der Patienten, aus denen diese stammten. ....	63
Abbildung 23: Antibiotika-Resistenzraten der <i>S. aureus</i> -Isolate für Clindamycin und Fusidinsäure im Untersuchungszeitraum 2008 bis 2012.....	64
Abbildung 24: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der <i>S. aureus</i> -Isolate nach deren Nachweisjahr.....	65
Abbildung 25: Antibiotika-Resistenzraten der <i>S. aureus</i> -Isolate in Abhängigkeit der stationären Behandlungstage der Patienten bis zum <i>S. aureus</i> -Nachweis führenden Probenentnahme.....	66
Abbildung 26: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der <i>S. aureus</i> -Isolate sortiert nach dem Zeitpunkt der zum <i>S. aureus</i> -Nachweis führenden Probennahme.....	67
Abbildung 27: Darstellung der Antibiotika-Resistenzrate der <i>S. aureus</i> -Isolate für Moxifloxacin in Abhängigkeit von anamnestisch belegten Antibiotika-Vortherapien. ....	68
Abbildung 28: Antibiotika-Resistenzausprägungsgrade der <i>S. aureus</i> -Isolate in Abhängigkeit von anamnestisch belegten Antibiotika-Vortherapien der Patienten. ....	68

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der häufigsten Erregernachweise an der UMR.....	7
Tabelle 2: Darstellung einiger Pathogenitätsfaktoren von <i>S. aureus</i> .....	9
Tabelle 3: Materialarten oberflächlicher und tiefer Infektionen. ....	14
Tabelle 4: Übersicht über die Proben-Ausschlusskriterien. ....	16
Tabelle 5: Gliederung der Patientengruppen nach Kompartiment des <i>S. aureus</i> -Nachweises	21
Tabelle 6: Definition der Antibiotika-Resistenztypen.....	26
Tabelle 7: Definitionen der Resistenz-Ausprägungsgrade .....	27
Tabelle 8: Angaben zur stationären Verweildauer bis zur Probenentnahme zum <i>S. aureus</i> - Nachweis .....	43
Tabelle 9: Signifikanzberechnung für die stationären Patiententage bis zur Probennahme für einen <i>S. aureus</i> -Nachweis zwischen den Patientengruppen 1, 2 und 3.....	44
Tabelle 10: Signifikanzberechnung für die Antibiotika-Vorthherapie bei Patienten mit <i>S.</i> <i>aureus</i> -Nachweis zwischen den Patientengruppen 1, 2 und 3 .....	46
Tabelle 11: Darstellung der Antibiotikaresistenzraten aller ausgewerteten <i>S. aureus</i> -Isolate.	47
Tabelle 12: Verteilung der Antibiotika-Resistenztypen unter allen hier untersuchten <i>S. aureus</i> - Isolaten. ....	52
Tabelle 13: Häufigkeiten der hier definierten Resistenz-Ausprägungsgrade der <i>S. aureus</i> - Isolate dieser Studie .....	54
Tabelle 14: Antibiotika-Resistenzraten der <i>S. aureus</i> -Isolate im Vergleich zwischen den Geschlechtern der Patienten, aus denen die Isolate stammen. ....	60
Tabelle 15: Definition der vier häufigsten Antibiotika-Resistenztypen der hier untersuchten <i>S.</i> <i>aureus</i> -Isolate. ....	62
Tabelle 16: potentielle Foci für <i>S. aureus</i> Bakteriämien im untersuchten Patientenkollektiv.	69
Tabelle 17: Resistenzausprägungsgrade - Vergleich der <i>S. aureus</i> -Isolate aus Bakteriämie- und potentiellen Infektionsfokus-Proben .....	70
Tabelle 18: Demographische Zusammensetzung des Patientengutes im Vergleich verschiedener Studien des IMIKRO. ....	76
Tabelle 19: MSSA Antibiotika-Resistenzraten im Vergleich internationaler Studien .....	84

## 10 Anhang

### 10.1 Untersuchte Antibiotika

eingeschlossene Antibiotika	Anzahl Testungen	Anzahl resistenter Isolate
Penicillin G	979	606
Ampicillin	106	66
Levofloxacin	980	139
Norfloxacin	256	36
Ciprofloxacin	257	36
Moxifloxacin	979	119
Erythromycin	980	100
Clindamycin	980	95
Quinupristin	256	0
Gentamicin	979	22
Tobramycin	844	22
Tetracyclin	979	74
Tigecyclin	722	0
Cotrimoxazol	979	7
Fosfomycin	978	6
Fusidinsäure	974	24
Rifampicin	979	3
<b>ausgeschlossene Antibiotika</b>		
Oxacillin	1.035	0
Ampicillin-Sulbactam	948	0
Cefoxitin	964	0
Cefuroxim	948	0
Imipenem	948	0
Vancomycin	978	0
Teicoplanin	978	0
Daptomycin	138	1
Linezolid	980	0
Mupirocin	965	3
Piperacillin	3	0
Amikacin	7	0
Ertapenem	2	0
Clinafloxacin	1	0
Amoxicillin	1	0
Clarithromycin	1	0
Nitrofurantoin	7	0

## 10.2 Untersuchte Materialarten

Materialart	Untersuchte Materialien	Nachweise
Blutkulturen	Blutkultur	19
	Blutkultur peripher	164
	Blutkultur zentral	51
Biopiate	Aszitespunktat	3
	Abszesspunktat	4
	CT-Punktat	6
	Douglaspunktat	0
	Pankreaspunktat	0
	Perikardpunktat	1
	Pleurapunktat	7
	Pleurapunktat links	0
	Pleurapunktat rechts	0
	Biopsie	12
	Lungenbiopsie	0
	Gewebeprobe	33
	Lymphknoten	0
	Lungengewebe	0
	Muskel	0
Urinproben	Blasenpunktionsurin	1
	Mittelstrahlurin	25
	Einmalkatheterurin	1
Haut- und Wundabstriche	<b>Hautabstriche</b>	
	Zehenzwischenraum	4
	Fingerzwischenraum	0
	Erysipelabstrich	0
	Panaritiumabstrich	0
	Pustelabstrich	22
	<b>Wundabstriche</b>	
	Perianalabszessabstrich	0
	Abszessabstrich	66
	PEG-Sondenabstrich	2
Wundenabstrich	475	
Atemwegsmaterialien	Absaugsekret	2
	Bronchiallavage	15
	Bronchiallavage links	1
	Bronchiallavage rechts	1
	Bronchialsekret	30
	Trachealsekret	95

### 10.3 Einsendende Kliniken

Die Tabelle zeigt welche Kliniken unter der jeweiligen Abkürzung geführt wurden.

Abkürzung	Kliniken
ZIM	Zentrum für Innere Medizin
CUK	Chirurgische Kliniken <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie</li> <li>• Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie</li> <li>• Abteilung für Kinderchirurgie</li> <li>• Abteilung für Unfall-, Hand, und Wiederherstellungschirurgie</li> </ul>
DUK	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
KAI	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
ZN	Klinik und Poliklinik für Neurologie
STR	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
UUK	Urologische Klinik und Poliklinik
UKJ	Kinder und Jugendklinik
OUK	Orthopädische Klinik und Poliklinik
HNO	Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

### 10.4 Allgemeine Fall- und Patientendaten

**n**=Anzahl;  $\bar{x}$ =Mittelwert; **M**=Median;  $S\bar{x}$ =Standardabweichung des Mittelwertes; **s**=Standardabweichung; **Min**=Minimum; **Max**=Maximum; **m**=männlich; **w**=weiblich;

In der Zeile temporale Schwankungen, Nachweisjahr sind die auf 40.000 UMR Patienten normierten Patientenzahlen pro Jahr angegeben

In der Zeile temporale Schwankungen, Nachweismonat sind die durchschnittlichen Zahlen der *S. aureus*-Nachweise pro Monat, normiert auf 4.000 UMR Patienten pro Monat angegeben. Verwendet wurden hier ausschließlich die Daten der Jahre 2010-2012.

**fettgedruckte**, mit \* markierte p-Werte: signifikante Unterschiede nachgewiesen

Variable	Gesamt	Oberflächliche Isolate	Tiefe Isolate	p-Wert
Kliniken	n=1.001	n=576	n=425	<b>p&lt;0,001*</b>
Alter	n=1.001 $\bar{x}$ =58,2 $s\bar{x}$ =0,7 s=22,1 Min=0 Max=98	n=576 $\bar{x}$ =56,4 $s\bar{x}$ =0,99 s=23,8 Min=0 Max=98	n=425 $\bar{x}$ =60,7 $s\bar{x}$ =0,93 s=19,2 Min=0 Max=96	<b>p=0,031*</b>
Geschlecht	n=1.001 m=61,7% w=38,3%	n=576 m=57,8% w=42,2%	n=425 m=67,1% w=32,9%	<b>p=0,003*</b>

Variable	Gesamt	Oberflächliche Isolate	Tiefe Isolate	p-Wert
CRP	n=970 $\bar{x}$ =106 M=63,3 $s_{\bar{x}}$ =3,64 s=113,4 Min=0,0 Max=570	n=551 $\bar{x}$ =73 M=29,9 $s_{\bar{x}}$ =3,91 s=91,9 Min=0,0 Max=474	n=419 $\bar{x}$ =149,3 M=114 $s_{\bar{x}}$ =6,06 s=124 Min=0,0 Max=570	<b>p&lt;0,001*</b>
Leukozyten	n=960 $\bar{x}$ =10,6 M=9,65 $s_{\bar{x}}$ =0,18 s=5,56 Min=0,00 Max=49,5	n=539 $\bar{x}$ =9,9 M=9,14 $s_{\bar{x}}$ =0,19 s=4,5 Min=0,0 Max=41,1	n=421 $\bar{x}$ =11,6 M=10,5 $s_{\bar{x}}$ =0,32 s=6,56 Min=0,01 Max=49,5	<b>p&lt;0,001*</b>
PCT	n=225 $\bar{x}$ =13,4 M=1,47 $s_{\bar{x}}$ =3,7 s=55,53 Min=0,04 Max=751	n=35 $\bar{x}$ =4,1 M=0,81 $s_{\bar{x}}$ =1,27 s=7,49 Min=0,07 Max=38,7	n=190 $\bar{x}$ =15,1 M=1,51 $s_{\bar{x}}$ =4,37 s=60,22 Min=0,04 Max=751	p=0,19
Hauptdiagnosen	n=1.001	n=575	n=426	<b>p&lt;0,001*</b>
temporale Schwankungen, Nachweisjahr	n=1.001 2008- 222 2009- 178 2010- 170 2011- 197 2012- 195	n=576 2008- 150 2009- 108 2010- 93 2011- 97 2012- 106	n=425 2008- 72 2009- 70 2010- 77 2011- 99 2012- 89	<b>p=0,002*</b>
temporale Schwankungen, Nachweismonat	n=1.001 Januar- 16 Februar- 23 März- 17 April- 15 Mai- 19 Juni- 17 Juli- 20 August- 20 September- 18 Oktober- 19 November- 12 Dezember- 21	n=576 Januar- 10 Februar- 12 März- 9 April- 11 Mai- 8 Juni- 7 Juli- 9 August- 12 September- 9 Oktober- 13 November- 6 Dezember- 10	n=425 Januar- 6 Februar- 11 März- 8 April- 4 Mai- 12 Juni- 9 Juli- 11 August- 8 September- 9 Oktober- 6 November- 7 Dezember- 11	p=0,69

**fettgedruckte**, mit \* markierte p-Werte: signifikant, nach angewandter Bonferroni-Korrektur (adaptiertes Signifikanzniveau  $p=0,0125$ )

1 – Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 – Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3 (a) – Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Doppelnachweise)

3 (b) – Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Doppelnachweise)

p<sub>1</sub>- Pat.Gr.1 – Pat.Gr.2

p<sub>2</sub>- Pat.Gr.1 - Pat.Gr.3a

p<sub>3</sub>- Pat.Gr.2 - Pat.Gr.3b

p<sub>4</sub>- Pat.Gr.3a - Pat.Gr.3b

Variable	gesamt	1	2	3 (a)	3 (b)	p-Wert
Hinweise auf Antibiotika-Vorthherapie	n=1.040 ja=42,9% nein=57,1%	n=557 ja=37,2% nein=62,8%	n=405 ja=47,7% nein=52,3%	n=39 ja=69,2% nein=30,8%	n=39 ja=48,7% nein=51,3%	<b>p<sub>1</sub>=0,001*</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001*</b> p <sub>3</sub> =1 p <sub>4</sub> =0,057
d bis Entnahme	n=1.040 $\bar{x}$ =4,68 s <sub>x</sub> =0,32 s=10,42 Min=0 Max=99	n=557 $\bar{x}$ =2,9 s <sub>x</sub> =0,32 s=7,48 Min=0 Max=90	n=405 $\bar{x}$ =6,45 s <sub>x</sub> =0,62 s=12,51 Min=0 Max=99	n=39 $\bar{x}$ =8,82 s <sub>x</sub> =2,48 s=15,5 Min=0 Max=89	n=39 $\bar{x}$ =7,77 s <sub>x</sub> =1,87 s=11,65 Min=0 Max=61	<b>p<sub>1</sub>&lt;0,001*</b> <b>p<sub>2</sub>&lt;0,001*</b> p <sub>3</sub> =0,325 p <sub>4</sub> =0,232

## 10.5 Referenzwerte ILAB

Die Tabelle zeigt die angewandten Normwerte der erhobenen Laborparameter.

(Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, 2018)

Parameter	Einheit	von	bis
C-reaktives Protein	mg/l		<5
Leukozyten	10 <sup>3</sup> /μl	4	9
Procalcitonin	ng/ml		<0,064

## 10.6 Gesamtpatientenzahlen der UMR pro Jahr

Die Tabelle zeigt die Gesamtpatientenzahlen der UMR für den Untersuchungszeitraum.

(Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2011, 2013)

Jahr	Patientenzahl UMR
2008	41.119
2009	41.777
2010	41.868
2011	41.870
2012	41.627

## 10.7 Überschreitungswahrscheinlichkeiten

Für jedes Antibiotikum ist zunächst ein Vergleich zwischen allen vier Gruppen durchgeführt worden, da hier keine Signifikanzen gefunden worden sind, erübrigte sich der Vergleich der einzelnen Gruppen gegeneinander.

1 – Patientengruppe 1, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (oberflächliche Einzelnachweise)

2 – Patientengruppe 2, Isolate aus tiefen Kompartimenten (tiefe Einzelnachweise)

3 (a) – Patientengruppe 3a, Isolate aus oberflächlichen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

3 (b) – Patientengruppe 3b, Isolate aus tiefen Kompartimenten (bei oberflächlichen und tiefen Doppelnachweisen)

**fettgedruckt**, mit \* markierte p-Werte: signifikant

Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte für die Antibiotika-Resistenztypen nur für die vier häufigsten Typen 1,2,3 & 4

Getestete Variable	Grund- gesamtheit	p-Wert Vergleich 1 – 2 – 3a – 3b
<b>Antibiotikaresistenzraten</b>		
Penicillin G	979	0,928
Ampicillin	106	0,28
Levofloxacin	980	0,276
Norfloxacin	256	0,909
Ciprofloxacin	257	0,921
Moxifloxacin	979	0,661
Erythromycin	980	0,964
Clindamycin	980	0,971
Quinupristin	256	-
Gentamicin	979	0,189
Tobramycin	844	0,098
Tetracyclin	979	0,339
Tigecyclin	722	-
Cotrimoxazol	979	0,713
Fosfomycin	978	0,893
Fusidinsäure	974	0,437
Rifampicin	979	0,818
<b>Antibiotikaresistenztypen 1,2,3,4</b>		
	791	0,945
<b>Resistenzausprägungsgrade</b>		
	980	0,848

## 10.8 Studieneigenschaften MSSA-Resistenzraten

In der Tabelle sind wesentliche Eigenschaften der Studien aufgeführt, die für den Vergleich der MSSA-Resistenzraten herangezogen wurden.

Absaugspitze- Spitze= Absaug-Spitze eines Yankauer Saugsets

Studie	Anzahl MSSA	Zeitraum	Region	Material	sonstiges
Arabestani et al. (2018)	n=100	07/2013-06/2014	Iran	Sputum, Eiter, Blutkulturen, Punktate, Urin, Nasen- & Rachenabstriche	
Brown & Ngeno (2007)	n=62	05/2002-08/2002	Jamaica	Portioabstrich, Blutkulturen, Urin, Punktate, Sputum, Wund- & Abszessabstriche, Liquor, Samenflüssigkeit	ambulante und stationäre Patienten
Kitzrow (2000)	n=2.288	04/1997-02/1999	Europa	Blutkulturen, Trachealsekret, Wundabstriche	
Sharma et al. (2013)	n=512	09/2009-08/2011	Indien	Eiter, Portioabstrich, ZVK-Spitze, Urin-Katheter, Absaug-Spitze, Sputum, Gewebeprobe, Pleura-Flüssigkeit, Plazenta-Probe, Liquor	nosokomiale Infektionen
Shittu & Lin (2006)	n=166	03/2001-08/2001 & 10/2002-08/2003	Süd-afrika	Wundabstriche, Sputum, Otitis media Abstrich, Blutkulturen	
Udo et al. (2008)	n=1.258	03/2005-09/2005	Kuwait	Wundabstriche, Gewebeprobe, Nasenabstriche, Katheterspitzen, Portioabstriche, Axilla-Abstrich, Augen-Proben, Samenflüssigkeit	ambulante und stationäre Patienten

## 10.9 Resistenzsituation verschiedener Kliniken der UMR

Die Tabelle zeigt Vergleiche von Antibiotika-Resistenzraten zwischen verschiedenen Kliniken der UMR, wobei neben den Ergebnissen der vorliegenden Studie drei weitere Studien dargestellt sind.

↑ - höhere Resistenzrate (Unterschied  $\geq 0,5$  %) in dieser Klinik, im Vergleich zu der errechneten Gesamtresistenzrate dieses Antibiotikums in der jeweiligen Studie.

↓ - niedrigere Resistenzrate (Unterschied  $\geq 0,5$  %) in dieser Klinik, im Vergleich zu der errechneten Gesamtresistenzrate dieses Antibiotikums in der jeweiligen Studie.

↔ - gleiche Resistenzrate (Unterschied  $\leq 0,5$  %) in dieser Klinik, im Vergleich zu der errechneten Gesamtresistenzrate dieses Antibiotikums in der jeweiligen Studie.

Sind in einem Feld mehrere Pfeile eingetragen, so gab es unterschiedliche Ergebnisse für die einzelnen Antibiotika dieser Antibiotikaklasse.

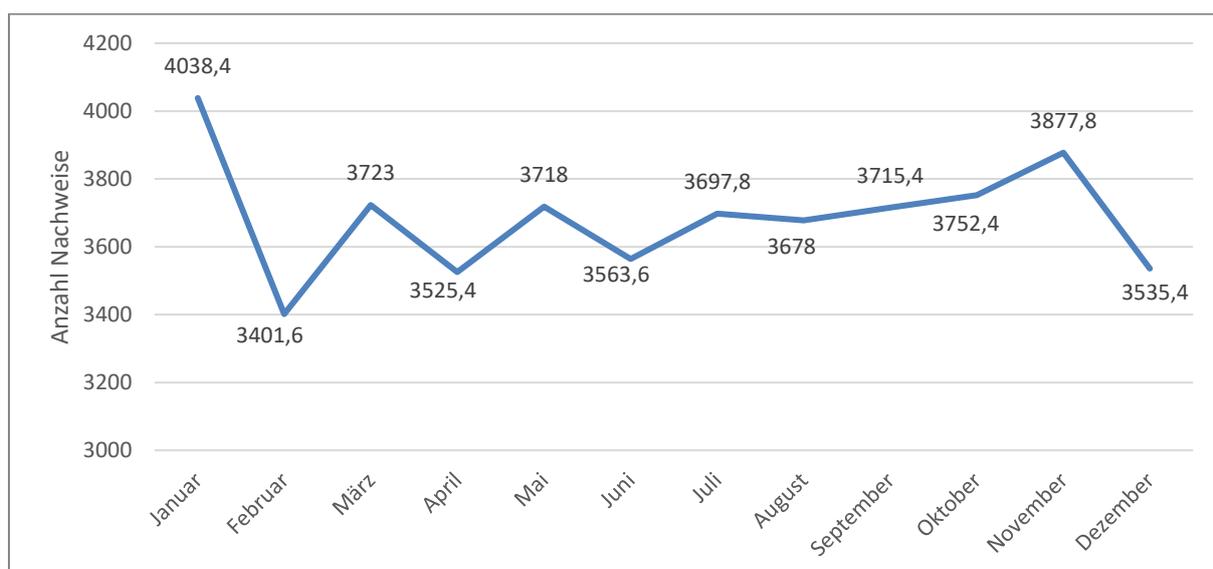
In den Arbeiten von Mund (2014) und Viehweger (2016) wurden unter CUK auch die Orthopädische Klinik geführt, während diese in der vorliegenden Arbeit und in der Arbeit von Ulrich (2018) extra geführt wurden und an dieser Stelle keinen Einfluss haben.

**ZIM** – Zentrum für Innere Medizin **CUK** – Chirurgische Kliniken **DUK** – Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie **KAI** – Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie **STR** – Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie **UUK** – Urologische Klinik und Poliklinik

Antibiotikaklasse/ Antibiotikum	Vorliegende Studie	Mund (2014)	Viehweger (2016)	Ulrich (2018)
<b>ZIM</b>				
Penicillin G	↔	-	↑	-
Fluorchinolone	↑	-	↓   ↑	↑
Erythromycin	↑	-	↑	-
Aminoglycoside	↓	-	↑	↑
Tetracyclin	↑	-	↓	↑
Fusidinsäure	↑	-	↓	-
<b>CUK</b>				
Penicillin G	↑	↓	↓	-
Fluorchinolone	↓	↓	↓	↓
Erythromycin	↓	↓	↓	-
Aminoglycoside	↓	↓	↓	↑
Tetracyclin	↓	↓	↓	↑
Fusidinsäure	↓	↓	↓	-
<b>DUK</b>				
Penicillin G	↓	-	-	-
Fluorchinolone	↑	-	-	↓
Erythromycin	↑	-	-	-
Aminoglycoside	↑	-	-	↓
Tetracyclin	↑	-	-	↓
Fusidinsäure	↑	-	-	-

Antibiotikaklasse/ Antibiotikum	Vorliegende Studie	Mund (2014)	Viehweiger (2016)	Ulrich (2018)
<b>KAI</b>				
Penicillin G	↑	↑	↑	-
Fluorchinolone	↓ ↔ ↑	↑	↑	↑
Erythromycin	↓	↑	↑	-
Aminoglycoside	↓ ↔	↑	↑	↑
Tetracyclin	↓	↑	↑	↑
Fusidinsäure	↓	↓	↑	-
<b>STR</b>				
Penicillin G	↓	-	-	-
Fluorchinolone	↓	-	-	↓
Erythromycin	↓	-	-	-
Aminoglycoside	↓	-	-	↓
Tetracyclin	↓	-	-	↔
Fusidinsäure	↑	-	-	-
<b>UUK</b>				
Penicillin G	↑	↑	-	-
Fluorchinolone	↔ ↑	↑	-	↑
Erythromycin	↑	↑	-	-
Aminoglycoside	↑	↑	-	↑
Tetracyclin	↓	↑	-	↓
Fusidinsäure	↓	↑	-	-

### 10.10 Monatliches Einsendeverhalten UMR



Die Abbildung zeigt die Anzahl der monatlich zur Kulturdiagnostik eingesandten Materialien im Durchschnitt von 2008-2012. (Institut für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, 2011, 2013)

### 10.11 Thesen zur Dissertation

1. ***S. aureus* ließ sich vorwiegend in Haut- und Wundabstrichen nachweisen.** Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass *S. aureus* eine überragende Bedeutung als Verursacher oberflächlicher Haut- und Wundinfektionen hat. Der Nachweis in anderen Materialarten erfolgte zum Teil deutlich seltener.
2. **Die Resistenzlage der MSSA ist unterschiedlich in den verschiedenen Kliniken der Rostocker Universitätsmedizin.** Es konnte keine Klinik identifiziert werden, in der grundsätzlich *S. aureus*-Isolate mit signifikant stärker ausgeprägten Resistenzen vorkamen. Tendenzen waren jedoch durchaus erkennbar, beispielsweise in der Klinik für Dermatologie und Venerologie, wo im Vergleich zur Klinik für Strahlentherapie höhere Resistenzraten detektiert werden konnten.
3. **Das Vorhandensein eines infektiologischen Befundes mit dem Nachweis eines Bakteriums aus der Gattung *Staphylococcus* ist mit männlichen Patienten höheren Alters assoziiert,** was durch die Auswertung demografischer Daten dieser Studie gezeigt werden konnte. Zudem ließen sich dies durch ähnliche Ergebnisse anderer Epidemiologischer Studien des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene verifizieren.
4. **Ein höheres Patientenalter korreliert mit stärker ausgeprägten Resistenzen.** Signifikante Unterschiede zwischen den gebildeten Altersgruppen ließen sich in allen in dieser Studie untersuchten Resistenzvariablen (Resistenzraten, Resistenztypen, Resistenzausprägungsgrade) zeigen.
5. **Der Vergleich von *S. aureus*-Isolaten aus Bakteriämien und potentiell dazugehörigen Foci zeigte keine Dynamiken der Antibiotikaresistenzen.** Es ergab sich eine Übereinstimmung der Resistenztypen und der Resistenzausprägungsgrade zwischen den gebildeten Bakteriämie-Fokus-Paaren von 89,3 %.
6. **Es gibt keine Anhaltspunkte auf Resistenzunterschiede entsprechend des in der Ausgangshypothese formulierten „trade-off“ Phänomens.** So konnten keine

signifikanten Unterschiede in den gebildeten Patientengruppen, bezüglich der untersuchten Resistenzvariablen (Resistenzraten, Resistenztypen, Resistenzausprägungsgrade) gezeigt werden.