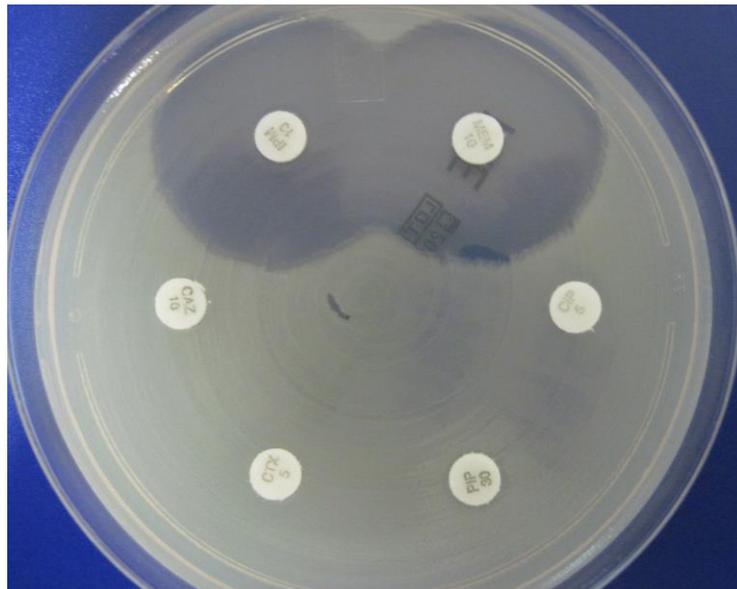




Resistenzbericht 2015

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin
Medizinische Universität Graz
Labor für Medizinische Bakteriologie und Mykologie



Bestätigungstest eines *E. coli* (ESBL, 3MRGN)

f.d.l.v.: Dr. Gebhard Feierl, Dr. Walter Buzina, Dr. Lilian Masoud-Landgraf

unter Mitarbeit von: Dr. Alexandra Badura, Dr. Eva Leitner, Mag. Josefa Luxner,
Dr. Elisabeth Ullrich, Mag. Ute Wagner-Eibel

weitere: Viktoria Breitler, Claudia Deutschmann, Michaela Einetter, Simone Friedl,
Sabine Gobetz, Marianne Gollner, Kathrin Hölzl, Monika Keimel, Silke Klingsbigel,
Bettina Kölli, Monika Lindner, Susanne Kovacs, Ursula Mayer, Markus Reiterer, Nicole
Rozic, Gerlinde Sagmeister, Marion Seidl, David Siebenhofer, Elisabeth Stangl, Claudia
Stebel, Brigitte Stumpfer, Alexandra Thalhammer, Michaela Unterlechner, Beate
Vehovec

Resistenzbericht 2015

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin
Medizinische Universität Graz
Labor für Medizinische Bakteriologie und Mykologie

Alle verwendeten geschlechtsbezogenen Bezeichnungen gelten sinngemäß sowohl in der männlichen als auch in der weiblichen Form.

Allgemeine Bemerkungen

Im vorliegenden Resistenzbericht werden die erhobenen Resistenzdaten für die häufigsten bzw. wichtigsten Bakterien und Pilze aus dem Probenmaterial des Instituts im Jahr 2015 dargestellt. Das Labor für Medizinische Bakteriologie und Mykologie bezieht dieses Probenmaterial von Teilen des Universitätsklinikums Graz, von anderen (privaten und öffentlichen) steirischen Krankenanstalten und von niedergelassenen Ärzten und Fachärzten. Insgesamt gelangten **110.266 Proben** von insgesamt **46.780 Patienten** zur Untersuchung (50.007 Proben vom LKH-Univ. Klinikum Graz, 8.557 von anderen Krankenanstalten und 49.043 aus dem niedergelassenen Bereich), **137.843 Keime** wurden identifiziert.

Für die Interpretation der Resistenzdaten muss berücksichtigt werden, dass sowohl die Medizinische Universitätsklinik, die Geburtshilflich-Gynäkologische Universitätsklinik und Teile der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde nicht routinemäßig (bzw. nur teilweise) von unserem Labor versorgt werden. Deshalb kann die Resistenzsituation auch nicht für den gesamten Bereich des Klinikums dargestellt werden.

Die Probenzusammensetzung der übrigen Einsender ist auf alle Fachrichtungen verteilt, besonders häufig gelangte - wie in den Vorjahren - Probenmaterial von Fachärzten für Frauenheilkunde und Geburtshilfe zur Untersuchung.

Die Resistenzraten für die je nach Keimgruppe routinemäßig getesteten Antibiotika werden getrennt für Erreger und Körperlokalisation ausgewertet, außerdem wird in einigen Fällen zwischen niedergelassenem und stationärem Bereich unterschieden. Zusätzlich zu den Resistenzraten - jeweils Prozentwerte für sensible (S), intermediär empfindliche (I) sowie resistente (R) Isolate - wird jeweils die Anzahl der getesteten Isolate angegeben.

Schwerpunktmäßig wird außerdem das Auftreten von multiresistenten Problemkeimen (MRSA, VRE, ESBL, MRGN) behandelt.

Die Interpretation der Antibiotikaempfindlichkeit wurde früher nach CLSI (amerikanische Normen) durchgeführt, seit 1. 6. 2011 werden die europäischen Empfehlungen (EUCAST) herangezogen.

Telefonische Befundauskunft

Bakteriologie-Labor:	(0316) 380 - 4383
Harn-Labor:	(0316) 380 - 7718
Stuhl-Labor:	(0316) 380 - 4372
CF-Labor:	(0316) 380 - 7887
Mykologie-Labor:	(0316) 380 - 7884

Öffnungszeiten

Montag - Freitag	7:30 – 18:00 (Probenannahme bis: 17:30)
Samstag	7:30 – 16:00 (Probenannahme bis: 15:30)
Sonn- und Feiertag	8:00 – 12:00 (Probenannahme bis: 11:30)

Rufbereitschaft außerhalb der Dienstzeiten in dringenden Fällen
über die Telefonzentrale des LKH-Univ. Klinikums Graz
(0316-385-0)

Homepage: hygiene.medunigraz.at

Ansprechpartner:

Bakteriologie

Ass. Prof. Dr. Gebhard Feierl	gebhard.feierl@medunigraz.at
Dr. Alexandra Badura	alexandra.badura@medunigraz.at
Dr. Eva Leitner	eva.leitner@medunigraz.at
Mag. Josefa Luxner	josefa.luxner@medunigraz.at
Dr. Lilian Masoud-Landgraf	lilian.masoud@medunigraz.at
Dr. Elisabeth Ullrich	elisabeth.ullrich@medunigraz.at
Mag. Ute Wagner-Eibel	ute.wagner@medunigraz.at

Mykologie

Ass.Prof. Dr. Walter Buzina	walter.buzina@medunigraz.at
-----------------------------	--

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Laboröffnungszeiten, Ansprechpartner	3
Bakteriologisch-Mykologische Diagnostik und Resistenztestung	6
Grundlagen der Antibiotikaresistenz	7
1.) Infektionserreger des Respirationstraktes	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokokken der Gruppe A)	8
Streptokokken der Gruppen C und G	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	15
<i>Haemophilus influenzae</i>	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Isolate aus dem Ohr)	17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Isolate aus dem unteren Respirationstrakt)	18
<i>Klebsiella</i> -Gruppe	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	21
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	22
2.) Durchfallerreger und <i>Helicobacter pylori</i>	
EHEC (enterohämorrhagische <i>E. coli</i>)	23
<i>Clostridium difficile</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	24
Lebensmittelvergiftung, Listerien	24
<i>Campylobacter</i> sp.	26
<i>Salmonella</i> sp.	27
<i>Helicobacter pylori</i>	28
3.) Infektionserreger der Harnwege	
<i>Escherichia coli</i>	31
<i>Proteus/Morganella</i> -Gruppe	34
<i>Klebsiella</i> -Gruppe	35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36
<i>Enterobacter</i> -Gruppe	36
<i>Staphylococcus aureus</i>	38
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	39
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	39
4.) Keimnachweis aus Proben des weiblichen Genitaltrakts	
<i>Escherichia coli</i>	42
<i>Staphylococcus aureus</i>	43
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokokken der Gruppe B)	44
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Mykoplasmen	45

5.) Keimnachweis aus Wundabstrichen, Abszessen, Drains u.ä.	
<i>Staphylococcus aureus</i>	46
Koagulase-negative Staphylokokken	48
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	49
<i>Escherichia coli</i>	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
<i>Proteus/Morganella</i> -Gruppe	53
<i>Klebsiella</i> -Gruppe	54
6.) Keimnachweis aus Blutkulturen	
Koagulase-negative Staphylokokken	56
7.) Keimnachweis von Cava-Katheter-Spitzen	
Koagulase-negative Staphylokokken	57
8.) Problemkeime auf Intensivstationen	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58
<i>Staphylococcus aureus</i>	59
<i>Escherichia coli</i>	60
<i>Klebsiella</i> -Gruppe	61
<i>Enterobacter</i> -Gruppe	62
9.) Multiresistente Keime	
MRSA (Methicillin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>)	63
VRE (Vancomycin resistente Enterokokken)	68
ESBL- (Extended-Spectrum β -Lactamase) bildende Enterobakterin	71
3MRGN / 4MRGN (Multiresistente Gram Negative)	80
10.) Pilze	
<i>Candida albicans</i>	84
<i>Candida glabrata</i>	84
<i>Candida parapsilosis</i>	84
<i>Candida tropicalis</i>	84
<i>Candida krusei</i>	84
<i>Aspergillus fumigatus</i>	85
11.) Bericht aus dem CF-Labor	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	88
<i>Staphylococcus aureus</i>	90
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	92
<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex	93
Pilznachweis aus CF-Proben	96

Bakteriologisch-Mykologische Diagnostik und Resistenztestung

Bei der Anforderung einer mikrobiologischen Untersuchung wird das diagnostische Vorgehen an das für den Entnahmeort typische Erregerspektrum ausgerichtet. Dafür werden im Allgemeinen unterschiedliche Anreicherungs-, Universal- und Selektivmedien verwendet, die eine Anzucht des zu erwartenden Erregers erlauben. Die molekularbiologische Diagnostik mittels PCR stellt eine Ergänzung zur konventionellen kulturellen und serologischen Erregerdiagnostik dar, sie wird insbesondere zum Nachweis von Erregern durchgeführt, die nicht oder nur schwer zu kultivieren sind. Diese Untersuchungen werden vorwiegend vom Labor für Molekulare Erregerdiagnostik abgedeckt. Mit herkömmlichen Methoden nicht eindeutig zu bestimmende Erreger (Bakterien und Pilze) werden mittels Gen-Sequenzierung molekularbiologisch identifiziert.

Einige Untersuchungen müssen ausdrücklich angefordert werden, da sie den Einsatz spezieller Kulturmedien erfordern. Informationen zur richtigen Probenentnahme, sowie Einsendemodalitäten finden sich unter hygiene.medunigraz.at.

Bei möglicher klinischer Relevanz der isolierten Keime wird eine Resistenztestung durchgeführt. Routinemäßig erfolgt die Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Isolaten mittels Agardiffusion. Zur Bestimmung von MHK- (Minimale Hemmkonzentrations-) Kategorien wird vorwiegend ein automatisiertes Resistenztestsystem (VITEK2, bioMérieux) verwendet. MHK-Werte für einzelne Antibiotika werden z.T. auch mittels MHK-Gradientenstreifen bestimmt. Für die unterschiedlichen Erregergruppen (Gram-positive, Gram-negative, Pilze) werden Antibiotika bzw. Antimykotika ausgetestet, die für eine Therapie in Frage kommen. Anaerobier zeigen im Allgemeinen ein stabiles Resistenzverhalten, eine Resistenztestung ist aufwändig und wird routinemäßig nicht durchgeführt.

Die Testungsergebnisse wurden entsprechend den gültigen Richtlinien von **EUCAST** interpretiert. Bei Keimen mit bestimmten Resistenzmechanismen (MRSA, VRE, ESBL, MRGN, ...) können verantwortliche Resistenzgene mittels molekularer Techniken (z.B. PCR) nachgewiesen werden.

Die Resistenztestung dauert in der Regel einen Tag, bei langsam wachsenden Erregern (z.B. *Helicobacter pylori*, Pilze) kann die Testung mehrere Tage in Anspruch nehmen.

Grundlagen der Antibiotikaresistenz

Neben der natürlichen (primären) Resistenz vieler Erreger durch Fehlen der Zielstruktur für einzelne Antibiotikaklassen, kommt der erworbenen (sekundären) Resistenz eine besondere Bedeutung zu. Der Unwirksamkeit antibiotischer Substanzen können bei dieser sekundären Resistenz prinzipiell verschiedene Mechanismen zugrunde liegen:

- ▶ Synthese inaktivierender Enzyme: z.B. β -Laktamasen
- ▶ Veränderung der Zellwandpermeabilität
- ▶ Veränderung der Zielstruktur, an welcher das Antibiotikum angreift
- ▶ aktive Transportsysteme, die Antibiotika wieder aus der Zelle transportieren

Eine Resistenz durch chromosomale Mutationsereignisse bleibt meist beschränkt auf den Bakterienstamm, bei dem die Mutation stattgefunden hat sowie dessen Folgegenerationen. Mikroorganismen können aber auch Gene von bereits resistenten Zellen übernehmen. Dies kann durch Aufnahme freier DNA (Transformation), durch Gen-Übertragung mittels Bakteriophagen (Transduktion) bzw. im Anschluss an Zellkontakt (Konjugation) erfolgen. Dadurch können einzelne chromosomale Resistenzgene, aber auch mehrere extrachromosomal auf Plasmiden lokalisierte Gene transferiert werden.

Bei Pilzen sind nur Resistenzmechanismen durch chromosomale Mutationen bekannt.

1.) Infektionserreger des Respirationstraktes (inklusive Nasennebenhöhlen, Ohren, Augen)

***Streptococcus pyogenes* (β-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A)**

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 644 Isolate von 568 Patienten nachgewiesen. Die meisten Stämme (n=454; 70,5%) wurden aus dem Respirationstrakt - insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren - isoliert. 15,8% stammen aus Wundabstrichen.

(cave: speziell in den Wintermonaten ist eine asymptomatische Besiedlung des Rachens bei bis zu 20% der Bevölkerung nachweisbar, d.h. nicht jeder Nachweis ist mit einer Infektion gleichzusetzen).

S. pyogenes ist einerseits Ursache für Infektionen des Respirationstraktes (Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media) und der Haut (Impetigo, Erysipel), andererseits für Erkrankungen wie nekrotisierende Faszitis und Myonekrosen, Sepsis und das Streptokokken-Toxic-Shock-Syndrom verantwortlich. Bestimmte Stämme können erythrogene Toxine bilden, die bei nicht immunen Personen zum Krankheitsbild Scharlach führen. Folgekrankheiten wie akutes rheumatisches Fieber, Chorea minor und die Poststreptokokkenglomerulonephritis sind in Europa selten geworden.

Therapie: Bei Angina, Erysipel und leichten Wundinfektionen gilt **Penicillin V** als Mittel der Wahl. Bei schweren Infektionen sind hohe Dosen von Pen.G i.v. zu verabreichen, evt. in Kombination mit Clindamycin (Blockierung der Toxin-Synthese). Bei Penicillinallergie kommen Cephalosporine, Makrolide oder Clindamycin als Alternativen in Frage. Eine Ansteckungsgefahr ist 24 Stunden nach der ersten Antibiotikaeinnahme nicht mehr gegeben.

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich, **alle** Lokalisationen):

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Penicillin	514	100	0	0
Erythromycin	514	95,9	0	4,1
Clindamycin	514	97,9	0	2,1
Tetracyclin	514	96,3	0,2	3,5
Levofloxacin	509	98,8	0,6	0,6
Moxifloxacin	503	100	0	0

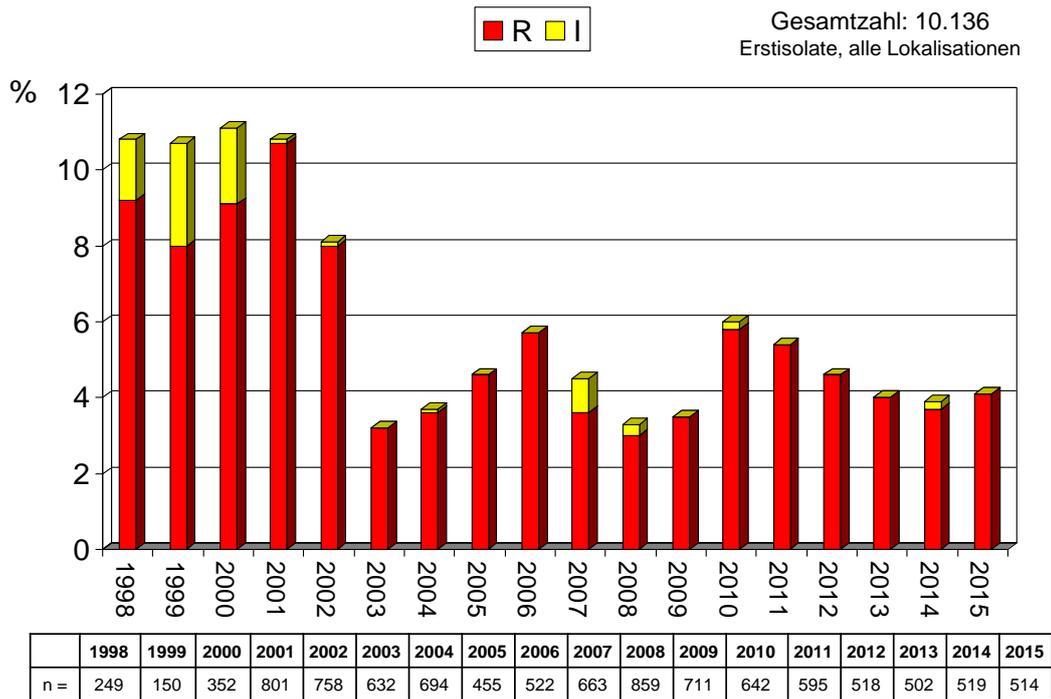
Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: laut EUCAST gilt das Ergebnis von Penicillin für alle β-Lactam-Antibiotika (ausgenommen: Ticarcillin +/- β-Lactamase-Inhibitor, Mecillinam, Cefixim, Ceftazidim).

Ciprofloxacin und Ofloxacin werden als nicht ausreichend wirksam eingestuft und ohne Testung als R ausgewiesen.

Bei bestehender Penicillinallergie gelten **Makrolide** als mögliche Alternative. Die Resistenzsituation bei dieser Substanzgruppe (Erythromycin als Leitsubstanz) kann regional sehr unterschiedlich sein. In unserem Einsendebereich ist sie nach wie vor als sehr günstig zu beurteilen.

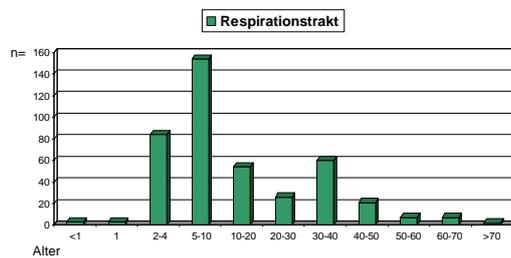
Anteil der Erythromycin resistenten bzw. intermediär resistenten *S. pyogenes*



Ursache der Makrolidresistenz:

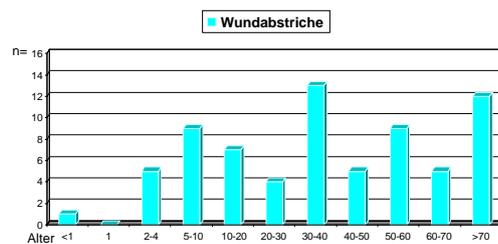
- a. Aufgrund eines Effluxmechanismus kommt es zu einer verminderten Konzentration des AB am Zielort und dadurch zu einer ungenügenden Wirksamkeit. Betroffen sind Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin, während Josamycin und Clindamycin weiterhin wirksam bleiben.
- b. Aufgrund einer Veränderung des Targets kann das AB nicht binden und ist daher unwirksam (induzierbare bzw. vollständige MLSb-Resistenz). Diese Form führt zu einer Resistenz gegen die gesamte Makrolid-Gruppe und auch zu einer Resistenz gegen Lincosamide und Streptogramine.

Altersverteilung und Resistenz von *S. pyogenes* Vergleich: Respirationstrakt und Wunden



2015

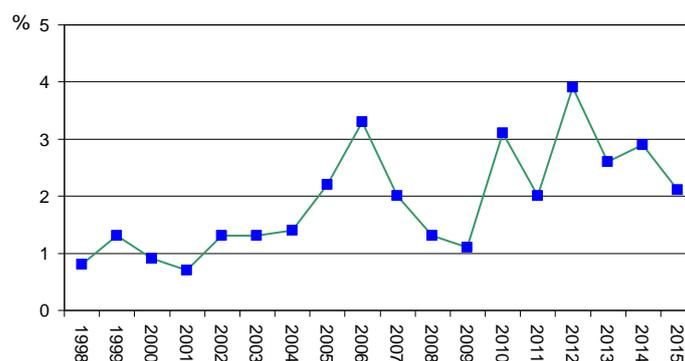
	n=	S%	I%	R%
Ery	384	96,1	0	3,9
Clinda	384	98,2	0	1,8
Tetra	384	98,2	0,3	1,6



	n=	S%	I%	R%
Ery	61	95,1	0	4,9
Clinda	61	96,7	0	3,3
Tetra	61	83,6	0	16,4

Weiterhin erfreulich ist auch die Resistenzsituation von **Clindamycin** zu beurteilen, das insbesondere bei schweren Haut/Weichteil-Infektionen als Kombinationspartner empfohlen wird. Der Grund für den Einsatz von Clindamycin liegt in der Blockierung der Toxinbildung durch Hemmung der Proteinsynthese. Außerdem wirkt es gut gegen Streptokokken und auch gegen viele Anaerobier, die an schweren Weichteilinfektionen beteiligt sein können.

Clindamycin-Resistenz bei *S. pyogenes* (alle Lokalisationen)



Fazit: Bei *S. pyogenes* sind keine Resistenzprobleme in unserem Einsendebereich erkennbar. Penicilline (und Cephalosporine) sind wie in anderen Ländern zu 100% wirksam, Makrolide als Alternative bei Penicillinallergie liegen mit einer Gesamt-Resistenzrate von unter 5% und Clindamycin mit 2,1% sehr günstig.

Streptokokken der Gruppen C und G

Streptokokken der Gruppe C bzw. G werden zu den pyogenen Streptokokken gerechnet und sind - wesentlich seltener als *S. pyogenes* - für Infektionen im Respirationstrakt und für Haut- und Weichteilinfektionen verantwortlich.

Streptokokken der Gruppe C (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich)

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Penicillin	113	100	0	0
Erythromycin	113	85,0	0,9	14,2
Clindamycin	113	91,2	0	8,8
Tetracyclin	113	88,5	0	11,5
Levofloxacin	109	100	0	0
Moxifloxacin	110	99,1	0	0,9

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Streptokokken der Gruppe G (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich)

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Penicillin	91	100	0	0
Erythromycin	91	62,6	1,1	36,3
Clindamycin	91	64,8	0	35,2
Tetracyclin	91	61,5	1,1	37,4
Levofloxacin	90	100	0	0
Moxifloxacin	82	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Laut EUCAST gilt das Ergebnis von Penicillin für alle β -Lactam-Antibiotika (ausgenommen: Ticarcillin +/- β -Lactamase-Inhibitor, Mecillinam, Cefixim, Ceftazidim).

Ciprofloxacin und Ofloxacin werden als nicht ausreichend wirksam eingestuft und ohne Testung als R ausgewiesen.

***Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken)**

Im Jahr 2015 konnten insgesamt 210 Pneumokokken-Isolate von 176 Patienten nachgewiesen werden, die Mehrzahl (87%) stammt aus dem Respirationstrakt (inkl. Augen- und Ohrabstrichen). 1 Stamm wurde aus einer Blutkultur isoliert, 5 aus Liquor bzw. Liquorkultur.

(cave: auch bei Pneumokokken gilt, dass nicht jeder Keimnachweis mit einer Infektion gleichzusetzen ist. Der Anteil von asymptomatischen Trägern (vorw. Kinder) im Nasen- und Rachenraum wird in der Literatur mit bis zu 50% angegeben.)

Pneumokokken verursachen Infektionen im gesamten Respirationstrakt (Otitis media, Sinusitis, Conjunctivitis, Ulcus serpens corneae, akute Exacerbation bei COPD, Pneumonie, Pleuraempyem) und können zu Sepsis und Meningitis führen. Entscheidender Virulenzfaktor ist eine Polysaccharidkapsel, welche den Erreger vor Phagozytose schützt. Unbekapselte Pneumokokken lösen hingegen keine Infektion aus. Die Antigenstruktur der Kapsel erlaubt eine Unterteilung in unterschiedliche Serovare.

Für die Therapie einer Atemwegsinfektion durch Pneumokokken wird prinzipiell Penicillin als Mittel der Wahl angeführt, doch ist aufgrund zunehmender Berichte über das Auftreten einer Penicillinresistenz besondere Vorsicht geboten. In Österreich ist die Resistenzsituation prinzipiell als günstig einzuschätzen. Als weitere Antibiotika kommen Cephalosporine, Makrolide und neuere Chinolone in Frage. Für die Meningitis sind Ceftriaxon, bei ausgeprägter regionaler Penicillinresistenz Vancomycin und Rifampicin von Bedeutung.

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Penicillin	161	88,8	11,2	0
Amoxicillin	161	93,2	3,7	3,1
Cefotaxim	158	96,2	3,2	0,6
Erythromycin	161	85,1	0,6	14,3
Clindamycin	161	91,3	0	8,7
Tetracyclin	161	90,1	0	9,9
Trimeth/Sulfa	160	91,9	0,6	7,5
Levofloxacin	160	100	0	0
Moxifloxacin	135	100	0	0

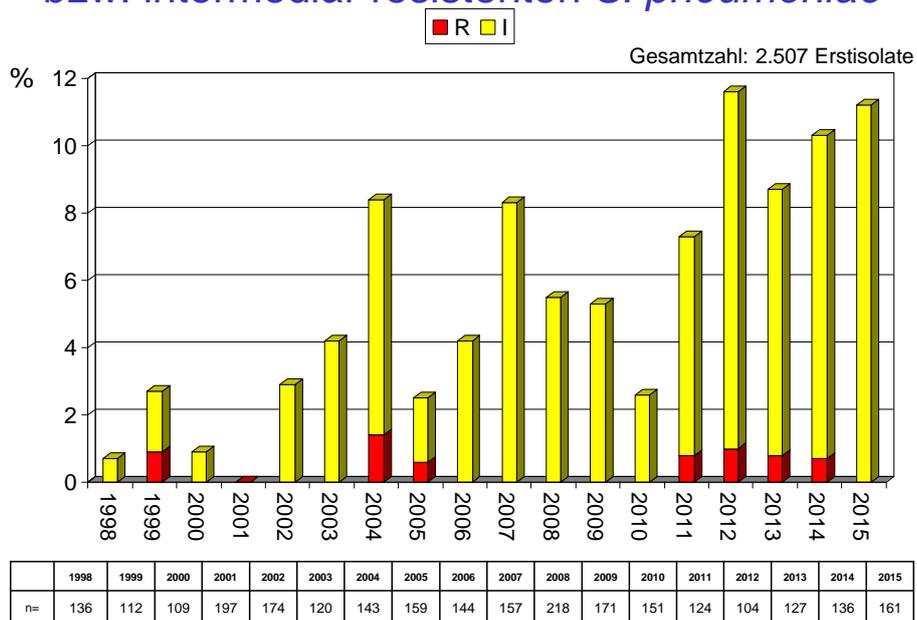
Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Insgesamt wurden bei 19 Patienten Pneumokokken mit einer Penicillin MHK $\geq 0,125$ mg/l erfasst, wobei häufig eine Ko-Resistenz mit anderen Substanzen beobachtet werden konnte:

Geschlecht (Alter)	Lokalisation	Serotyp	Pen-MHK	Ko-Resistenz:
• ♀ (1a)	Hals	15A	0,12	Te, Ery, CC
• ♀ (2a)	Nase	14	0,25	Sxt, Ery, CC
• ♀ (3a)	Auge	6B	0,25	Te, Sxt, Ery, CC
• ♀ (3a)	Nase	19F	0,5	Te, Ery, CC
• ♀ (5a)	Ohr	19F	1	Te, Sxt, Ery, CC
• ♀ (15a)	Nase	18C	0,12	Te, Sxt, Ery+/-
• ♀ (16a)	Tonsille	n.t.	2	Te, Ery, CC
• ♀ (27a)	Nase	19A	2	Te, Sxt, Ery, CC
• ♀ (29a)	Nase	14	1	Ery, CC
• ♀ (37a)	Nase	6B	1	Te, Sxt, Ery, CC
• ♀ (41a)	Auge	n.t.	0,12	Sxt
• ♀ (45a)	Gen.-Abs	19F	1	Ery
• ♂ (1a)	Nase	6A	0,125	Sxt
• ♂ (5a)	Ohr	n.t.	0,25	
• ♂ (10a)	Rachen	16F	0,25	
• ♂ (13a)	Blutkultur	11A	0,25	Sxt
• ♂ (21a)	BAL	6C	0,25	
• ♂ (25a)	peritons. Abs	n.t.	1	Sxt
• ♂ (55a)	Sputum	19F	1	Te, Sxt, Ery

(Angabe der MHK in mg/L)

Anteil der Penicillin resistenten bzw. intermediär resistenten *S. pneumoniae*



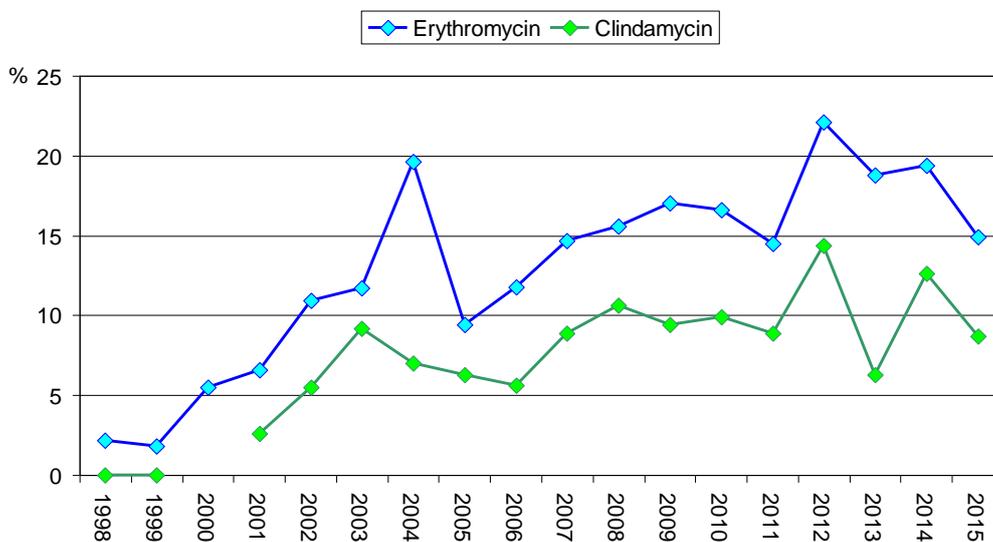
Wie aus der Abbildung ersichtlich, sind in den letzten Jahren nur ganz vereinzelt Penicillin resistente Isolate (rote Balken) gefunden worden. Die größere Anzahl der nicht voll empfindlichen Pneumokokken zeigt lediglich eine verminderte Empfindlichkeit gegen Penicillin (gelbe Balken), was sich nicht auf den Therapieerfolg auswirken sollte, wenn ausreichend hoch dosiert wird.

Die Penicillin-Resistenz beruht auf einer verminderten Affinität des Antibiotikums zur Zielstruktur, den Penicillin-Binde-Proteinen. Je schwächer diese Bindungsfähigkeit wird, desto unempfindlicher wird der Pneumokokkenstamm. Die genetische Basis der Penicillin-Resistenz ist eine Mutation im Bakterienchromosom. Liegt eine ausreichende Empfindlichkeit gegen Penicillin vor, kann man davon ausgehen, dass auch andere β -Lactam-Antibiotika, wie Amoxicillin, Amoxi/Clav., Cefaclor, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefepim und Carbapeneme eine gute Wirksamkeit besitzen.

cave: Laut EUCAST werden einige β -Lactam-Antibiotika als nicht ausreichend wirksam eingestuft (Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefixim, Ceftazidim, Ceftibuten) und ohne Testung am Befund mit R ausgewiesen.

Auch Ciprofloxacin und Ofloxacin zeigen keine gute Wirksamkeit, Wildtypen (ohne zusätzlich erworbene Resistenz) werden automatisch mit I am Befund angegeben.

Anteil der Erythromycin bzw. Clindamycin resistenten (R+I) Pneumokokken



Invasive Isolate (aus Liquor bzw. Blutkulturen):

				Ko-Resistenz
• ♀ (57a)	Liquor	Serotyp: 6A	Pen-MHK: 0,06	
• ♀ (66a)	Liquor	Serotyp: 3	Pen-MHK: $\leq 0,016$	
• ♂ (13a)	Blutkultur	Serotyp: 11A	Pen-MHK: 0,25	Sxt
• ♂ (85a)	Liquor	Serotyp: 6A	Pen-MHK: $\leq 0,064$	

(Angabe der MHK in mg/L)

Fazit: Die vollständige Penicillinresistenz ist in unserem Einsendebereich als sehr selten einzustufen, es besteht nach wie vor keine Veranlassung, die derzeit gültigen Therapieempfehlungen zu korrigieren. Auch bei invasiven Isolaten ist eine gute Wirksamkeit der 3.-Generationscephalosporine zu erwarten. Eine Kombination mit Vancomycin bei der empirischen Initialtherapie einer Pneumokokkenmeningitis ist aus mikrobiologischer Sicht somit nicht notwendig.

Sollten jedoch Makrolide bei Infektionen im Respirationstrakt eingesetzt werden, könnten Therapieversager aufgrund einer Resistenzrate von ca. 15-20% - insbesondere bei Kindern - auftreten.

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis zählt zur physiologischen Standortflora der Schleimhäute der oberen Atemwege, kann jedoch auch zu Infektionen, typischerweise des Respirationstraktes führen. Üblicherweise produziert der Erreger β -Lactamasen, die ihn unempfindlich gegen Penicillin und Amoxicillin machen.

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Amoxi/Clav	78	100	0	0
Cefuroxim iv.	76	100	0	0
Cefotaxim	78	100	0	0
Tetracyclin	78	100	0	0
Trim/Sulfa	78	94,8	2,6	2,6
Erythromycin	78	100	0	0
Levofloxacin	77	100	0	0
Moxifloxacin	77	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Laut EUCAST werden einige β -Lactam-Antibiotika als nicht ausreichend wirksam eingestuft (Penicillin, Amoxicillin, Cefazolin, Cefalexin, Ceftazidim) und ohne Testung mit R am Befund ausgewiesen. Auch Cefuroxim oral wird als nicht verlässlich wirksam eingestuft und (ohne Vorliegen eines zusätzlichen Resistenzmechanismus) mit I am Befund angegeben.

Haemophilus influenzae

H. influenzae wird gelegentlich bei klinisch gesunden Trägern nachgewiesen, kann aber auch unterschiedliche Infektionen verursachen, wie Meningitis, Epiglottitis, Otitis media, Sinusitis oder zur akuten Exacerbation einer chronischen Bronchitis führen. Aufgrund der Impfung gegen *H. influenzae* Typ B sind Meningitis und Epiglottitis jedoch sehr seltene Ereignisse geworden.

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Amoxicillin	489	81,6	0	18,4
Amoxi/Clav	489	95,7	0	4,3
Cefuroxim iv	481	90,6	6,7	2,7
Cefotaxim	482	100	0	0
Tetracyclin	489	99,8	0	0,2
Trim/Sulfa	489	89,2	0	10,8
Erythromycin	489	0	99,6	0,4
Levofloxacin	487	99,4	0	0,6
Moxifloxacin	484	99,4	0	0,6

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Der wichtigste Resistenzmechanismus ist die Bildung einer β -Laktamase, die zu einer Unwirksamkeit von Amoxicillin führt. Es gibt aber auch β -Lactamase negative Amoxicillin-resistente Stämme (BLNAR). Die Kombination Amoxicillin + β -Lactamase-Inhibitor zeigt in vitro 95,0% Wirksamkeit.

cave: Die Wirksamkeit von Makroliden gegen *H. influenzae* wird als nicht ausreichend eingeschätzt (Wildtyp zeigt intermediäres Verhalten) und das Testergebnis von Erythromycin gilt auch für Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin.

Außerdem werden Cephalosporine wie Cefaclor, Cefalexin, Cefalotin und Ceftazidim als nicht wirksam eingestuft und ohne Testung am Befund als R ausgewiesen. Auch oral verabreichtes Cefuroxim ist laut EUCAST nicht ausreichend wirksam (Wildtyp zeigt intermediäres Verhalten).

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist sehr bescheiden hinsichtlich seiner Nährstoffansprüche und gilt als typischer Nass- oder Pfützenkeim. Außerdem ist er ein bedeutender Hospitalismuserreger mit hoher Umweltpersistenz. Deshalb lässt er sich immer wieder aus mehrfach verwendbaren Lösungen, Augentropfen und sogar ungenügend konzentrierten Desinfektionsmittellösungen nachweisen. Dementsprechend findet sich der Keim häufig im äußeren Gehörgang von Schwimmern, wo er eine Otitis externa auslösen kann. Im Krankenhaus gelangt er über kontaminierte Inhalationsgeräte, Ultraschallvernebler, Klimaanlage oder bei Intubation in den Respirationstrakt und kann insbesondere bei Immunsupprimierten zur Pneumonie führen.

P. aeruginosa kann auch verschiedene - vorwiegend chronische - Wunden (Brandwunden, Ulcus cruris, Decubitus) besiedeln und zu einer grünspanartigen Verfärbung des Wundheilers führen. Diese Eigenschaft hat zur Namensbildung (aeruginosus = grünspanartig) beigetragen. Ein eindringlich süßlich-aromatischer Geruch lässt sich diagnostisch am Krankenbett verwenden.

***Pseudomonas aeruginosa* – Isolate aus dem Ohr**

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Pip/Taz	152	98,0	0	2,0
Ceftazidim	94	97,9	0	2,1
Cefepim	94	96,8	0	3,2
Meropenem	94	88,3	9,6	2,1
Gentamicin	152	94,7	0	5,3
Amikacin	94	94,7	5,3	0
Ciprofloxacin	152	94,1	0	5,9

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Bedingt durch unterschiedliche Resistenzmechanismen ist *P. aeruginosa* gegen eine Vielzahl von Antibiotika primär resistent (Aminopenicilline, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporine der 1. und 2. Generation, Cefotaxim, Ceftriaxon, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Tetracyclin).

***Pseudomonas aeruginosa* – Isolate aus dem unteren Respirationstrakt**

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz	134	84,3	0	15,7
Ceftazidim	121	90,1	0	9,9
Cefepim	117	93,2	0	6,8
Imipenem	117	78,6	3,4	17,9
Meropenem	121	80,2	14,0	5,8
Gentamicin	130	95,4	0	4,6
Tobramycin	73	100	0	0
Amikacin	119	95,8	4,2	0
Ciprofloxacin	134	89,6	1,5	9,0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate
(CF Proben wurden nicht berücksichtigt)

Im Berichtsjahr 2015 ist besonders die Carbapenemresistenz auffällig, die von Jahr zu Jahr weiter ansteigt. In den meisten Fällen liegen dieser Resistenz Effluxmechanismen und Veränderungen der Porine zugrunde, Metallo- β -Lactamasen sind relativ selten.

Klebsiella-Gruppe

Klebsiella pneumoniae bzw. *Klebsiella oxytoca* können Infektionen im Respirationstrakt (Pneumonie, Lungenabszess, Bronchitis, Sinusitis, Mastoiditis, Otitis), im Gastrointestinaltrakt (Cholecystitis, Cholangitis, Peritonitis) sowie Harnwegsinfektionen, Sepsis, Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis und Wundinfektionen verursachen.

Klebsiella-Gruppe – Isolate aus dem unteren Respirationstrakt

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	125	80,8	0	19,2
Pip/Taz	126	77,8	5,6	16,7
Cefuroxim iv	115	78,3	0	21,7
Cefotaxim	126	92,1	1,6	6,3
Ceftazidim	106	90,6	3,8	5,7
Cefepim	106	94,3	3,8	1,9
Imipenem	106	99,1	0	0,9
Meropenem	106	99,1	0	0,9
Gentamicin	126	97,6	0	2,4
Amikacin	104	98,1	1,9	0
Trim/Sulfa	126	92,9	0,8	6,3
Ciprofloxacin	126	94,4	0	5,6

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Alle *Klebsiella*-Arten weisen eine natürliche Resistenz gegenüber Penicillin, Ampicillin und Amoxicillin auf. Da Klebsiellen sehr häufig eine erworbene Resistenz (meist durch Plasmide bedingt) aufweisen, ist bei Erregernachweis eine Resistenztestung unbedingt notwendig.

ESBL:

Wie in den Vorjahren konnten auch im Jahr 2015 **ESBL** produzierende Stämme nachgewiesen werden, wobei gegenüber dem Vorjahr eine Zunahme zu beobachten ist.

Extended spectrum β -Lactamasen sind sehr unterschiedliche Enzyme, die in der Lage sind, β -Lactam-Antibiotika mit erweitertem Wirkspektrum wie 3.- und 4.-Generations-cephalosporine zu inaktivieren. Bisher verlässlich wirksam aus der Gruppe der β -Lactam-AB wurden Carbapeneme eingestuft. Vereinzelt treten jedoch Carbapenem-Resistenzen auch in unserem Einsendebereich auf:

Carbapenem-Resistenz:

2010 wurden bei **3** Patienten multiresistente Klebsiellen mit Carbapenem-Resistenz aus dem unteren Respirationstrakt nachgewiesen.

2011 sind bei **2** Patienten Carbapenem resistente *K. pneumoniae* aufgetreten.

2012 sind bei **5** Patienten Carbapenem resistente *Klebsiella* spp. (4x *K. pneumoniae*, 1x *K. oxytoca*) aus dem Respirationstrakt nachgewiesen worden.

2013 konnten wiederum **5** Patienten mit Carbapenem resistenten *Klebsiella* sp. im unteren Respirationstrakt detektiert werden. In 3 Fällen konnte eine KPC bildende *K. oxytoca* isoliert werden, wobei ein zeitlicher und örtlicher Zusammenhang ein nosokomiales Geschehen wahrscheinlich erscheinen lässt. Ein Patient mit KPC positiver *K. pneumoniae* wurde von Italien transferiert. Bei einem weiteren Patienten konnte *K. pneumoniae* mit Metallo- β -Lactamase Produktion und ein multiresistenter *Acinetobacter baumannii* isoliert werden.

Ab **2014** wurden auf Empfehlung des **RKI** (Robert Koch Institut) Carbapenem-resistente Enterobakterien generell mit dem Zusatz 4MRGN am Befund gekennzeichnet (siehe Kapitel 3MRGN / 4MRGN, S. 80).

Bei **3** Patienten konnten solche multiresistente *Klebsiella*-Isolate aus dem Respirationstrakt nachgewiesen werden:

- 1) 57a Patient bei st.p. Lebertransplantation
- 2) 48a Patient bei st.p. Verätzung
- 3) 45a Patient mit Peritonitis bei st.p. PEG

2015: 4MRGN aus dem unteren Respirationstrakt:

- 1) 45a Patient bei st.p. Lebertransplantation und *K. pneumoniae* 3MRGN, Entwicklung eines 4MRGN unter Meropenem-Therapie
- 2) 66a Patient mit KHK mit *K. pneumoniae* 3MRGN, Entwicklung eines 4MRGN unter Meropenem-Therapie
- 3) 32a Patient mit Verbrennung (st.p. Rumänien) mit 2 phänotypisch unterschiedlichen *K. pneumoniae*-Stämmen und zusätzlich *P. aeruginosa* (4MRGN)

Staphylococcus aureus – Isolate aus dem gesamten Respirationstrakt

S. aureus (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	520	23,3	0	76,7	279	27,2	0	72,8
Oxacillin	520	95,4	0	4,6	279	94,6	0	5,4
Gentamicin	520	98,1	0	1,9	278	97,5	0	2,5
Tetracyclin	520	97,7	0	2,3	279	97,1	0	2,9
Trim/Sulfa	520	100	0	0	278	99,6	0	0,4
Ciprofloxacin	517	94,6	0	5,4	278	91,0	0	9,0
Erythromycin	520	82,1	0	17,9	279	82,8	0	17,2
Clindamycin	520	83,8	0	16,2	279	83,5	0	16,5
Vancomycin					38	100	0	0
Teicoplanin					38	100	0	0
Fusidinsäure	520	98,7	0	1,3	279	99,3	0	0,7
Rifampicin	520	100	0	0	279	99,6	0	0,4
Linezolid	520	100	0	0	279	100	0	0
Mupirocin	519	99,8	0	0,2	279	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate
(CF Proben wurden nicht berücksichtigt)

Die Resistenzsituation bei *S. aureus* aus dem Respirationstrakt hat sich im Vergleich zu den Vorjahren nicht auffällig verändert.

Die Oxacillin (Methicillin) - Resistenz (MRSA) von Patienten im LKH liegt wieder etwas höher als im niedergelassenen Bereich, die Rate pendelt in den letzten Jahren auf einem relativ niedrigen Niveau.

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass in dieser Materialgruppe auch MRSA Screening-Untersuchungen inkludiert sind.

Um die MRSA Entwicklung darzustellen, sind *S. aureus* und MRSA in einem eigenen Kapitel (siehe Kap. multiresistente Erreger) bearbeitet.

Mykobakterien

Vorerst werden die Resistenzdaten aus den Jahren 2000 bis 2014 zusammengefasst dargestellt.

Resistenztestung (Isolate aus den Jahren 2000-2014)

	getestet	%S	%I	%R
Streptomycin	146	94,5	0,7	4,8
Rifampicin	147	99,3	0	0,7
Ethambutol	147	100	0	0
Pyrazinamid	148	98,0	0	2,0
Isoniacid	147	93,2	0	6,8

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Lediglich im Jahr 2013 konnte ein Stamm mit Multiresistenz (definiert als Isoniacid- und Rifampicin-Resistenz) isoliert werden.

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 14 Patienten mit *Mycobacterium tuberculosis complex* bzw. 2 Patienten mit *Mycobacterium bovis BCG* erfasst, bei weiteren 17 Patienten (davon 14 CF-Patienten) konnten „atypische“ Mykobakterien (MOTT) nachgewiesen werden.

Resistenztestung (Isolate aus dem Jahr 2015)

	getestet	%S	%I	%R
Streptomycin	16	100	0	0
Rifampicin	16	100	0	0
Ethambutol	16	100	0	0
Pyrazinamid	16	87,5	0	12,5
Isoniacid	16	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Speziesdifferenzierung und Resistenzbestimmung werden von der Nationalen Referenzzentrale für Mykobakterien (AGES Wien) durchgeführt.

2.) Durchfallerkrankungen

Folgende darmpathogene Erreger werden bei jeder Stuhluntersuchung mit der Anforderung „Stuhl auf bakterielle Durchfallerreger“ routinemäßig erfasst:

- *Salmonella* sp.
- *Campylobacter* sp.
- *Shigella* sp.
- *Yersinia* sp.

Insgesamt wurden 11.232 Stuhlproben von 8.433 Patienten auf bakterielle Durchfallerreger untersucht, folgende (fakultativ) pathogene Keime wurden isoliert:

Keim	
<i>Campylobacter</i> sp.	568 von 454 Patienten
<i>Salmonella</i> sp.	150 von 93 Patienten
<i>Aeromonas</i> sp.	8 von 7 Patienten
<i>Yersinia enterocolitica</i>	5 von 5 Patient
<i>Helicobacter pullorum</i>	2 von 1 Patient
<i>Helicobacter</i> sp.	1 von 1 Patient

Alle meldepflichtigen Erreger werden routinemäßig an die Nationale Referenzzentrale zur Bestätigung bzw. zur Typisierung geschickt.

Die Typisierung der 5 ***Yersinia enterocolitica*** Stämme ergab Serovar O:3

VTEC / EHEC (Verotoxin produzierende *E. coli* / Enterohämorrhagische *E. coli*): werden routinemäßig **nur** bei Kindern bis zum 7. Lebensjahr bzw. bei blutigen und schleimig-eitrigen Durchfallstühlen oder auf gezielte Anforderung untersucht.

Insgesamt wurden 843 Stuhlproben auf Shiga-Toxin (Stx1 und Stx2) getestet, wobei in 3 Proben von 2 Patienten ein Shiga-Toxin bildender *E. coli* gefunden werden konnte:

- 1) 3a Patient EHEC O157:HNM
- 2) 4a Patientin *E. coli* O:rough:HNM

Clostridium difficile:

Wird **nur** auf Anforderung (bei Verdacht auf Antibiotika-assoziierte Diarrhoe) untersucht (Toxinnachweis direkt von der Stuhlprobe vorwiegend mittels PCR und kulturelle Anzucht).

Insgesamt wurden 4.377 Proben von 2.817 Patienten auf *C. difficile* untersucht und 564 Isolate von 333 Patienten nachgewiesen. Eine routinemäßige Resistenztestung ist nicht üblich bzw. erforderlich und erfolgt nur auf ausdrücklichen Wunsch des Einsenders.

Klebsiella oxytoca:

98 Stühle wurden auf *K. oxytoca* untersucht, die neben *C. difficile* als Ursache einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) gilt. Von 44 Patienten konnten insgesamt 47 Isolate nachgewiesen werden. Da eine Pathogenität nur bei Toxin-bildenden Stämmen (Tilivallin) gegeben ist, ist der Erregernachweis alleine nur wenig aussagekräftig. Eine routinemäßige Toxinbestimmung kann derzeit allerdings nicht angeboten werden.

Lebensmittelvergiftung (LMV):

Bei Verdacht auf LMV wird **zusätzlich** zum normalen Probenansatz auf *S. aureus*, *Bacillus cereus* und *Clostridium perfringens* untersucht.

Im Berichtsjahr konnte in 2 Fällen *S. aureus* (von 2 Patienten) in einer Stuhlprobe nachgewiesen werden. Beide Stämme waren jedoch keine Enterotoxin-Bildner.

B. cereus konnte in keiner Probe nachgewiesen werden.

Clostridium perfringens konnte in 41 Proben (30 Patienten) gefunden werden.

Hinweis: zur Abklärung einer Lebensmittelintoxikation sind Stuhlproben nur wenig geeignet, wesentlich aussichtsreicher sind Untersuchungen der Lebensmittel, die an der AGES Graz durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Ausbruchgeschehen ist laut Steirischem Seuchenplan die Meldung an die zuständige Gesundheitsbehörde notwendig.

Listerien:

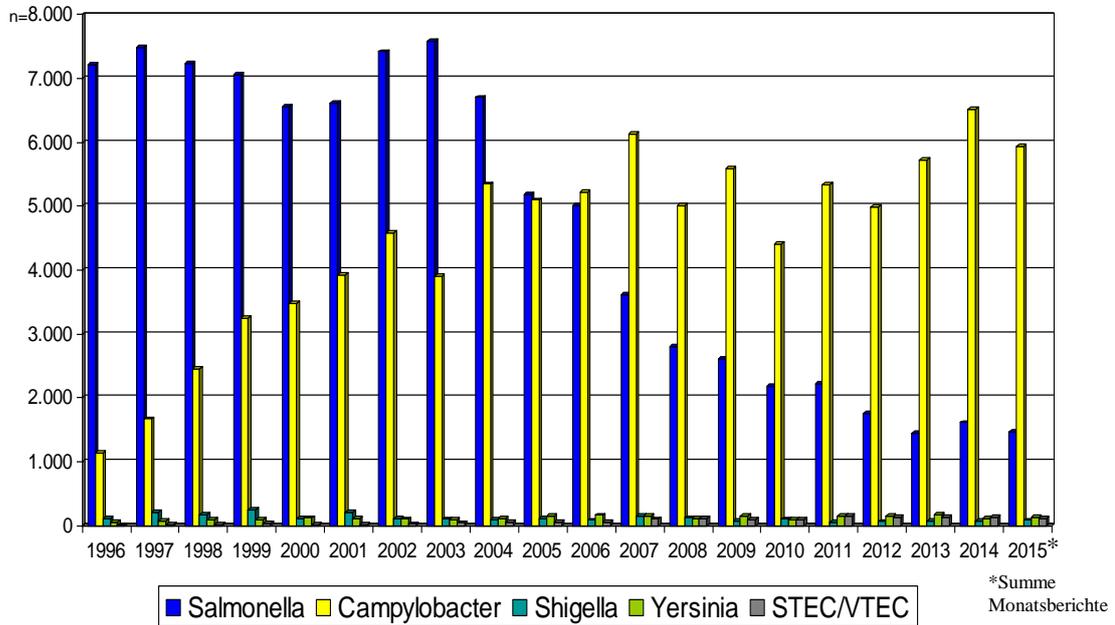
Insgesamt wurden 217 Stühle mit gezielter Fragestellung auf Listerien gescreent.

Lediglich in einer Stuhlprobe konnte *Listeria innocua* isoliert werden, die jedoch als nicht pathogen eingestuft wird.

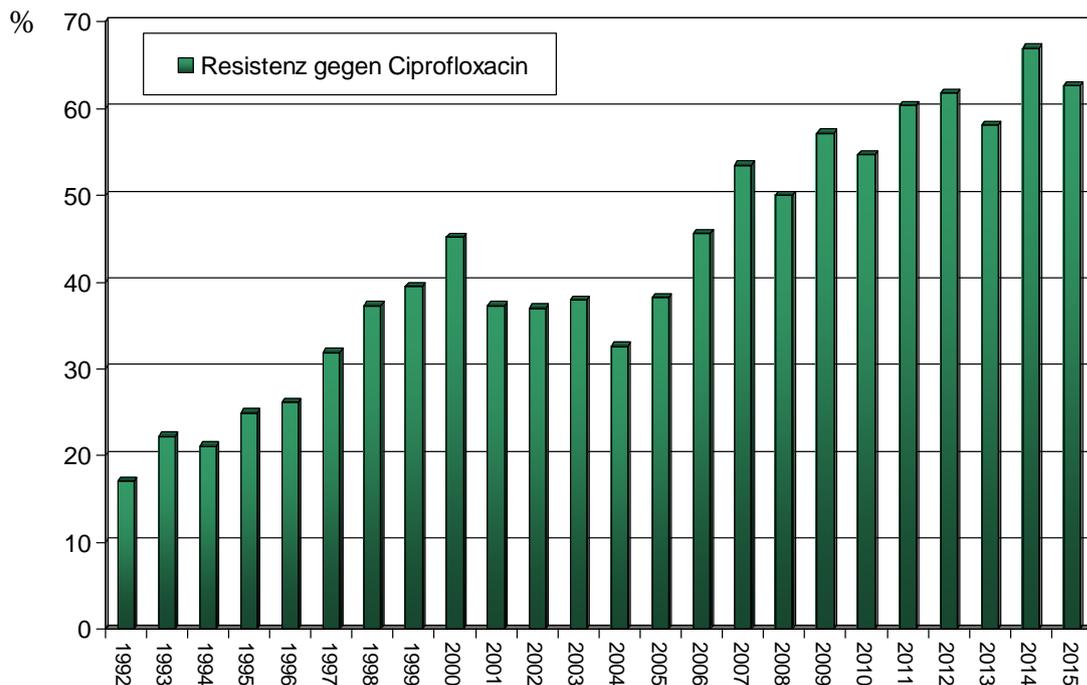
2015 wurden auch keine invasiven *Listeria monocytogenes* nachgewiesen.

Gemeldete Fälle „bakterieller Lebensmittelvergiftungen“ in Österreich

1996-2015



Resistenzentwicklung von *Campylobacter* spp. gegen Ciprofloxacin (n=11.887) in Prozent



Campylobacter sp.:

Resistenztestung (alle Spezies vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Tetracyclin	428	68,7	0	31,3
Ciprofloxacin	428	37,4	0	62,6
Erythromycin	428	99,5	0	0,5

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Campylobacter jejuni:

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Tetracyclin	383	70,2	0	29,8
Ciprofloxacin	383	38,4	0	61,6
Erythromycin	383	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Campylobacter coli:

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Tetracyclin	42	52,4	0	47,6
Ciprofloxacin	42	28,6	0	71,4
Erythromycin	42	95,2	0	4,8

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die Ciprofloxacinresistenz stieg im Jahr 2011 erstmals **über 60%** und erreichte im Jahr 2014 mit über 65% den vorläufigen Höchststand, 2015 ist zwar ein leichter Rückgang zu erkennen, die Resistenzrate liegt aber noch deutlich über 60% (siehe Abb. unten Seite 25).

Die Resistenzlage bei den Makroliden ist weiterhin günstig, wenn auch ansteigend.

Salmonella sp.:

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	86	87,2	0	12,8
Cefotaxim	86	98,8	0	1,2
Trim/Sulfa	86	100	0	0
Ciprofloxacin	86	77,9	0	22,1

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Hinweis: Bei einer Durchfallerkrankung ist eine Antibiotika-Therapie sowohl bei *Campylobacter*- als auch bei *Salmonella*-Nachweis nur in besonderen Fällen bzw. bei kompliziertem Verlauf indiziert.

Nachweis extraintestinaler *Salmonella*-Isolate:

- ♀ (1a) Harn S. Thyphimurium monophasisch LT:U
- ♀ (74a) Harn S. Infantis (Cipro-R)
- ♀ (77a) Harn S. Thompson
- ♀ (85a) Harn S. Infantis (Cipro-R)

- ♀ (22a) Blutkultur bei FUO S. Daressalam II

Helicobacter pylori

Insgesamt wurden im Berichtsjahr 964 Magenbiopsien auf *H. pylori* untersucht, daraus konnten 292 Isolate von 230 Patienten angezüchtet werden.

In den meisten Fällen stammen die Proben von Patienten mit Therapieversagen bzw. Rezidiv.

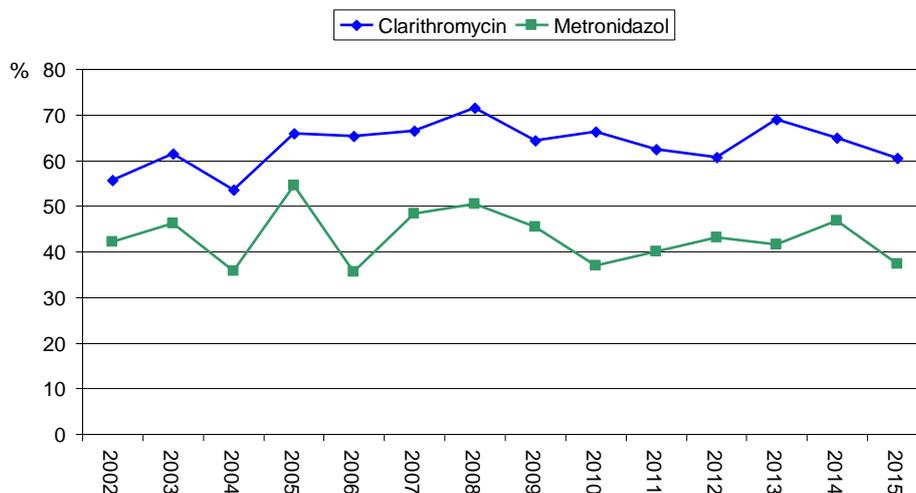
Resistenztestung (alle Einsender):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	207	99,5	0	0,5
Tetracyclin	207	100	0	0
Clarithromycin	207	39,6	1,0	59,4
Metronidazol	207	62,8	0	37,2
Levofloxacin	207	80,7	0	19,3
Rifampicin	207	84,5	0	15,5

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die Resistenztestung bei *H. pylori* erfolgt routinemäßig durch MHK-Bestimmung mittels Gradiententest; bei langsam wachsenden Stämmen kann diese mehrere Tage dauern.

Anteil der Metronidazol bzw. Clarithromycin resistenten (R+) *Helicobacter pylori*



3.) Infektionen der Harnwege

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 21.466 Harnproben von 15.228 Patienten untersucht. 5.833 stammen aus dem LKH-Univ.Klinikum Graz (davon 29,6% ohne Keimwachstum) und 14.500 aus dem niedergelassenen Bereich (davon 6,8% ohne Keimwachstum). Insgesamt wurden in diesen Proben 33.810 Keime identifiziert.

Folgende Keime wurden nachgewiesen (Häufigkeit $\geq 1\%$)

	Niedergelassene Ärzte	LKH
<i>Escherichia coli</i>	27,9% (davon 7,6% ESBL)	26,3% (davon 7,8% ESBL)
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	23,8%	21,6%
Koagulase-negative Staphylokokken	14,9%	16,3%
<i>Proteus/Morganella</i> -Gruppe	5,7% (davon 0% ESBL)	5,6% (davon 0,9% ESBL)
<i>Klebsiella</i> spp.	4,8% (davon 3,9% ESBL)	7,0% (davon 9,8% ESBL)
Streptokokken der Viridans Gruppe	3,9%	2,4%
<i>Enterobacter/Citrobacter</i> -Gruppe	3,4% (davon 0,2% ESBL)	3,7% (davon 3,5% ESBL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,2%	5,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokokken der Gruppe B)	2,5%	1,2%
Sprosspilze	2,1%	5,2%
<i>Lactobacillus</i> sp.	1,5%	0,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,4% (davon 14,9% MRSA)	2,1% (davon 16,2% MRSA)

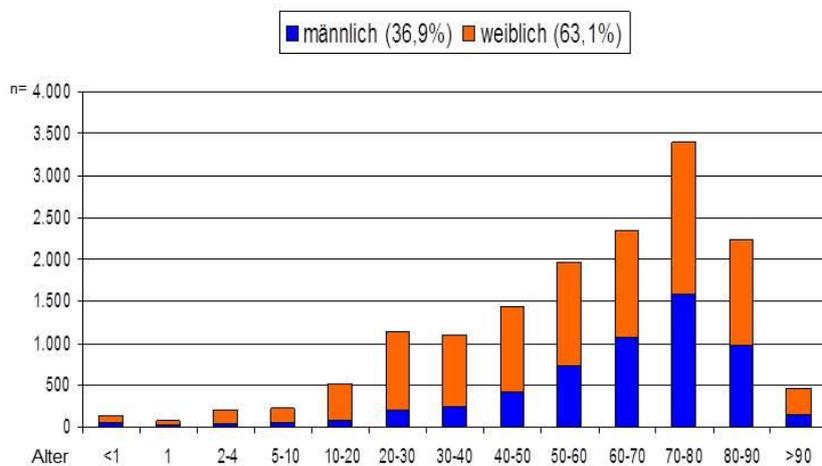
Erwartungsgemäß ist der Anteil an *P. aeruginosa* und an Sprosspilzen aus Probenmaterial des stationären Bereiches höher.

Auffällig beim Vergleich der beiden Einsendergruppen ist die fast idente ESBL-Rate von *E. coli*, während die ESBL-Rate bei *Klebsiella* sp. und bei der *Enterobacter*-Gruppe im LKH Graz deutlich höher als im niedergelassenen Bereich liegt.

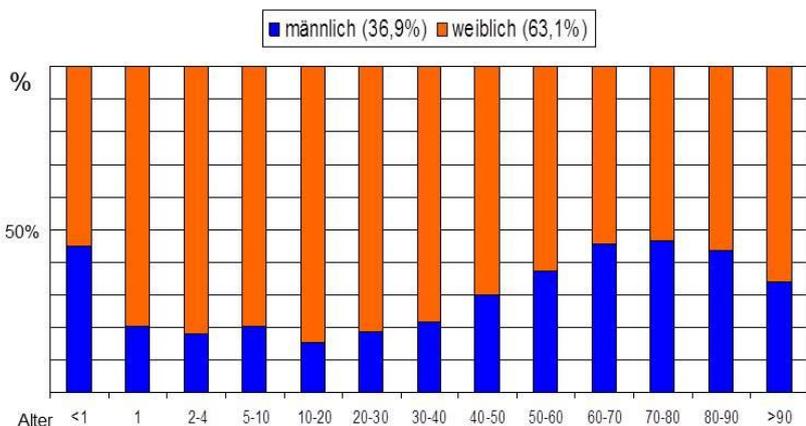
Außerdem wurden 604 **Harnproben von anderen Krankenanstalten** (außer dem LKH) zur Untersuchung geschickt. Insgesamt wurden aus diesem Einsendegut 937 Keime identifiziert. Die Keimverteilung unterscheidet sich nicht wesentlich; *E. coli* mit 27,1% in diesem Probenkollektiv bleibt sowohl im niedergelassenen als auch im stationären Bereich der häufigste HWI Erreger.

Der Anteil von ESBL-bildenden Stämmen an den *E. coli* Gesamtisolaten betrug 9,1% (23 von 254), für ESBL-bildende *Klebsiella* spp. 10,1% (8 von 79). Von den insgesamt 15 *S. aureus* Isolaten wurde ein Isolat als MRSA identifiziert.

Altersverteilung der Patienten (n=15.228) mit Harnproben 2015



Geschlechtsverteilung der Patienten (n=15.228) mit Harnproben 2015



Escherichia coli

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH-Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	4.806	63,2	0	36,8	1.159	59,6	0	40,4
Amoxi/Clav	4.806	94,3	0	5,7	1.159	92,7	0	7,3
Pip/Taz	651	86,6	7,7	5,7	1.159	96,5	1,2	2,2
Mecillinam	4.798	97,5	0	2,4	1.152	97,4	0	2,6
Cefalexin	4.806	91,5	0	8,5	1.158	91,9	0	8,1
Cefuroxim-oral	4.806	91,9	0	8,0	1.159	92,4	0	7,6
Cefotaxim	4.806	92,4	0,1	7,6	1.159	92,8	0,1	7,2
Ertapenem	652	100	0	0	1.159	100	0	0
Meropenem	652	100	0	0	1.159	100	0	0
Gentamicin	651	86,0	0	14,0	1.159	94,1	0,1	5,8
Trimethoprim	4.806	74,5	0	25,5	1.159	75,5	0	24,5
Trim/Sulfa	4.806	74,7	0	25,3	1.159	75,7	0,1	24,2
Fosfomycin oral	119	98,3	0	1,7	23	91,3	0	4,3
Ciprofloxacin	4.806	83,7	0,1	16,2	1.159	85,2	0,3	14,6
Nitrofurantoin	4.803	99,5	0	0,5	1.159	99,7	0	0,3

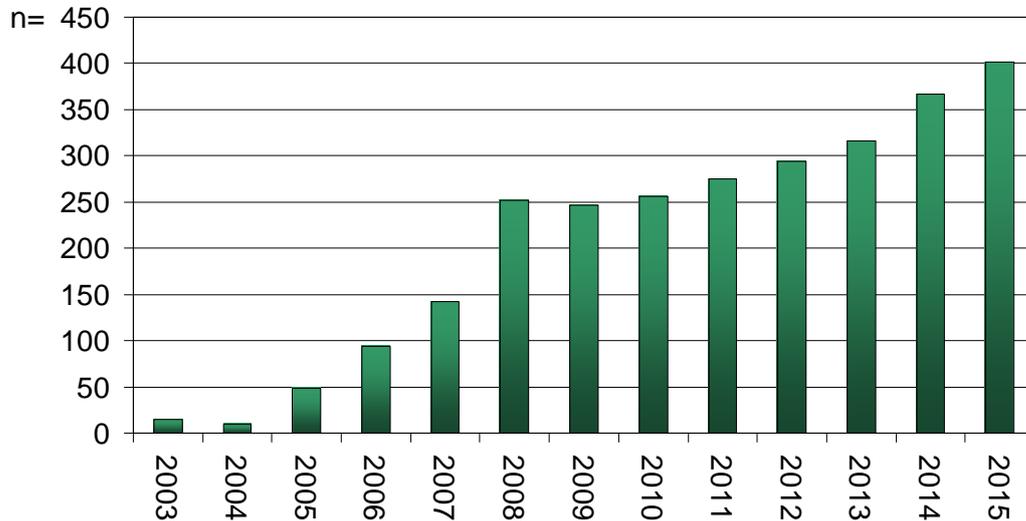
Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Gegenüber dem Vorjahr ist es zu keinen gravierenden Veränderungen gekommen.

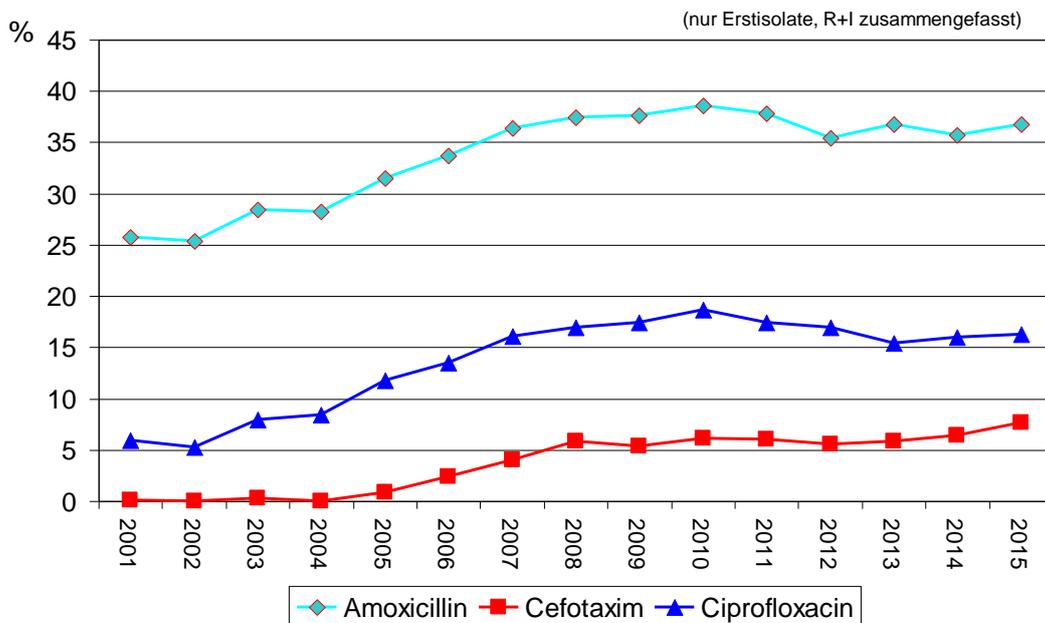
Der Trend der Resistenzzunahme gegen Chinolone v.a. im niedergelassenen Bereich ist seit 2010 zwar leicht rückläufig, gegenüber dem Vorjahr allerdings gleich geblieben. (Ciprofloxacin-Resistenzraten im niedergelassenen Bereich: 2003: 7,8%, 2004: 8,1%, 2005: 11,6%, 2006: 13,2%, 2007: 15,9%, 2008: 16,0%, 2009: 17,0%, 2010: 18,5%, 2011: 17,3%, 2012: 16,8%, 2013: 15,4%, 2014: 16,0%).

Die Zunahme von multiresistenten ESBL-Bildnern unter den *E. coli* Harnisolaten hat im Jahre 2004 begonnen (besonders im niedergelassenen Bereich), hat sich in den folgenden Jahren etwas abgeflacht und zeigt seit 2011 wieder einen deutlicheren Anstieg (siehe Abbildung S. 32).

Anzahl der Patienten mit ESBL-bildendem *E. coli* aus dem Harn (niedergelassener Bereich)



Resistenzentwicklung von *E. coli* aus Harnproben (niedergelassener Bereich)



***Escherichia coli* (ESBL pos.)**

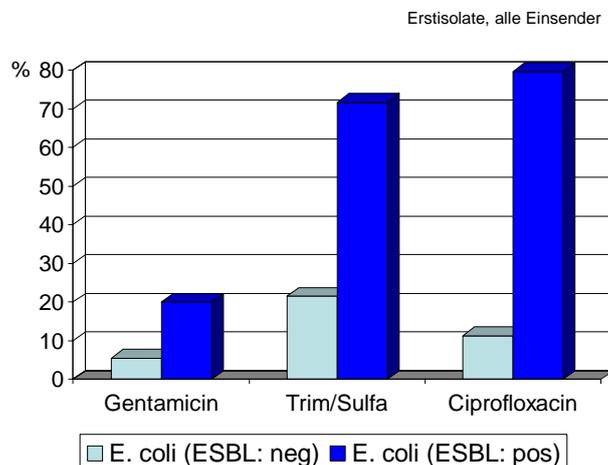
Resistenztestung (Erstisolate aus dem Harn aller Einsender)

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	443	0	0	100
Amoxi/Clav	443	66,8	0	33,2
Mecillinam	435	95,4	0	4,6
Pip/Taz	429	76,7	13,3	10,0
Ertapenem	431	100	0	0
Meropenem	431	100	0	0
Gentamicin	431	80,0	0	20,0
Trimethoprim	443	28,0	0	72,0
Trim/Sulfa	443	28,2	0,2	71,6
Fosfomycin oral	48	95,8	0	4,2
Ciprofloxacin	443	20,3	0,7	79,0
Nitrofurantoin	443	97,3	0	2,7

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die Behandlung einer Harnwegsinfektion durch ESBL bildende *E. coli* gestaltet sich aufgrund der ausgeprägten Koresistenz mitunter schwierig. Als verlässlich wirksam werden lediglich Carbapeneme eingeschätzt.

Vergleich der Koresistenz bei *E. coli* (ESBL: neg.) und *E. coli* (ESBL: pos.) aus dem Harn (2015)



Proteus mirabilis

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH-Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	663	72,2	0	27,8	142	75,4	0	24,6
Amoxi/Clav	663	99,1	0	0,9	142	98,6	0	1,4
Mecillinam	653	96,5	0	3,5	139	92,8	0	7,2
Pip/Taz					142	100	0	0
Cefalexin	663	98,8	0	1,2	142	97,9	0	2,1
Cefuroxim oral	663	99,8	0	0,2	142	99,3	0	0,7
Cefotaxim	663	100	0	0	142	99,3	0	0,7
Ceftazidim					142	99,3	0	0,7
Cefepim					142	99,3	0	0,7
Ertapenem					142	100	0	0
Meropenem					142	100	0	0
Gentamicin					142	87,3	0,7	12,0
Trimethoprim	663	54,0	0	46,0	142	67,6	0	32,4
Trim/Sulfa	663	55,2	0	44,8	142	69,0	0	31,0
Ciprofloxacin	663	85,5	0,8	13,7	142	85,9	0	14,1

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Proteus mirabilis besitzt eine intrinsische Resistenz (u.a.) gegen Nitrofurantoin.

Klebsiella – Gruppe

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH-Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	938	94,6	0	5,4	268	88,1	0	11,9
Mecillinam	927	96,3	0	3,7	263	92,4	0	7,6
Pip/Taz					267	89,9	3,0	7,1
Cefalexin	937	93,9	0	6,1	264	88,6	0	11,4
Cefuroxim oral	938	93,2	0	6,8	264	88,6	0	11,4
Cefotaxim	938	95,2	0,7	4,1	268	89,2	1,5	9,3
Ceftazidim					267	90,3	2,2	7,5
Cefepim					267	91,4	5,2	3,4
Ertapenem					263	99,6	0	0,4
Meropenem					267	100	0	0
Gentamicin					267	95,5	0	4,5
Trimethoprim	937	87,6	0,2	12,2	268	83,2	0	16,8
Trim/Sulfa	938	88,2	0,2	11,6	268	83,2	0,4	16,4
Ciprofloxacin	938	94,3	0,3	5,3	268	89,2	1,9	9,0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die Nachweisrate an ESBL-bildenden *Klebsiella*-Isolaten aus dem Harn ist in den letzten Jahren weitgehend gleich geblieben, im Jahr 2015 etwas ansteigend (zahlenmäßig stellt *E. coli* das weitaus größere Problem dar).

Von den insgesamt 1.320 nachgewiesenen *K. pneumoniae* Isolaten aus Harnproben waren 88 (6,7%) ESBL-Bildner, *K. oxytoca* wurde 415x isoliert, davon waren 11 (2,7%) ESBL-Bildner.

Pseudomonas aeruginosa

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen und stationären Bereich im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz	509	92,1	0	7,9	200	95,5	0	4,5
Ceftazidim	510	93,9	0	6,1	200	96,0	0	4,0
Cefepim	510	96,1	0	3,9	200	97,5	0	2,5
Meropenem	510	89,6	3,7	6,7	200	92,5	4,5	3,0
Gentamicin	509	97,2	0	2,8	200	99,5	0	0,5
Ciprofloxacin	515	86,2	1,2	12,6	200	88,5	0,5	11,0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Laut EUCAST sind bei *Pseudomonas aeruginosa* Mecillinam, alle Cephalosporine (ausgenommen Ceftazidim und Cefepim), Ertapenem, Fosfomycin, Nitrofurantoin, Norfloxacin und Ofloxacin als nicht ausreichend wirksam eingestuft und werden ohne Testung mit R am Befund ausgewiesen.

Enterobacter – Gruppe

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH-Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz					77	77,9	5,2	16,9
Cefotaxim	305	92,8	0	7,2	77	71,4	0	28,6
Ceftazidim					77	75,3	1,3	23,4
Cefepim					77	98,7	1,3	0
Ertapenem					77	97,4	0	2,6
Meropenem					77	100	0	0
Gentamicin					77	100	0	0
Trimethoprim	305	96,7	0,3	3,0	77	96,1	0	3,9
Trim/Sulfa	305	97,4	0	2,6	77	96,1	0	3,9
Ciprofloxacin	305	98,7	0	1,3	77	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die meisten *Enterobacter*-Arten besitzen eine natürliche Resistenz gegen Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefalotin, Cefuroxim und Cefoxitin (AmpC). Bei einer Therapie sollte auch auf Cephalosporine der 3. Generation verzichtet werden (Gefahr der Induktion einer AmpC Hyperproduktion). Aufgrund dieser therapeutischen Einschränkung bleiben Chinolone und Trimethoprim +/- Sulfa als wirksame Substanzen für eine orale Therapie verfügbar.

Staphylococcus aureus

Resistenztestung (Isolate aller Einsender):

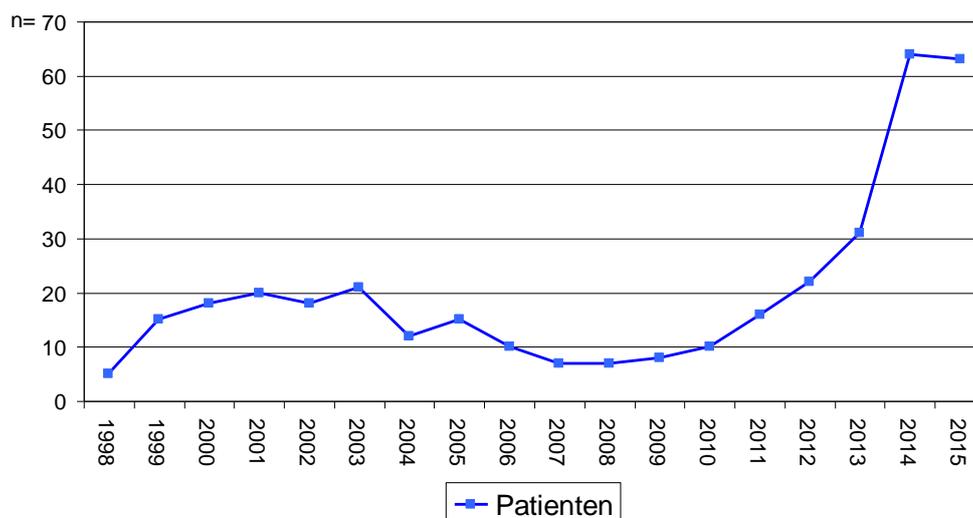
Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	369	25,7	0	74,3
Oxacillin	369	86,7	0	13,3
Gentamicin	147	90,5	0	9,5
Trimethoprim	363	95,0	0	5,0
Trim/Sulfa	369	98,9	0	1,1
Ciprofloxacin	369	71,0	0	29,0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Mecillinam und Fosfomycin oral sind laut EUCAST ungenügend wirksam. Auch für Nitrofurantoin gibt es für *S. aureus* keine Interpretationsrichtlinien.

Auffällig ist der starke Anstieg von MRSA in Harnproben seit 2011 (siehe Abbildung).

Anzahl der Patienten mit MRSA aus Harnproben (alle Einsender)



Staphylococcus saprophyticus

Resistenztestung (Isolate aller Einsender):

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	154	89,0	0	11,0
Amoxi/Clav	154	100	0	0
Trimethoprim	152	94,1	0	5,9
Trim/Sulfa	154	99,4	0	0,6
Ciprofloxacin	154	98,7	0	1,3
Nitrofurantoin	154	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

S. saprophyticus ist verantwortlich für das Dysurie-Syndrom bei jüngeren Frauen sowie für einen Teil der unspezifischen Urethritis bei Männern. *S. saprophyticus* ist generell gut antibiotikaempfindlich und wirft keine Therapieprobleme auf.

cave: Fosfomycin gilt als unwirksam.

Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)

Resistenztestung (Isolate vom niedergelassenen Bereich und LKH-Graz im Vergleich):

Antibiotikum	Niedergelassene				LKH			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	1.697	97,4	0	2,6	443	82,8	0	17,2
Amoxi/Clav	1.697	97,4	0	2,6	443	82,8	0	17,2
Nitrofurantoin*	1.649	99,9	0	0,1	374	98,7	0	1,3

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Bedingt durch die ausgeprägte natürliche Antibiotikaresistenz (Cephalosporine, Aminoglykoside, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Lincosamide) stehen für die Therapie von Enterokokkeninfektionen grundsätzlich nur wenige Substanzen zur Verfügung.

Eine Resistenztestung bei Harnisolaten wird generell nur bei hohen Bakterienkonzentrationen durchgeführt.

Abzuleiten von den Resistenzergebnissen ist ein relativ hoher Anteil von *E. faecium* (mit einer generell höheren Resistenzrate gegen Amoxicillin) in den Harnproben von stationären Patienten.

*Die Testung von Nitrofurantoin ist nur für *E. faecalis* möglich.

Allgemeine Bemerkungen:

Laut EUCAST sind folgende Substanzen **nur** für die Therapie des **unkomplizierten** Harnwegsinfekts geeignet: Mecillinam, Cefalexin, Cefuroxim oral, Cefpodoxim, Cefixim, Trimethoprim, Fosfomycin oral, Nitrofurantoin.

Mecillinam: Für Mecillinam gibt es **nur** für *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Proteus mirabilis* Interpretationsrichtlinien.

Fosfomycin: Für Fosfomycin gibt es keine Hemmhofdurchmesser nach EUCAST, es ist somit eine MHK-Testung notwendig. Diese wird (aus Kostengründen) routinemäßig nicht durchgeführt, sondern nur auf Anforderung bzw. wenn am Zuweisungsschein die Gabe von Monuril® angegeben ist. Interpretationsrichtlinien existieren nur für Enterobakterien.

Nitrofurantoin: Für Nitrofurantoin gibt es nur für *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus* und *Enterococcus faecalis* Interpretationsrichtlinien.

Chinolone: Laut EUCAST galten 2013 generell alle Chinolone als nicht ausreichend wirksam für die Therapie einer Enterokokken-Infektion, am Befund wurde daher ein R ausgewiesen ohne dass eine Testung durchgeführt wurde.

Ab **2014** ist von EUCAST eine **Neubewertung** der Wirksamkeit von Gyrasehemmern im **Harntrakt** erfolgt und eine Änderung dahingehend vorgeschlagen worden, dass bei Enterokokken aus dem Harn Ciprofloxacin und Levofloxacin mit S am Befund ausgewiesen werden können, wenn der Hemmhof bei Norfloxacin ≥ 12 mm beträgt.

cave: Seit Einführung von EUCAST gibt es bei Enterobakterien keine intermediär resistenten Ergebnisse für Amoxicillin +/- Clavulansäure und Mecillinam.

4.) Keimnachweis aus Proben des weiblichen Genitaltraktes:

Da die Geburtshilflich-Gynäkologische Universitätsklinik nach wie vor nicht routinemäßig von unserem Labor versorgt wird, sind in diesem Abschnitt vor allem Proben von Fachärzten dargestellt.

Im Jahr 2015 sind 10.491 Proben aus dem weiblichen Genitaltrakt zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt worden. Insgesamt wurden 33.068 Keime (von 8.960 Patientinnen) isoliert.

Bei der Darstellung der Häufigkeit wird nicht unterschieden, ob es sich um Keime der physiologischen Standortflora oder um fakultative bzw. obligate Pathogene handelt.

Folgende Keime (n=33.068) wurden nachgewiesen:
(Häufigkeit $\geq 1\%$)

<i>Lactobacillus</i> sp.	23,9%
Koagulase-negative Staphylokokken	15,4%
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	13,2%
<i>Escherichia coli</i>	9,8%
	(davon 1,1% ESBL)
Sprosspilze (<i>Candida</i> - u. <i>Saccharomyces</i> -Arten)	7,5%
Streptokokken der Viridans-Gruppe	7,4%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Str. der Gruppe B)	5,7%
<i>Prevotella</i> sp.	5,1%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	2,4%
<i>Bacteroides</i> sp.	2,1%
<i>Corynebacterium</i> sp.	1,9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,1%
	(davon 1,1% MRSA)

Das Erregerspektrum und das prozentuale Verteilungsmuster haben sich in den letzten 16 Berichtsjahren bis auf wenige Prozentpunkte nicht verändert.

Escherichia coli

Resistenztestung (Vergleich mit dem Jahr 2000):

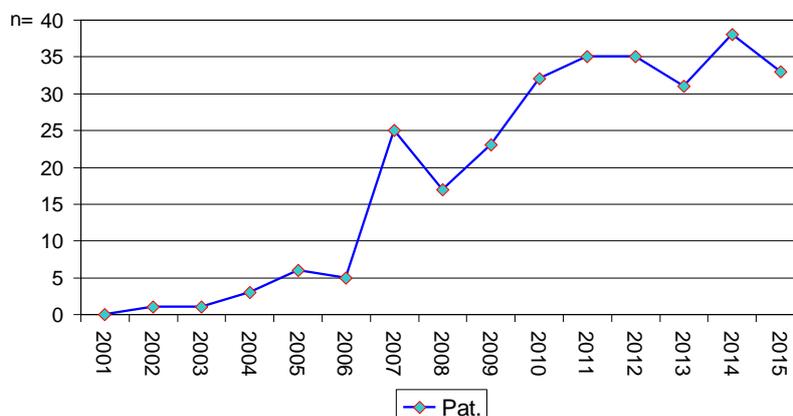
Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	1.379	75,0	0	25,0	779	83,6	1,4	15,0
Amoxi/Clav	1.379	96,8	0	3,2	780	96,2	2,7	1,2
Pip/Taz	1.379	99,7	0,1	0,2	675	99,4	0,4	0,1
Cefuroxim iv	1.316	98,1	0	1,9	778	99,9	0,1	0
Cefotaxim	1.379	98,2	0	1,8	778	100	0	0
Meropenem					779	100	0	0
Gentamicin	1.379	97,2	0	2,8	779	99,9	0	0,1
Trim/Sulfa	1.379	87,0	0	13,0	780	92,7	0	7,3
Ciprofloxacin	1.379	96,0	0,1	3,9	780	98,8	0,3	0,9

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Eine Resistenztestung von *E. coli* aus dem weiblichen Genitaltrakt erfolgt generell nur bei hohen (+++) Keimzahlen.

Die Resistenzlage hat sich für die meisten Substanzgruppen im Vergleich zum Jahr 2000 deutlich geändert. Die Amoxicillin-Resistenz ist von 15% auf 25% geklettert und hat sich somit fast verdoppelt. Auch bei Trim/Sulfa und Ciprofloxacin hat sich die Lage verschlechtert.

Anzahl der Patientinnen mit ESBL-pos. *E. coli* aus dem Genitaltrakt



Staphylococcus aureus

Resistenzvergleich (Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	314	34,7	0	65,3	222	41,9	0	58,1
Oxacillin	314	99,0	0	1,0	222	100	0	0
Gentamicin	314	98,7	0	1,3	222	99,5	0	0,5
Tetracyclin	314	97,1	0	2,9	222	94,1	0	5,9
Trim/Sulfa	314	100	0	0	222	100	0	0
Ciprofloxacin	313	99,0	0	1,0	222	100	0	0
Erythromycin	314	85,7	0	14,3	222	91,4	0	8,6
Clindamycin	314	86,3	0	13,7	222	98,2	0	1,8
Fusidinsäure	314	99,7	0	0,3	222	99,5	0	0,5
Rifampicin	314	100	0	0				
Mupirocin	313	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Aus Proben des weiblichen Genitaltraktes wurden bis 2006 keine MRSA-Isolate nachgewiesen. Im Jahr 2015 wurde bei insgesamt 3 Patientinnen ein MRSA detektiert.

Insgesamt auffällig ist die Steigerung der Erythromycin-Resistenz, während die Tetracyclin-Resistenzrate leicht rückläufig ist. Der sprunghafte Anstieg der Clindamycin-Resistenz beruht vorwiegend auf dem Umstand, dass im Jahr 2000 die induzierbare MLS_B-Resistenz noch nicht bei der Interpretation des Testergebnisses berücksichtigt worden ist. Bei Vorliegen dieses Resistenzmechanismus wird nunmehr automatisch Clindamycin auf R gesetzt (mit einem Kommentar am Befund).

***Streptococcus agalactiae* (Streptokokken der Gruppe B)**

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	1.473	100	0	0	764	100	0	0
Tetracyclin	1.473	16,5	0,1	83,4	764	19,0	0,5	80,5
Ciprofloxacin					764	99,7	0,3	0
Levofloxacin	1.472	98,4	0,2	1,4				
Erythromycin	1.473	63,7	0	36,3	764	90,4	1,7	7,9
Clindamycin	1.473	65,6	0	34,4	764	93,3	0,1	6,5

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Inkludiert sind auch Screeninguntersuchungen von schwangeren Patientinnen, um eine asymptomatische Besiedelung der Geburtswege mit Streptokokken der Gruppe B, die zu perinatal erworbenen Infektionen (Sepsis, Meningitis) beim Neugeborenen führen können, abzuklären.

Der Anteil an Makrolid-resistenten Isolaten hat gegenüber dem Vorjahr (31,2%) um ca. 5 Prozentpunkte zugenommen, seit 2000 ist somit ein deutlicher Anstieg der Erythromycin-Resistenz bemerkbar. Auffällig ist auch die seit Jahren enorm hohe Resistenzrate gegen Tetracyclin im Vergleich zu anderen Streptokokkenspezies.

cave: Ciprofloxacin und Ofloxacin werden laut EUCAST als nicht wirksam eingestuft, es erfolgt die Angabe R am Befund ohne Testung.

B-Strepto-Screening:

109 Proben gelangten zur Untersuchung, in 19 Fällen (17,4%) wurden B-Streptokokken nachgewiesen.

cave: Die Abgeltung dieser Untersuchung wird von der Krankenkasse nach wie vor nicht übernommen.

Neisseria gonorrhoeae

Im Jahr 2015 konnten bei insgesamt 7 PatientInnen Gonokokken nachgewiesen werden. Es wurde keine Cefixim-Resistenz detektiert, allerdings waren 4 Isolate gegen Ciprofloxacin resistent.

Mykoplasmen

485 Proben wurden auf Mykoplasmen eingeschickt, 108x (22,3%) konnte *Ureaplasma* sp. und 11x (2,3%) *Mycoplasma hominis* nachgewiesen werden.

5.) Keimnachweis von Wundabstrichen, Abszessen, Drains u.ä.

Da eine Vielzahl an verschiedenen Untersuchungsmaterialien mit unterschiedlicher Fragestellung (Abklärung eines Infektionsgeschehens, postoperative Überwachung, MRSA-Screening,...) zur Untersuchung gelangt, ist eine Zuordnung zu einer eindeutig definierten Übergruppe nicht möglich. Trotzdem soll ein Überblick über die am häufigsten isolierten Erreger gegeben werden. Material, das offensichtlich nur von Körperoberflächen stammt, wurde nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden 12.650 Proben aus dieser Materialgruppe zur Untersuchung geschickt und 19.001 Keime identifiziert.

Folgende Keime (insgesamt 19.001) wurden isoliert (Häufigkeit $\geq 2\%$):

<i>Staphylococcus aureus</i>	15,9%
	(davon 11,3% MRSA)
Koagulase-negative Staphylokokken	13,5%
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	11,4%
	(davon 0,1% VRE)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,2%
<i>Escherichia coli</i>	5,9%
	(davon 11,0% ESBL)
Proteus/Morganella-Gruppe	5,4%
	(davon 0,1% ESBL)
Bacteroides-Gruppe	4,8%
Streptokokken der Viridans-Gruppe	4,7%
Enterobacter/Citrobacter-Gruppe	4,0%
	(davon 0,9% ESBL)
Sprosspilze (<i>Candida</i> spp.)	3,9%
Klebsiella-Gruppe	3,0%
	(davon 5,0% ESBL)
Peptostreptokokken-Gruppe	2,8%
Prevotella-Gruppe	2,6%
Corynebakterien	2,3%

Da der Anteil an Untersuchungsproben aus dem niedergelassenen Bereich und aus anderen Krankenhäusern in dieser Materialgruppe relativ klein ist, werden die Resistenzergebnisse der häufigsten Keime aller Einsender gemeinsam dargestellt

Staphylococcus aureus

Resistenztestung (alle Einsender im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	1.355	28,2	0	71,8	719	29,6	0	70,4
Oxacillin	1.355	91,5	0	8,5	719	94,2	0	5,8
Gentamicin	1.354	94,5	0	5,5	719	87,3	0,3	12,4
Tetracyclin	1.355	95,6	0,1	4,3	719	92,4	0	7,6
Trim/Sulfa	1.351	99,5	0,1	0,4	707	98,2	0	1,8
Fosfomycin iv	161	98,8	0	1,2	719	98,6	0	1,4
Ciprofloxacin	1.347	87,5	0	12,5	604	92,5	0	7,5
Moxifloxacin	1.314	90,9	0,8	8,4				
Erythromycin	1.355	81,5	0	18,5	719	81,5	0,3	18,2
Clindamycin	1.355	83,6	0,1	16,2	719	93,5	0	6,5
Vancomycin	163	100	0	0	719	100	0	0
Teicoplanin	163	100	0	0	633	100	0	0
Fusidinsäure	1.355	98,5	0	1,5	718	99,4	0,3	0,3
Rifampicin	1.355	100	0	0				
Linezolid	1.355	100	0	0				
Mupirocin	1.355	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

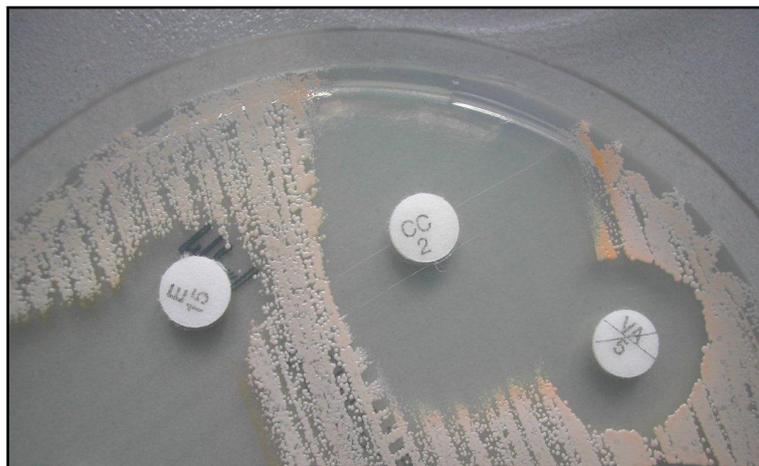
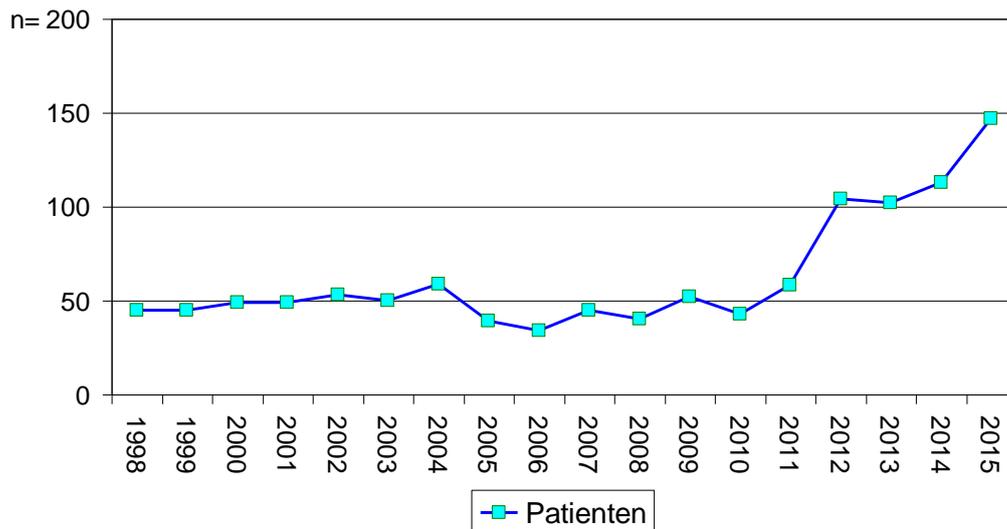
Der Anstieg der Clindamycin-Resistenz beruht auf dem Umstand, dass im Jahr 2000 die induzierbare MLS_B -Resistenz noch nicht berücksichtigt wurde. Bei Vorliegen dieses Resistenzmechanismus wird nunmehr automatisch Clindamycin auf R gesetzt (mit einem Kommentar am Befund, siehe Abb. Seite 47).

Der Anteil an MRSA Erstisolaten in dieser Materialgruppe lag im Jahr 2015 bei 8,5%, der Trend seit 2011 zeigt einen auffälligen Anstieg der MRSA Problematik.

(2005: 3,0%; 2006: 3,1%, 2007: 3,7%, 2008: 3,0%, 2009: 3,8%, 2010: 3,0%, 2011: 4,1%, 2012: 7,3%, 2013: 6,4%, 2014: 7,3%).

Fazit: Die MRSA Rate in unserem Einsendegebiet kann zwar noch als niedrig eingestuft werden, die Zunahme seit 2011 ist allerdings bedenklich.

Anzahl der Patienten mit MRSA aus Wunden



Induzierbare MLS_B -Resistenz bei *S. aureus*
(Clindamycin wird am Befund als R ausgewiesen)
(Text siehe S. 43 und 46)

Koagulase-negative Staphylokokken

Resistenztestung (alle Einsender im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin					566	28,4	0	71,6
Oxacillin	352	57,4	0	42,6	566	51,4	0	48,6
Gentamicin	353	74,8	0	25,2	566	71,0	3,0	26,0
Tetracyclin	350	84,6	5,1	10,3	566	84,5	0,5	15,0
Trim/Sulfa	349	82,2	0	17,8	560	76,3	0,2	23,6
Fosfomycin iv	147	57,8	0	42,2	566	62,7	1,1	36,2
Ciprofloxacin	351	69,5	0,3	30,2	480	71,7	1,7	26,7
Moxifloxacin	269	91,4	1,1	7,4				
Erythromycin	353	52,1	0	47,9	566	42,9	0,4	56,7
Clindamycin	353	57,5	2,0	40,5	565	63,4	0,7	35,9
Vancomycin	149	100	0	0	566	100	0	0
Teicoplanin	148	77,7	0	22,3	497	98,4	1,6	0
Fusidinsäure	353	87,3	0	12,7	565	85,3	4,6	10,1
Rifampicin	351	95,2	0	4,8				
Linezolid	353	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Als Hauptbestandteil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora treten Koagulase-negative Staphylokokken häufig als Kontaminanten von Untersuchungsmaterial auf. Eine Resistenztestung wird daher nur für Isolate durchgeführt, denen möglicherweise eine pathogene Bedeutung zukommt (z.B. bei Infektionen assoziiert mit implantierten Fremdkörpern oder intravasalen Kathetern).

Im Vergleich zum Jahr 2000 ist v.a. der Resistenzanstieg bei Teicoplanin auffällig. Dieser lässt sich durch die strengere Beurteilung der Substanz durch EUCAST erklären.

cave: Nach EUCAST ist für Vancomycin, Teicoplanin, Fosfomycin und Daptomycin keine Agardiffusionstestung möglich, es muss daher eine MHK-Bestimmung durchgeführt werden.

Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)

E. faecalis

Resistenztestung (alle Einsender im Vergleich zum Jahr 2001):

Antibiotikum	2015				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	297	100	0	0	109	100	0	0
Vancomycin	297	100	0	0	109	100	0	0
Teicoplanin	297	100	0	0	109	100	0	0
Linezolid	297	100	0	0				
Tigecyclin	281	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

E. faecium

Resistenztestung (alle Einsender im Vergleich zum Jahr 2001):

Antibiotikum	2015				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	145	0	0	100	31	25,8	0	74,2
Vancomycin	145	99,3	0	0,7	31	100	0	0
Teicoplanin	145	100	0	0	31	100	0	0
Linezolid	145	100	0	0				
Tigecyclin	143	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Laut EUCAST sind Penicillin, Tic/Clav, Mecillinam, alle Cephalosporine, Ertapenem, Meropenem, Aztreonam, alle Chinolone, Makrolide, Clindamycin, Tetracyclin, Fosfomycin, Fusidinsäure und Rifampicin bei Enterokokken als nicht ausreichend wirksam eingestuft, es erfolgt die Angabe R am Befund ohne Testung.

Escherichia coli

Resistenztestung (alle Einsender im Vergleich zum Jahr 2000):

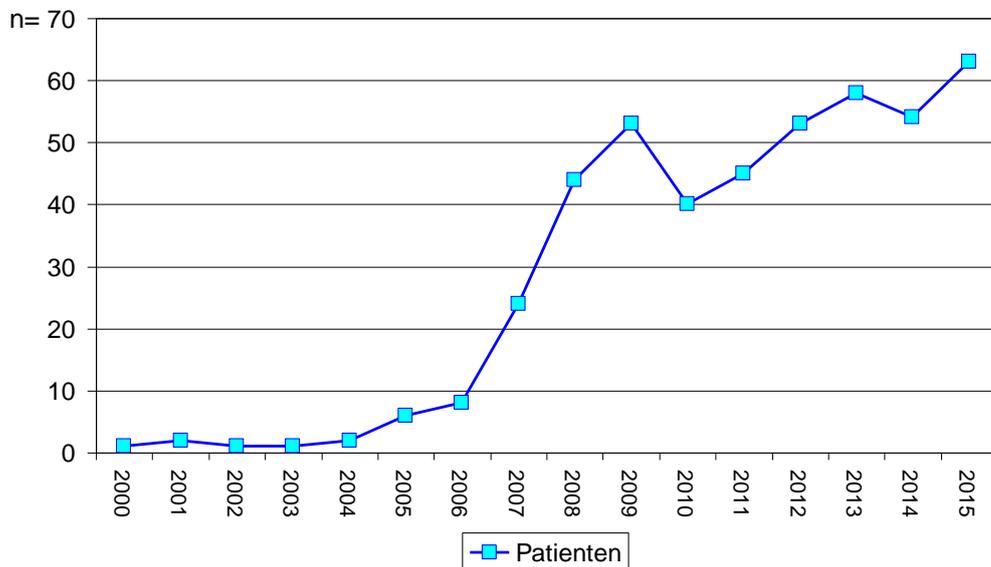
Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	547	57,8	0	42,2	272	72,4	0,4	27,2
Amoxi/Clav	547	85,2	0	14,8	272	91,2	5,9	2,9
Pip/Taz	547	93,8	1,6	4,6	257	98,4	0,8	0,8
Cefuroxim iv	505	88,9	0	11,1	271	95,9	3,0	1,1
Cefotaxim	547	90,7	0,2	9,1	272	99,6	0	0,4
Ceftazidim	441	89,3	5,0	5,7	272	99,6	0	0,4
Cefepim	441	92,5	3,9	3,6	249	99,6	0	0,4
Meropenem	441	100	0	0	149	100	0	0
Gentamicin	547	94,1	0	5,9	272	99,6	0,4	0
Amikacin	431	98,8	0,9	0,2	256	100	0	0
Trim/Sulfa	547	76,1	0	23,9	272	85,7	0	14,3
Ciprofloxacin	547	83,2	0,9	15,9	272	95,6	0	4,4
Moxifloxacin	545	83,5	0,6	16,0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

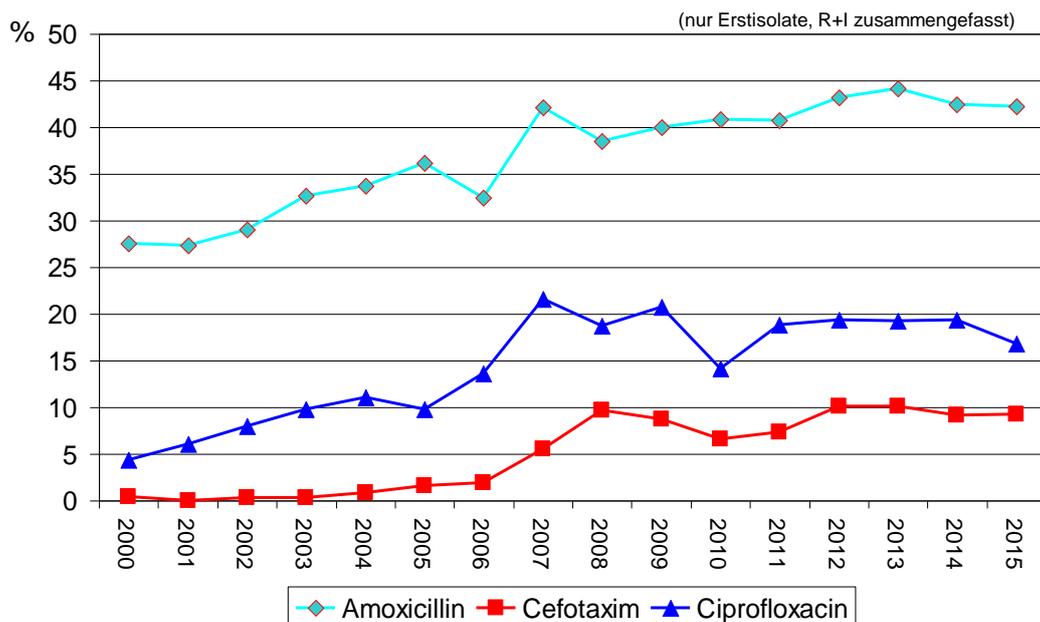
Der Anteil an ESBL-bildenden *E. coli* hat sich auch in der Materialgruppe „Wunden, Abszesse und Drains“ deutlich erhöht. Im Jahr 2000 waren es lediglich 5 Isolate von einem Patienten und bis 2005 haben sich nur vereinzelt multiresistente *E. coli*-Stämme finden lassen. Ab 2006 steigen die Zahlen, allerdings nicht so deutlich wie bei Harnproben (siehe S. 51 Abbildung oben).

Im Vergleich zum Jahr 2000 hat auch der Anteil an Ciprofloxacin-resistenten Isolaten deutlich zugenommen und sich in den letzten Jahren bei ca. 15-20% eingependelt (siehe S. 51 Abbildung unten).

Patienten mit Nachweis von ESBL-*E. coli* aus Wunden



Resistenzentwicklung von *E. coli* aus Wunden



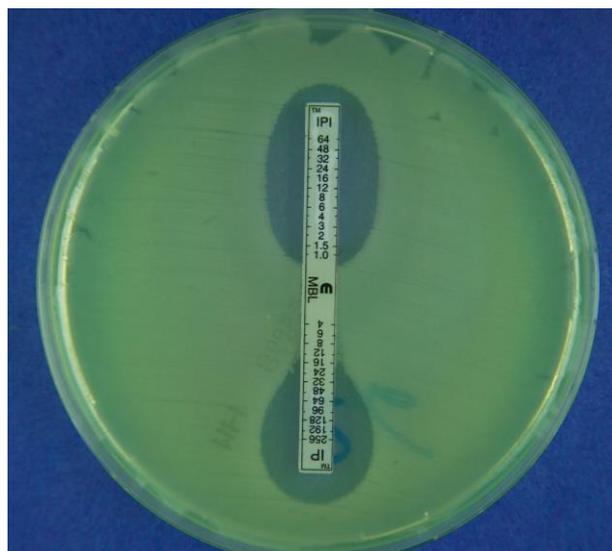
Pseudomonas aeruginosa

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz	403	92,8	0	7,2	186	98,9	0	1,1
Ceftazidim	308	93,2	0	6,8	202	97,5	2,0	0,5
Cefepim	308	93,5	0	6,5	181	97,8	0,6	1,7
Imipenem	308	81,2	4,9	14,0	125	98,4	0,8	0,8
Meropenem	308	84,7	8,1	7,1				
Gentamicin	405	98,8	0	1,2	202	91,1	4,0	5,0
Amikacin	302	96,0	1,0	3,0	185	96,2	2,2	1,6
Ciprofloxacin	405	90,4	2,0	7,7	202	90,1	2,5	7,4

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Der Anteil an Carbapenem-resistenten Isolaten ist gegenüber dem Vorjahr wieder etwas angestiegen. Ursache für eine Unempfindlichkeit können Veränderungen der Permeabilität, Effluxmechanismen oder Bildung von Enzymen, wie z.B. Metallo- β -Lactamasen (s.u.) sein.



Carbapenem-Resistenz aufgrund Bildung einer Metallo- β -Lactamase

Proteus mirabilis

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2001):

Antibiotikum	2015				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	267	71,5	0	28,5	64	71,9	1,6	26,6
Amoxi/Clav	267	96,3	0	3,7	64	98,4	1,6	0
Pip/Taz	267	100	0	0	64	100	0	0
Cefuroxim iv	257	99,2	0	0,8	64	98,4	1,6	0
Cefotaxim	267	99,3	0	0,7	64	100	0	0
Ceftazidim	174	99,4	0,6	0	64	100	0	0
Cefepim	173	100	0	0	64	100	0	0
Meropenem	174	100	0	0	32	100	0	0
Gentamicin	266	86,1	0,4	13,5	64	87,5	0	12,5
Amikacin	170	100	0	0	64	98,4	0	1,6
Trim/Sulfa	267	65,9	0	34,1	64	65,6	0	34,4
Ciprofloxacin	267	83,9	5,6	10,5	64	78,1	4,7	17,2
Moxifloxacin	267	75,7	1,9	22,5				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Klebsiella-Gruppe

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	305	93,1	0	6,9	139	90,6	7,2	2,2
Pip/Taz	305	91,8	3,9	4,3	132	95,5	0,8	3,8
Cefuroxim iv	261	93,1	0,4	6,5	139	91,4	3,6	5,0
Cefotaxim	305	98,0	0	2,0	139	97,1	0,7	2,2
Ceftazidim	251	97,2	0,8	2,0	139	97,1	0,7	2,2
Cefepim	251	98,0	1,6	0,4	131	97,7	0	2,3
Meropenem	251	100	0	0	66	100	0	0
Gentamicin	305	99,0	0	1,0	139	95,7	1,4	2,9
Amikacin	244	100	0	0	132	99,2	0,8	0
Trim/Sulfa	305	94,1	0,3	5,6	139	96,4	0	3,6
Ciprofloxacin	305	97,4	0,3	2,3	139	97,1	2,2	0,7
Moxifloxacin	303	95,7	0,3	4,0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

2015 sind 23 *Klebsiella* - Isolate mit ESBL-Produktion (22x *K. pneumoniae* und 1x *K. oxytoca*) von insgesamt 13 Patienten aus diesem Probenmaterial nachgewiesen worden.

Fazit: Wenn auch nicht so dramatisch wie bei Harnwegsinfekten, ist auch bei Wundabstrichen ein leichter Anstieg multiresistenter Enterobakterien, wie *Klebsiella* sp. und *E. coli*, festzustellen, wobei sich in den letzten Jahren die Kurve etwas abgeflacht hat.

6.) Keimnachweis aus Blutkulturen

Im Jahr 2015 gelangten 9.346 Proben (4.762 aerobe und 4.584 anaerobe Blutkulturflaschen) von 1.061 Patienten zur Untersuchung. In 1.070 Proben konnten insgesamt 1.251 Keime nachgewiesen werden (Positivrate: 11,4%).

Keimspektrum: (Häufigkeit $\geq 1\%$)

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,1%
<i>Escherichia coli</i>	9,8%
<i>Enterococcus faecium</i>	4,6%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,4%
<i>Staphylococcus hominis</i>	4,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,6%
<i>Candida albicans</i>	2,6%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,1%
<i>Serratia marcescens</i>	2,0%
MRSA	1,6%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1,5%
<i>Propionibacterium acnes</i>	1,0%
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1,0%

Besondere Blutkulturisolate:

- 15x *E. coli* (ESBL pos) von 7 Patienten
- 6x *Klebsiella pneumoniae* (ESBL pos) von 2 Patienten
- 1x *Enterobacter cloacae* (ESBL pos) von 1 Patient
- 20x MRSA von 5 Patienten
- 11x *S. aureus* (small colony variant) von 2 Patienten

Koagulase-negative Staphylokokken

Resistenztestung:

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Oxacillin	186	19,9	0	80,1
Gentamicin	187	61,0	0	39,0
Tetracyclin	186	76,9	9,7	13,4
Trim/Sulfa	183	67,8	0	32,2
Fosfomycin iv	181	43,1	0	56,9
Ciprofloxacin	182	34,1	0	65,9
Moxifloxacin	75	88,0	0	12,0
Erythromycin	187	31,0	0	69,0
Clindamycin	187	44,9	2,1	52,9
Vancomycin	181	100	0	0
Teicoplanin	180	72,8	0	27,2
Fusidinsäure	187	77,5	0	22,5
Rifampicin	187	89,8	0	10,2
Daptomycin	180	99,4	0	0,6
Linezolid	187	100	0	0
Tigecyclin	180	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Der Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken (CNS) aus einer Blutkultur kann auch durch eine Kontamination mit Hautflora bzw. durch eine Besiedelung intravasaler Katheter zustande kommen.

Der Anteil an Oxacillin- (Methicillin) resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken (MRCNS) liegt im Jahr 2015 bei 80%. Auch MRCNS weisen häufig Parallelresistenzen gegenüber anderen Wirkstoffen auf und stellen daher bei klinischer Relevanz ein großes Therapieproblem dar.

7.) Keimnachweis von Cava-Katheter-Spitzen

Im Jahr 2015 gelangten insgesamt 376 Cava-Katheter-Spitzen zur Untersuchung, davon waren 228 (60,6%) ohne Keimwachstum. Insgesamt wurden 200 Keime isoliert.

Keimspektrum in Gruppen zusammengefasst: (Häufigkeit >3%)

Koagulase-negative Staphylokokken	66,0%
Sprosspilze (<i>Candida</i> spp.)	9,0%
Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D)	8,5%
Enterobakterien	6,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5%

Koagulase-negative Staphylokokken

Resistenztestung:

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Oxacillin	91	15,4	0	84,6
Gentamicin	91	48,4	0	51,6
Tetracyclin	89	68,5	14,6	16,9
Trim/Sulfa	91	52,7	0	47,3
Fosfomycin iv	90	44,4	0	55,6
Ciprofloxacin	91	35,2	0	64,8
Erythromycin	91	24,2	0	75,8
Clindamycin	91	35,2	1,1	63,7
Vancomycin	90	100	0	0
Teicoplanin	88	76,1	0	23,9
Fusidinsäure	91	73,6	0	26,4
Rifampicin	91	87,9	0	12,1
Daptomycin	90	100	0	0
Linezolid	91	100	0	0
Tigecyclin	89	100	0	0

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

8.) Problemkeime auf (vorw. chir.) Intensivstationen

Pseudomonas aeruginosa

Als opportunistischer Krankheitserreger mit ausgeprägter natürlicher Antibiotikaresistenz besitzt *P. aeruginosa* große Bedeutung als nosokomialer Infektionserreger, der insbesondere auf Intensivstationen therapeutische Probleme bereiten kann. Angeführt werden im Vergleich die Resistenzergebnisse von Erstisolaten aller Lokalisationen aus dem Jahr 2000 und 2015.

Resistenztestung (alle Erstisolate im Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz	115	84,3	0	15,7	131	99,2	0	0,8
Ceftazidim	115	88,7	0	11,3	133	97,7	2,3	0
Cefepim	115	88,7	0	11,3	125	96,8	0	3,2
Imipenem	97	79,4	2,1	18,6				
Meropenem	115	83,5	8,7	7,8	113	93,8	2,7	3,5
Gentamicin	115	96,5	0	3,5	152	94,1	1,3	4,6
Tobramycin	54	94,4	0	5,6	117	94,9	0,9	4,3
Amikacin	97	92,8	4,1	3,1	130	100	0	0
Ciprofloxacin	115	87,8	2,6	9,6	152	94,1	1,3	4,6

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Im Vergleich zum Jahr 2000 sind deutliche Veränderungen in der Wirksamkeit der verschiedenen *Pseudomonas*-wirksamen Substanzen erkennbar.

Prinzipiell ist bei allen zur *Pseudomonas*-Therapie geeigneten Antibiotika unter Therapie mit dem Vorkommen resistenter Stämme zu rechnen, mikrobiologische Kontrolluntersuchungen sind daher unbedingt notwendig.

Staphylococcus aureus

Resistenztestung (alle Erstisolate im Vergleich mit dem Jahr 2001):

Antibiotikum	2015				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	130	24,6	0	75,4	268	29,5	0	70,5
Oxacillin	130	91,5	0	8,5	268	96,3	0	3,7
Gentamicin	130	98,5	0	1,5	271	90,8	0	9,2
Tetracyclin	129	96,1	0	3,9	268	94,0	0	6,0
Trim/Sulfa	130	99,2	0	0,8	271	100	0	0
Fosfomycin iv					271	99,3	0	0,7
Ciprofloxacin	128	87,5	0	12,5	201	93,5	0	6,5
Moxifloxacin	119	95,0	0	5,0				
Erythromycin	129	82,9	0	17,1	268	90,3	0	9,7
Clindamycin	129	82,9	0	17,1	268	97,0	0,4	2,6
Vancomycin					268	100	0	0
Teicoplanin					268	100	0	0
Fusidinsäure	129	99,2	0	0,8	268	99,6	0,4	0
Rifampicin	129	100	0	0	73	97,3	0	2,7
Linezolid	129	100	0	0				
Mupirocin	129	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Dem Kommentar von 2001: „Die Situation bei *S. aureus* scheint relativ günstig, eine MRSA-Rate von 3,7% ist international und auch innerhalb Österreichs als niedrig zu bewerten und unterstreicht die Sinnhaftigkeit von Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen“ ist nichts hinzuzufügen, auch wenn in den letzten 4 Jahren auf Intensivstationen ein leichter Anstieg der MRSA-Rate erkennbar ist. Hinweise auf Ausbrüche sind jedenfalls keine erkennbar, die insgesamt 16 MRSA-Patienten wurden über das Jahr verteilt auf 6 verschiedenen Intensivstationen betreut.

Escherichia coli

Resistenztestung (alle Erstisolate im Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	204	61,3	0	38,7	232	66,8	1,3	31,9
Amoxi/Clav	204	84,8	0	15,2	232	87,9	6,9	5,2
Pip/Taz	204	90,7	3,4	5,9	171	98,2	0,6	1,2
Cefuroxim iv	139	84,2	0	15,8	232	90,9	6,9	2,2
Cefotaxim	204	87,3	0,5	12,3	190	98,9	0	1,1
Ceftazidim	204	89,7	3,4	6,9	172	98,8	0	1,2
Cefepim	204	91,2	4,4	4,4	161	98,8	0	1,2
Meropenem	204	99,5	0	0,5	157	100	0	0
Gentamicin	204	93,1	0,5	6,4	232	98,7	0	1,3
Amikacin	147	95,2	3,4	1,4	169	100	0	0
Trim/Sulfa	204	81,9	0,5	17,6	232	82,8	0	17,2
Ciprofloxacin	204	86,3	1,0	12,7	232	94,0	0	6,0
Ofloxacin					157	94,3	0	5,7
Moxifloxacin	148	86,5	0,7	12,8				
Nitrofurantoin	56	98,2	0	1,8	59	96,6	1,7	1,7

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Die Resistenzlage hat sich im Vergleich zum Beobachtungsjahr 2000 generell verschlechtert, besonders auffällig ist die Zunahme der β -Lactam- und Chinolon-Resistenz.

Der Anteil an ESBL-bildenden Stämmen ist deutlich von 1,1% im Jahr 2000 auf knapp 9% im Jahr 2010 gestiegen.

2015 wurde 156x *E. coli* mit ESBL-Bildung bei insgesamt 28 Patienten nachgewiesen. Die Zunahme von ESBL bildenden *E. coli* auf den Intensivstationen ist kein spezifisches, sondern ein generelles Resistenzproblem.

Klebsiella-Gruppe

Resistenztestung (alle Erstisolate im Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	153	74,5	0	25,5	180	93,3	2,8	3,9
Pip/Taz	153	73,9	4,6	21,6	161	93,8	3,1	3,1
Cefuroxim iv	113	77,0	0	23,0	180	85,6	1,7	12,8
Cefotaxim	153	89,5	0	10,5	169	92,3	0	7,7
Ceftazidim	153	85,6	4,6	9,8	162	92,0	0	8,0
Cefepim	153	90,2	4,6	5,2	156	91,7	0	8,3
Meropenem	153	97,4	0	2,6	147	100	0	0
Gentamicin	153	95,4	0	4,6	180	95,6	2,8	1,7
Amikacin	131	99,2	0,8	0	161	100	0	0
Trim/Sulfa	153	91,5	0	8,5	180	96,7	0	3,3
Ciprofloxacin	153	90,2	1,3	8,5	180	98,9	0,6	0,6
Ofloxacin					146	97,9	0,7	1,4
Moxifloxacin	132	87,1	0	12,9				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

2015 wurden aus diesem Probenkollektiv insgesamt 125 ESBL-bildende *Klebsiella*-Isolate (121x *K. pneumoniae* und 4x *K. oxytoca*) von insgesamt 16 Patienten nachgewiesen.

Enterobacter-Gruppe

Resistenztestung (alle Erstisolate im Vergleich mit dem Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Pip/Taz	68	70,6	0	29,4	147	78,9	14,3	6,8
Cefotaxim	68	72,1	0	27,9	150	74,7	5,3	20,0
Ceftazidim	68	72,1	0	27,9	149	70,5	6,0	23,5
Cefepim	68	91,2	7,4	1,5	137	100	0	0
Meropenem	68	98,5	0	1,5	132	100	0	0
Gentamicin	68	98,5	0	1,5	158	100	0	0
Amikacin	64	98,4	0	1,6	147	99,3	0,7	0
Trim/Sulfa	68	95,6	1,5	2,9	158	95,6	0	4,4
Ciprofloxacin	68	100	0	0	158	93,7	0	6,3
Moxifloxacin	64	98,4	0	1,6				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Bei der Therapie von *E. cloacae* sowie anderen Spezies, die eine induzierbare β -Lactamase (AmpC) bilden können (*Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*), kann es durch den Einsatz von Cephalosporinen der 2. und 3. Generation (wie Ceftriaxon oder Cefotaxim) zu einer Selektion von resistenten Mutanten kommen. Eine Therapie mit diesen Substanzen ist - auch bei ausgewiesener Empfindlichkeit am Befund - nicht indiziert.



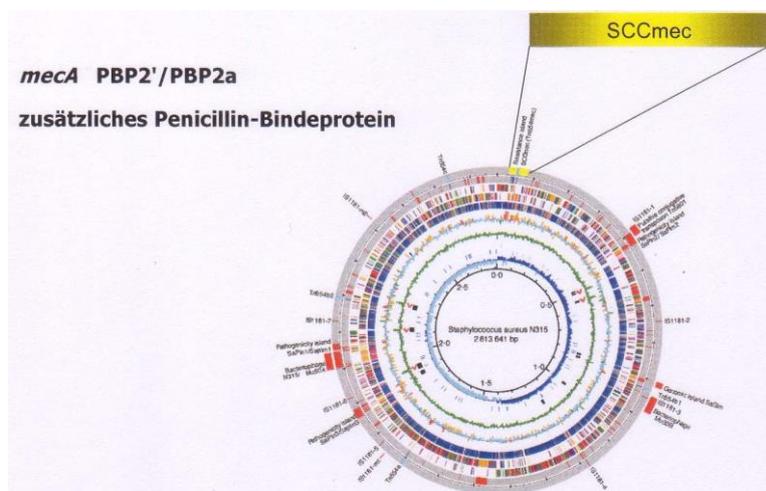
Nachweis einer AmpC-Bildung

9.) Multiresistente Keime

MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*)

Resistenzmechanismus bei MRSA:

Die Resistenz bei MRSA beruht auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-Binde-Proteins (PBP2a), das durch das *mecA*-Gen (selten *mecC*-Gen) codiert wird (Nachweis mittels PCR oder Latex-Agglutinationstests), welches eine Unempfindlichkeit gegen sämtliche β -Lactamantibiotika bewirkt.



SCCmec: staphylococcal chromosome cassette mec

„Genetische Grundlage für die Bildung von PBP2a ist das *mecA*-Gen als Teil des *mec*-Gen-Komplexes. Dieser befindet sich innerhalb eines mobilen genetischen Elements, der sog. „*Staphylococcus* cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)“, von der derzeit 11 Haupttypen und viele Subtypen bekannt sind. Derzeit sehr selten finden sich in Deutschland MRSA Isolate mit Homologen des *mecA*-Gens (bisher *mecC* für *S. aureus* beschrieben), die gleichfalls zur β -Lactam-Antibiotika-Resistenz führen können. Diese zusätzliche chromosomale DNA mit dem *mecA*-Gen bzw. entsprechender Homologe fehlt in MSSA-Isolaten. Gleichwohl kann ein Teil der MSSA aber Teile der chromosomalen Kasette SCC*mec* (ohne *mecA/mecC*-Gen) besitzen.“

Entnommen aus: Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen
Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:696–732
DOI 10.1007/s00103-014-1980-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Diese unterschiedlichen Genkassetten sind die Ursache für unterschiedliche MRSA-Typen:

1) Der ursprünglich aufgetretene MRSA ist überwiegend im Krankenhaus und in Pflegeeinrichtungen bei Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren gefunden worden. Dieser Typ wird als hospital associated MRSA (**ha-MRSA**) bezeichnet. Bei diesen Stämmen besteht oft auch eine Unempfindlichkeit gegen Chinolone, Makrolide, Lincosamide und Aminoglykoside.

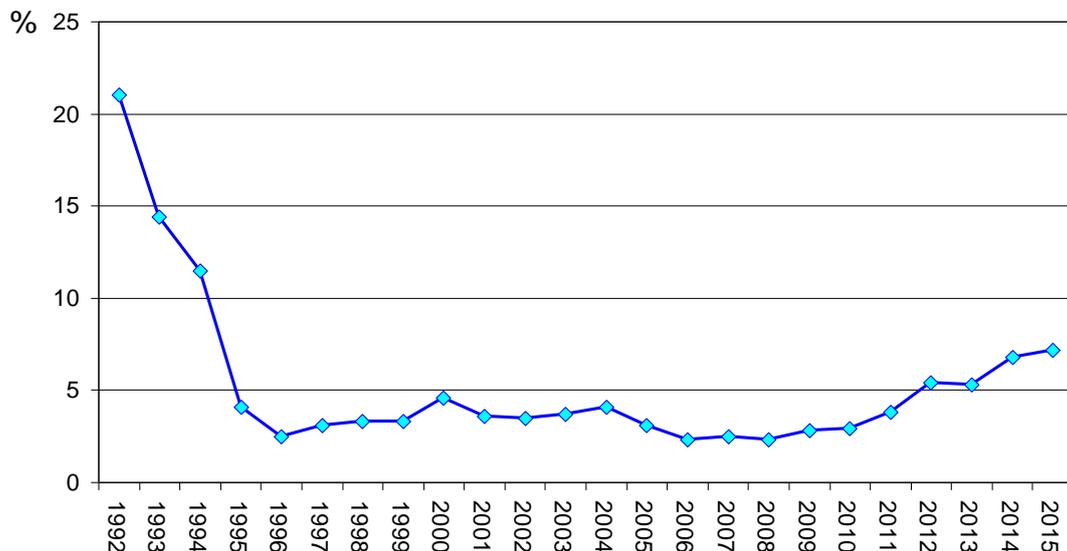
2) Etwas später wurden MRSA bei (mitunter jungen) Patienten ohne Risikofaktoren nachgewiesen, die an schweren Weichteilinfektionen oder nekrotisierenden Pneumonien erkrankten. Diese Stämme produzieren oft ein Toxin (PVL-Toxin), welches für die Schwere der Infektion verantwortlich gemacht wird. Diese Form wird als community acquired MRSA (**ca-MRSA**) bezeichnet.

3) Als dritte MRSA-Form wird nunmehr der **la-MRSA** (livestock associated-MRSA) definiert, ein neu aufgetretener MRSA-Sequenztyp (ST 398), der erstmals in den Niederlanden bei Schweinen nachgewiesen wurde und deshalb auch als „Schweine-MRSA“ bezeichnet wird. In weiterer Folge konnten sowohl eine nasale Besiedelung als auch Infektionen mit diesem Typ bei landwirtschaftlich tätigen Personen nachgewiesen werden. Diese Stämme sind neben Methicillin meist nur gegen Tetracyclin unempfindlich.

Bei der retrospektiven molekularbiologischen Aufarbeitung unserer MRSA-Stämme konnte der erste Nachweis eines „Schweine-MRSA“ in das Jahr 2004 datiert werden.

	ha-MRSA	ca-MRSA	la-MRSA
Risikopopulation	Patienten in Krankenhäusern oder Pflegeheimen	weltweit vorkommend, auch bei jungen, gesunden Menschen; Risikopopulationen: Drogenabhängige, Gefängnisinsassen, Homosexuelle, Soldaten	Personen mit Tierkontakt (Landwirte, Tierärzte)
Erkrankungen	Pneumonien, Sepsis, Wundinfektionen uvm.	Haut- und Weichteilinfektionen, nekrotisierende Pneumonien	humane Erkrankungen bisher selten, u.a. Wundinfektionen, Pneumonien
Resistenzen	häufig resistent gegen viele verschiedene Antibiotikaklassen (z.B. Chinolone, Makrolide, Lincosamide und Aminoglykoside)	meist sensibel gegen andere als die β -Lactamantibiotika	meist resistent gegen Tetrazykline, manchmal Resistenz gegen Makrolide und Lincosamide
Genotypische Resistenzdeterminante	zumeist <i>SCCmec</i> Typ I, II oder III	zumeist <i>SCCmec</i> Typ IV oder V	zumeist <i>SCCmec</i> Typ IV oder V
PVL Toxin	meist negativ	meist positiv	meist negativ

MRSA Nachweisrate (Erstisolate, alle Einsender, alle Materialien)



Zwischen 1992 (21%) und 1996 (2,5%) konnte ein deutlicher Rückgang der MRSA Rate beobachtet werden. Ab 1996 kam es wieder zu einem leichten Anstieg, insgesamt war jedoch bis 2011 ein stabiler Wert von unter 5% zu beobachten. 2012 lag die MRSA-Rate erstmals wieder über 5% (5,4%) und ist 2015 auf **7,2%** weiter angestiegen.

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 7.157 *S. aureus* (von 4.036 Patienten) nachgewiesen, davon waren 811 MRSA (von 275 Patienten).

„Von MRSA und MSSA hervorgerufene Krankheitsbilder unterscheiden sich klinisch nicht. Infektionen mit MRSA sind im Vergleich zu solchen durch MSSA mit einer erhöhten Sterblichkeit und erhöhten Kosten assoziiert“

Entnommen aus: Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen
Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:696–732
DOI 10.1007/s00103-014-1980-x

Um den Unterschied im Resistenzverhalten zwischen MSSA (Methicillin/Oxacillin empfindliche *S. aureus*) und MRSA zu verdeutlichen, werden die Resistenzdaten von MSSA und MRSA extra dargestellt und mit den Ergebnissen aus dem Jahr 2000 verglichen:

MSSA (Methicillin empfindliche *Staphylococcus aureus*)

Resistenztestung (Isolate aller Einsender im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	3.013	29,7	0	70,3	2.114	32,2	0	67,8
Oxacillin	3.013	100	0	0	2.114	100	0	0
Gentamicin	2.791	95,8	0	4,2	2.114	95,0	0,1	4,9
Tetracyclin	2.694	97,4	0	2,6	1.991	93,3	0	6,7
Trim/Sulfa	3.008	99,8	0	0,2	2.101	99,0	0	1,0
Fosfomycin					2.112	98,2	0,3	1,5
Ciprofloxacin	3.000	93,1	0	6,9	1.958	97,5	0,1	2,4
Moxifloxacin	2.657	95,9	0,6	3,5				
Erythromycin	2.694	85,9	0	14,1	1.991	87,2	0,1	12,7
Clindamycin	2.694	86,9	0,1	13,0	1.991	97,6	0,1	2,3
Vancomycin	151	100	0	0	1.991	100	0	0
Teicoplanin	151	100	0	0	1.746	100	0	0
Fusidinsäure	2.694	99,1	0	0,9	1.990	99,7	0,1	0,2
Rifampicin	2.694	99,9	0	0,1				
Linezolid	2.694	100	0	0				
Mupirocin	2.689	99,9	0	0,1				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Der deutliche Anstieg der Clindamycin-Resistenz beruht auf dem Umstand, dass im Jahr 2000 die induzierbare MLS_B -Resistenz noch nicht berücksichtigt wurde. Bei Vorliegen dieses Resistenzmechanismus wird nunmehr automatisch Clindamycin auf R gesetzt (mit einem Kommentar am Befund, siehe auch Abb. auf Seite 47).

MRSA

Resistenztestung (Isolate aller Einsender im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	232	0	0	100	109	0	0	100
Oxacillin	232	0	0	100	109	0	0	100
Gentamicin	230	96,1	0	3,9	109	23,9	0,9	75,2
Tetracyclin	227	81,5	0	18,5	107	92,5	0,9	6,5
Trim/Sulfa	232	97,0	0	3,0	96	95,8	0	4,2
Fosfomycin iv	177	98,3	0	1,7	108	87,0	0	13,0
Ciprofloxacin	226	25,7	0	74,3	53	3,8	0	96,2
Levofloxacin	218	28,9	0	71,1				
Erythromycin	231	35,1	0	64,9	107	39,3	0	60,7
Clindamycin	231	44,6	0	55,4	108	52,8	1,9	45,3
Vancomycin	217	99,5	0	0,5	107	100	0	0
Teicoplanin	217	99,5	0	0,5	97	100	0	0
Fusidinsäure	231	95,2	0	4,8	108	98,2	0,9	0,9
Rifampicin	231	99,1	0	0,9	82	97,6	1,2	1,2
Daptomycin	213	98,6	0	1,4				
Linezolid	231	100	0	0	67	100	0	0
Tigecyclin	217	100	0	0				
Mupirocin	231	100	0	0				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Wie der Vergleich zum Jahr 2000 zeigt, sind 2015 die Resistenzraten bei Gentamicin (deutlich) und Ciprofloxacin (etwas geringer) zurück gegangen, dagegen findet sich bei Tetracyclin ein Anstieg. Dieser Zuwachs spricht für die Zunahme von la-MRSA in unserem Einsendegebiet, während der ha-MRSA Anteil prozentuell abnimmt.

Vancomycin resistente Enterokokken (VRE)

Enterokokken haben als nosokomiale Infektionserreger vor allem durch ihre Resistenzeigenschaften an Bedeutung gewonnen. Enterokokken sind natürlich resistent gegen eine Vielzahl von Antibiotika wie Clindamycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Cephalosporine.

Vancomycin-resistente Enterokokken wurden erstmals 1986 von Patienten in Frankreich und England isoliert, mittlerweile sind VRE weltweit verbreitet und die Häufigkeit nimmt regional unterschiedlich zu. Oftmals sind diese Stämme zusätzlich resistent gegen andere enterokokkenwirksame Antibiotika und somit schwer therapierbar.

Die Glykopeptid-Resistenz der Enterokokken wird in drei (klinisch relevante) Hauptklassen (s. Abb.) unterteilt: vanA, vanB und vanC, basierend auf dem Grad der Resistenz gegen Vancomycin und Teicoplanin, und ob die Resistenz induzierbar oder konstitutiv ist.

Der vanA-Phänotyp ist hochgradig resistent gegen Vancomycin und Teicoplanin, während der vanB-Phänotyp mäßig bis hochgradig resistent gegen Vancomycin, aber Teicoplanin-empfindlich ist. Beim vanC-Phänotyp handelt es sich um eine mäßiggradige Resistenz gegen Vancomycin, die bei *E. casseliflavus* und *E. gallinarum* intrinsisch auftritt.

RKI, Epidemiologisches Bulletin, Nov. 2010, Nr. 44

Phänotyp	Erworbene Resistenz					Natürliche (intrinsische) Resistenz
	VanA	VanB	VanD	VanE*	VanC	VanC
MHK _{VAN} (mg/l)	8–1.000	4–1.000	64–128	8–32	16	2–32
MHK _{TPL} (mg/l)	4–512	0,5–1	0,25–64	0,5	0,5	0,5–1
Expression	induzierbar (VAN, TPL)	induzierbar (VAN)	konstitutiv	induzierbar (VAN)	induzierbar (VAN)	konstitutiv
Lokalisation	Plasmid/ Chromosom	Chromosom/ Plasmid	Chromosom	Chromosom	Chromosom	Chromosom
Mobiles Element	Tn1546	Tn1547 Tn1549 Tn5382	(?)	(?)	(?)	(?)
Konjugation	+/-	+/-	-	-	+	-
Ligase-Gen	vanA	vanB	vanD	vanE	vanC	vanC
Ligase-Produkt	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Vorkommen bei Enterokokken spp.	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. mundtii</i> <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> (vanC ₁) <i>E. casseliflavus</i> (vanC _{2/3})

Tab. 2: Typen der Resistenz gegen Glycopeptidantibiotika bei Enterokokken

* vanE zuerst in *Bacillus popilliae* beschrieben; VAN = Vancomycin; TPL = Teicoplanin

„Klassische“ VRE (vanA, vanB) konnten in unserem Einsendebereich bisher nur vereinzelt nachgewiesen werden.

2006: n=1 (*E. faecium* vanB)

2007: n=0

2008: n=1 (*E. faecium* vanB)

2009: n=3 (3x *E. faecium* vanA)

2010: n=0

2011: n=1 (*E. faecium* vanA)

2012: n=0

2013: n=7 (3x *E. faecium* vanA, 4x *E. faecium* vanB)

2014: n=9 (5x *E. faecium* vanA, 4x *E. faecium* vanB)

2015 konnte bei 5 Patienten ein VRE Nachweis erbracht werden:

- ♀ (25a) Pleuraempyem, Tracheal *E. faecium* vanB
- ♂ (35a) Abdomen *E. faecium* vanB
- ♂ (61a) Abdomen, perianal *E. faecium* vanA
- ♂ (65a) Harn *E. faecium* vanA
- ♂ (90a) Abdomen *E. faecium* vanA

Linezolid-Resistenzen bei Enterokokken:

Linezolid resistente Enterokokken konnten bei 9 Patienten nachgewiesen werden. Zumindest bei 4 Patienten wurde am Zuweisungsformular eine Antibiotika-Therapie mit Linezolid angegeben.

In früheren Jahren wurde in der Routinediagnostik üblicherweise auf eine Unterscheidung zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* verzichtet. Lediglich bei Nachweis aus kritischen Materialien mit wahrscheinlichem Krankheitswert der Enterokokken wurde auch eine Speziesdifferenzierung vorgenommen. Seit Umstellung auf EUCAST und Einführung der Keimidentifizierung mittels MALDI-TOF MS ist eine Speziesdifferenzierung üblich.

E. faecalis

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	2.615	100	0	0	188	98,9	0	1,1
Vancomycin	545	100	0	0	186	100	0	0
Teicoplanin	545	100	0	0	180	100	0	0
Linezolid	545	99,8	0	0,2				
Tigecyclin	511	100	0	0				
Nitrofurantoin*	2.079	99,9	0	0,1				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

* nur für Harnisolate

E. faecium (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	370	1,1	0	98,9	124	32,3	0	67,7
Vancomycin	369	98,9	0	1,1	120	100	0	0
Teicoplanin	369	99,4	0	0,6	107	100	0	0
Linezolid	366	99,2	0	0,8				
Tigecyclin	236	99,6	0	0,4				

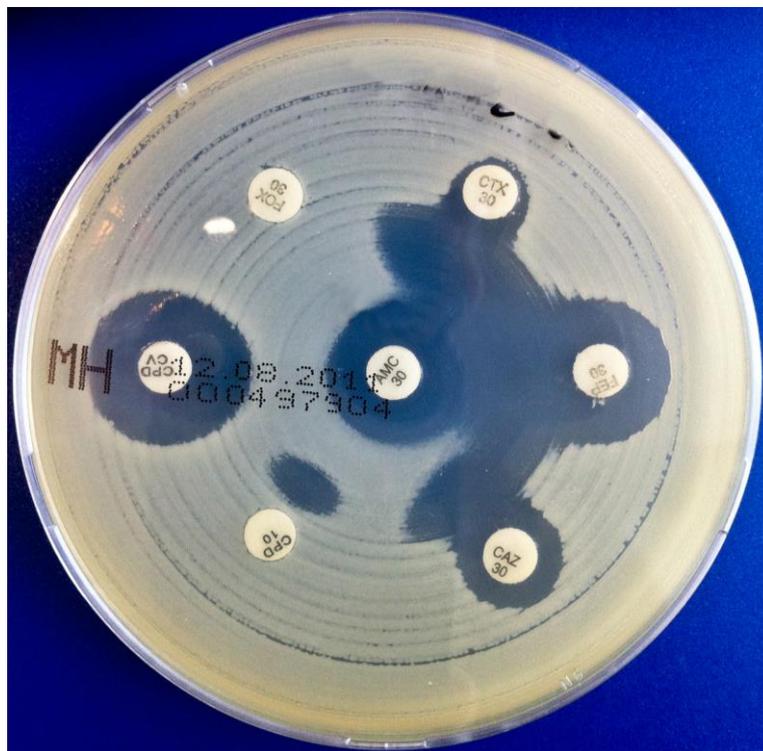
Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

ESBL-bildende Enterobakterien

Betalactamasen sind von Bakterien gebildete Enzyme, die verschiedene Betalactam-Antibiotika zerstören können. Durch Punktmutationen können aus klassischen Enzymen von Gram-negativen Bakterien Betalactamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (Extended Spectrum Beta Lactamasen - ESBL) entstehen. Diese führen zu einer Unempfindlichkeit des Erregers auch gegen Breitspektrum-Cephalosporine und Monobactame. Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem) bleiben in der Regel jedoch wirksam.

ESBL werden am häufigsten bei Klebsiellen und *E. coli* nachgewiesen, sie kommen aber auch bei anderen Enterobakterien (*Proteus*, *Enterobacter*, Salmonellen,...) sowie bei *Pseudomonas aeruginosa* vor. Die verantwortlichen Resistenzgene sind in der Regel extrachromosomal auf Plasmiden lokalisiert, die auch speziesübergreifend übertragen werden können. Häufig enthalten diese Resistenzplasmide auch zusätzliche Resistenzgene, sodass diese Art der Resistenz oft auch mit einer Unempfindlichkeit gegen andere Substanzgruppen (Aminoglykoside, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Chinolone) verknüpft ist. ESBL-Produzenten werden als multiresistente Erreger eingestuft.

Beispiel eines ESBL-Phänotyps im Agardiffusionstest:



Nachweis einer ESBL-Bildung bei *Citrobacter freundii* mittels Disk-Test

Escherichia coli (ESBL negativ)

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2001):

Antibiotikum	2015				2001			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	8.055	68,3	0	31,7	5.684	75,1	1,5	23,5
Amoxi/Clav	8.055	95,2	0	4,8	5.684	95,2	3,5	1,3
Pip/Taz	3.901	97,7	0,8	1,4	2.020	99,7	0,3	0
Mecillinam nur für Harnisolate	5.698	97,7	0	2,3				
Cefuroxim oral	5.705	99,2	0	0,8	5.680	97,8	1,7	0,5
Cefotaxim	8.054	99,5	0	0,5	5.685	99,9	0	0,1
Ceftazidim	2.360	98,8	0,3	1,0	2.019	99,9	0	0,1
Cefepim	2.359	99,7	0,1	0,2	2.018	99,9	0	0,1
Imipenem	809	99,9	0	0,1	1.396	100	0	0
Meropenem	2.361	100	0	0	631	100	0	0
Ertapenem	1.551	100	0	0				
Gentamicin	3.899	95,7	0,1	4,3	5.667	98,8	0,1	1,1
Amikacin	797	99,4	0,5	0,1	2.031	100	0	0
Trimethoprim nur für Harnisolate	5.705	78,3	0	21,7	3.671	83,0	0,1	16,9
Trim/Sulfa	8.055	80,4	0	19,6	5.685	85,8	0,1	14,1
Fosfomycin oral nur für Harnisolate	100	98,0	0	2,0	3.621	96,7	0,6	2,7
Ciprofloxacin	8.055	89,9	0,2	9,9	5.685	95,2	0,1	4,7
Moxifloxacin	2.343	92,8	0,2	7,0				
Nitrofurantoin nur für Harnisolate	5.704	99,6	0	0,4	3.970	98,8	0,7	0,5

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Escherichia coli (ESBL positiv)

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2007):

Antibiotikum	2015				2007			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxicillin	579	0	0	100	257	0	0	100
Amoxi/Clav	579	63,7	0	36,3	257	43,6	40,5	16,0
Pip/Taz	565	76,8	11,2	12,0	256	93,8	4,7	1,6
Mecillinam nur für Harnisolate	435	95,4	0	4,6				
Cefuroxim oral	443	0,2	0	99,8	256	0	0	100
Cefotaxim	579	2,2	0,7	97,1	257	0	0	100
Ceftazidim	553	18,8	24,6	56,6	257	0	0	100
Cefepim	553	31,5	27,7	40,9	256	0	0	100
Imipenem	122	100	0	0	34	100	0	0
Meropenem	553	100	0	0	256	100	0	0
Ertapenem	431	100	0	0	118	100	0	0
Gentamicin	567	78,8	0	21,2	257	75,1	0,8	24,1
Amikacin	121	87,6	8,3	4,1	256	95,3	1,2	3,5
Trimethoprim nur für Harnisolate	443	28,0	0	72,0	177	32,2	0,6	67,2
Trim/Sulfa	579	29,2	0,3	70,5	257	35,4	0	64,6
Fosfomycin oral nur für Harnisolate	48	95,8	0	4,2	183	78,1	0	21,9
Ciprofloxacin	579	26,6	1,0	72,4	257	13,6	0,8	85,6
Moxifloxacin	136	47,1	2,2	50,7				
Nitrofurantoin nur für Harnisolate	443	97,3	0	2,7	191	90,6	7,9	1,6

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Im Jahr 2007 wurden bei ESBL-Nachweis alle Cephalosporine automatisch auf R gesetzt, seit Einführung von EUCAST am 01.06.2011 gilt die Regel: „report as found“.

Insgesamt wurden 2015 in 1.225 Proben 1.256 ESBL bildende *E. coli* von insgesamt 629 Patienten nachgewiesen.

Niedergelassene Ärzte:	674 Proben	686 Isolate	439 Patienten
LKH:	427 Proben	445 Isolate	162 Patienten
Andere KH:	83 Proben	83 Isolate	38 Patienten
Sonstige:	41 Proben	42 Isolate	

Verteilung der Proben auf verschiedene Materialgruppen:

	Niedergelassene	Andere KH	LKH
Stuhl	15	9	84
Haut	33	17	51
Harn	532	23	131
Wundabstriche	29	28	67
Resp.-Trakt	33	4	80
Genital	31	1	0
Blutkultur	0	1	13
Sonstige	1	0	1
Gesamt	674	83	427

Fazit: *E. coli* mit ESBL-Bildung ist häufig ein Problem bei Harnwegsinfektionen besonders im niedergelassenen Bereich, doch ist auch ein Anstieg in Wundabstrichen bei stationären Patienten erkennbar.

Für die Therapie ist das Antibiogramm von entscheidender Bedeutung, da bis auf (parenteral zu verabreichende) Carbapeneme keine Substanz eine verlässliche Wirksamkeit zeigt.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal darauf hingewiesen, dass in diesen Fällen der Darm als Erregerreservoir anzusehen ist. Nasenabstriche sind für Screeninguntersuchungen auf ESBL bildende Keime nur eingeschränkt sinnvoll.

Klebsiella-Gruppe (ESBL negativ)

Resistenztestung (alle Isolate im Vergleich zum Jahr 2000):

Antibiotikum	2015				2000			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	2.013	95,3	0	4,7	883	96,1	2,5	1,4
Pip/Taz	1.298	93,1	1,9	5,0	507	97,0	1,0	2,0
Mecillinam nur für Harnisolate	1.175	96,3	0	3,7				
Cefuroxim oral nur für Harnisolate	1.190	97,1	0	2,9				
Cefuroxim iv	719	94,0	0,1	5,8	884	95,4	2,3	2,4
Cefotaxim	2.013	99,2	0,3	0,5	843	99,8	0,1	0,1
Ceftazidim	1.015	98,4	0,9	0,7	533	99,6	0,2	0,2
Cefepim	1.014	99,3	0,2	0,5	497	99,8	0	0,2
Imipenem	543	99,4	0	0,6	333	100	0	0
Meropenem	1.015	99,7	0,1	0,2	246	100	0	0
Gentamicin	1.297	98,9	0,2	0,8	884	99,2	0,5	0,3
Amikacin	531	99,6	0,2	0,2	507	99,8	0,2	0
Trimethoprim nur für Harnisolate	1.190	90,7	0,1	9,2	312	92,0	1,0	7,1
Trim/Sulfa	2.014	92,3	0,1	7,6	884	96,5	0,3	3,2
Ciprofloxacin	2.014	97,3	0,3	2,3	884	98,8	0,7	0,6
Moxifloxacin	822	96,2	1,0	2,8				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

Klebsiella-Gruppe (ESBL positiv)

Resistenztestung (alle ESBL Isolate von *Klebsiella* spp. im Vergleich zu 2007):

Antibiotikum	2015				2007			
	getestet	%S	%I	%R	getestet	%S	%I	%R
Amoxi/Clav	137	29,9	0	70,1	54	55,6	33,3	11,1
Pip/Taz	137	52,6	14,6	32,8	53	88,6	5,7	5,7
Mecillinam nur für Harnisolate	64	78,1	0	21,9				
Cefuroxim iv	71	14,1	0	85,9	54	0	0	100
Cefotaxim	137	6,6	5,1	88,3	54	0	0	100
Ceftazidim	136	25,0	20,6	54,4	54	0	0	100
Cefepim	136	23,5	46,3	30,1	54	0	0	100
Imipenem	74	100	0	0	9	100	0	0
Meropenem	136	100	0	0	54	100	0	0
Gentamicin	137	51,1	0	48,9	54	29,6	3,7	66,7
Amikacin	73	52,1	9,6	38,4	54	79,6	7,4	13,0
Trimethoprim nur für Harnisolate	66	16,7	1,5	81,8	23	8,7	0	91,3
Trim/Sulfa	137	30,7	1,5	67,9	54	48,1	0	51,9
Fosfomycin iv.	62	46,8	0	53,2				
Ciprofloxacin	137	54,0	6,6	39,4	54	40,7	9,3	50,0
Moxifloxacin	72	65,3	0	34,7				

Berücksichtigt wurden nur Erstisolate

cave: Im Jahr 2007 wurden alle Cephalosporine automatisch auf R gesetzt, seit Einführung von EUCAST am 01.06.2011 gilt „report as found“.

Insgesamt wurden in 414 Proben 455 ESBL bildende Klebsiellen von insgesamt 137 Patienten nachgewiesen (325x *K. pneumoniae* von 108 Patienten und 130x *K. oxytoca* von 39 Patienten).

LKH Graz:	324 Proben	364 Isolate	84 Patienten
Andere KH:	18 Proben	19 Isolate	10 Patienten
Niedergelassene Ärzte:	71 Proben	71 Isolate	48 Patienten
Sonstige	1 Probe	1 Isolat	

Die Verteilung der Proben auf verschiedene Materialgruppen:

	Niedergelassene	Andere KH	LKH
Stuhl	3	1	149
Haut	7	2	43
Harn	48	7	44
Wundabstriche	4	6	19
Resp.-Trakt	5	2	61
Genital	4	1	0
Blutkultur	0	0	6
Sonstige	0	0	2
Gesamt	71	18	324
<i>K. pneumoniae</i>	41	13	242
<i>K. oxytoca</i>	30	6	122

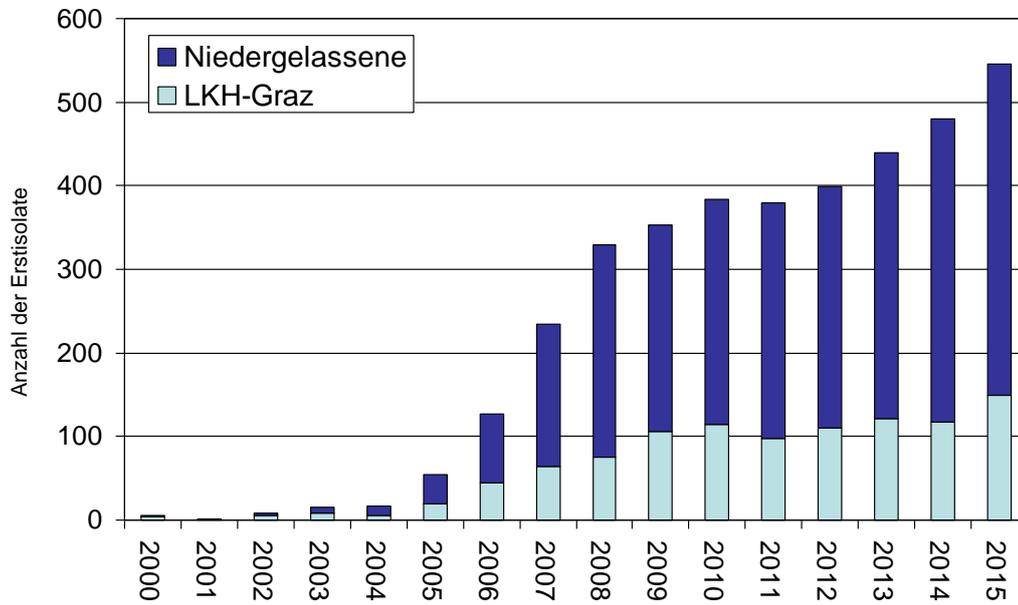
Fazit: Die meisten Nachweise im LKH sind aus Stuhlproben und Hautabstrichen als Ausdruck von Screening-Untersuchungen.

Im niedergelassenen Bereich sind *Klebsiella* spp. vorwiegend als HWI-Erreger relevant, zahlenmäßig im Vergleich zu *E. coli* jedoch von geringer Bedeutung.

Andere ESBL bildende Enterobakterien:

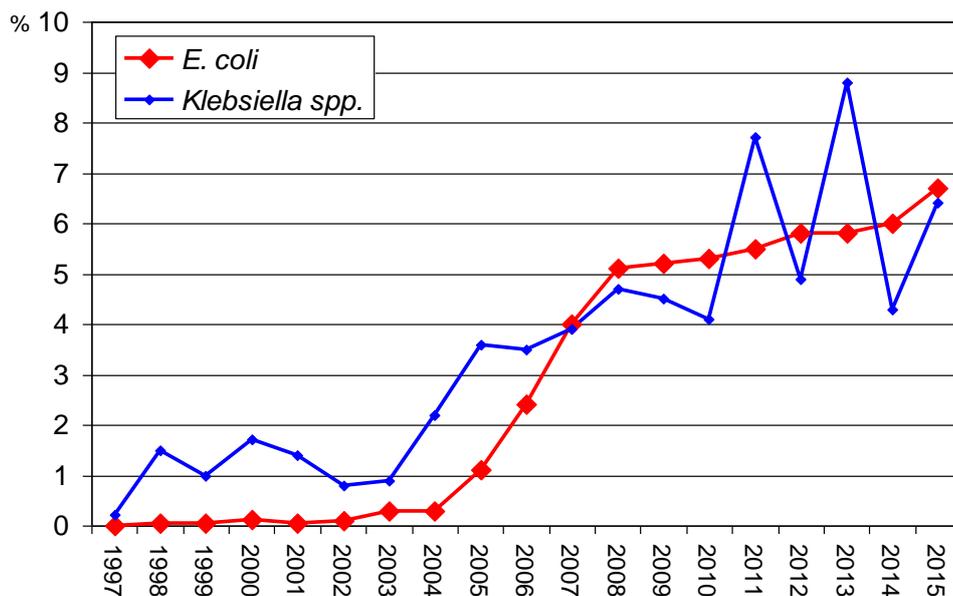
53x <i>Citrobacter freundii</i>	von 14 Patienten
26x <i>Citrobacter diversus</i>	von 5 Patienten
12x <i>Proteus mirabilis</i>	von 5 Patienten
9x <i>Enterobacter cloacae</i>	von 7 Patienten
6x <i>Citrobacter amalonaticus</i>	von 1 Patient
2x <i>Citrobacter farmeri</i>	von 1 Patient
2x <i>Serratia marcescens</i>	von 1 Patient

Vergleich der *E. coli* ESBL Erstisolate LKH Graz - Niedergelassene

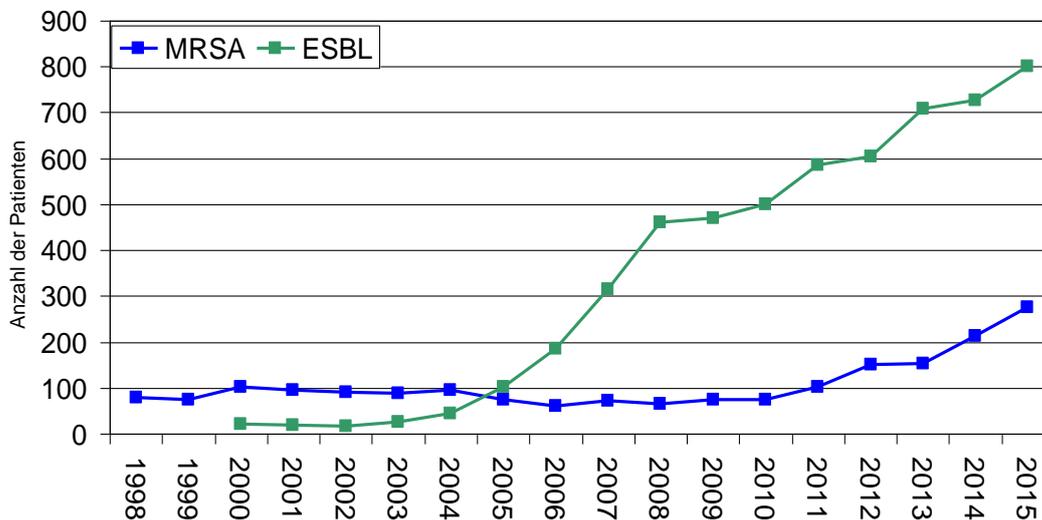


Entwicklung der ESBL-Rate

Vergleich der Rate bei Erstisolaten von *E. coli* und *Klebsiella* spp.

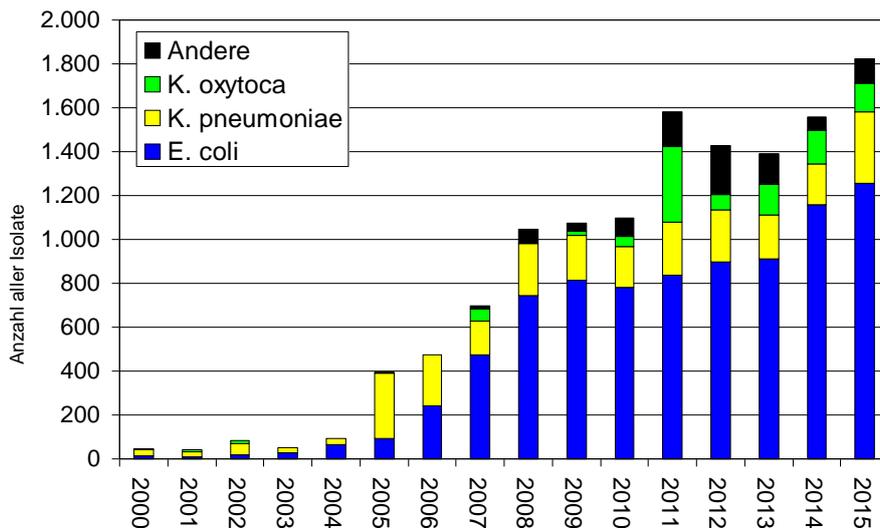


Vergleich Anzahl der Patienten mit MRSA bzw. ESBL



Anzahl aller ESBL Isolate

(Erst- und Folgeisolate von: *E. coli*, *Klebsiella* spp., andere Enterobakterien)



3MRGN und 4MRGN:

Mit Beginn des Jahres 2014 wurde von unserem Labor (auch nach Rücksprache mit der Infektiologie) beschlossen, zusätzliche neue Bewertungen der Multiresistenz bei Enterobakterien einzuführen und die Bezeichnungen **3MRGN** bzw. **4MRGN** am Befund anzugeben. Als Grundlage dafür wurden die „Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts (RKI)“ herangezogen und nach unseren Vorstellungen modifiziert.

In den letzten Jahren konnte weltweit eine Zunahme der Resistenzen bei Gram-negativen Stäbchen beobachtet werden, wobei diese Zunahme nicht nur durch die Verbreitung einzelner Resistenzgene in einzelnen Spezies gekennzeichnet ist, sondern auch durch das Auftreten und die rasche Verbreitung immer komplexerer Resistenzmechanismen basierend auf der Bildung neuer Resistenzgene bzw. deren Kombinationen. Eine genaue Abklärung der genetischen Basis ist nur molekularbiologisch möglich und sprengt somit die (finanziellen und personellen) Kapazitäten eines „normalen“ mikrobiologischen Versorgungslabors. Somit wurde mit der Einführung der Begriffe 3MRGN bzw. 4MRGN ein System geschaffen, dass auf phänotypischen Weg versucht eine differenziertere Information an den behandelnden Arzt zu vermitteln.

(R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)			
Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien	
		3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefotaxim	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Entnommen aus: Bundesgesundheitsbl. 2012, 55:1311-1354

Eine (wichtige) Abweichung zu den KRINKO-Empfehlungen bestand bei Einführung dahingehend, dass wir anstelle von Piperacillin die Kombination Piperacillin plus Tazobactam als Markersubstanz gewählt haben.

cave: Diese Abweichung wurde im Oktober 2015 zurück genommen, seither werden die KRINKO-Empfehlungen vollinhaltlich umgesetzt.

Im Berichtsjahr 2015 konnten folgende **MRGN Enterobakterien** nachgewiesen werden

<i>E. coli</i> (ESBL, 3MRGN):	282 Isolate von 152 Patienten
<i>E. coli</i> (3MRGN):	13 Isolate von 11 Patienten
<i>E. coli</i> (4MRGN):	6 Isolate von 1 Patient
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL, 3MRGN)	64 Isolate von 27 Patienten
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3MRGN)	13 Isolate von 7 Patienten
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4MRGN)	54 Isolate von 6 Patienten
<i>Klebsiella oxytoca</i> (3MRGN)	1 Isolat von 1 Patient
<i>Enterobacter cloacae</i> (4MRGN)	2 Isolate von 2 Patienten
<i>Enterobacter aerogenes</i> (3MRGN)	1 Isolat von 1 Patient

Die Bezeichnung 3MRGN bzw. 4MRGN bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* - Komplex wurde erst im letzten Quartal 2015 angegeben. Die unten dargestellten Daten gelten daher NUR für die letzten 3 Monate des Jahres 2015

Empfehlungen zur Anwendung der 3MRGN und 4MRGN Nomenklatur am mikrobiologischen Befund für Krankenhaushygienische Maßnahmen
(Nationales Referenzzentrum für nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz, Mai 2015)

2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotika-klasse	Antibiotika	hygienerrelevante Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	nur eine der vier Gruppen S	R
2	Ceftazidim UND Cefepim		I/R
3	Imipenem UND Meropenem		I/R
4	Ciprofloxacin		I/R

2.3. *Acinetobacter baumannii*-complex*¹

Antibiotika-klasse	Antibiotika	hygienerrelevante Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	Immer R da keine EUCAST Breakpoints	Immer R da keine EUCAST Breakpoints
2	Cefotaxim ODER Ceftazidim	Immer R da keine EUCAST Breakpoints	Immer R da keine EUCAST Breakpoints
3	Meropenem* ²	S	I/R
4	Ciprofloxacin	I/R	I/R

*¹ Der *Acinetobacter baumannii*-complex umfasst folgende Species: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* und *Acinetobacter nosocomialis*.

*² Carbapenem: I/R und Ciprofloxacin: S: Aufgrund der hohen therapeutischen und epidemiologischen Relevanz der Carbapenem-Resistenz: 4 MRGN.

Pseudomonas aeruginosa (3MRGN)

70 Isolate von 32 Patienten

Pseudomonas aeruginosa (4MRGN)

53 Isolate von 25 Patienten

Acinetobacter baumannii (3MRGN)

4 Isolate von 4 Patienten

Acinetobacter baumannii (4MRGN)

7 Isolate von 1 Patient

10. Pilze

Erkrankungen durch Pilze sind seit Jahrzehnten im Steigen begriffen, daher widmen wir uns auch verstärkt der Resistenztestung von klinisch relevanten Pilzen auf die zur Verfügung stehenden Antimykotika.

Im Labor für klinische Mykologie wurden im Jahr 2015 insgesamt 17.226 Proben von 9.223 Patientinnen und Patienten untersucht. Von den untersuchten Proben stammten 56% aus dem LKH-Universitätsklinikum Graz, 41% aus dem niedergelassenen Bereich und die restlichen 3% aus anderen Krankenhäusern und Kliniken.

Insgesamt wurden im Jahr 2015 70 verschiedene Pilzarten identifiziert. Bei den Hefepilzen (Sprosspilzen, 90%) ist *Candida albicans* (70,5%) mit Abstand am häufigsten vertreten, gefolgt von *Candida glabrata* mit 8,7%, *Candida parapsilosis* mit 5,0%, *Candida dubliniensis* mit 2,4% und *Candida tropicalis* mit 1,5%. Der internationale Trend (z.B. in den USA), dass ein starker Anstieg der non-*albicans* *Candida*-Arten zu beobachten ist, spiegelt sich in unseren Proben auch – wenngleich abgeschwächt – wider. So ist in den letzten 7 Jahren der *C. albicans*-Anteil von 82,9% auf 70,5% gesunken, dies zieht auch eine höhere Anzahl von Azol-resistenten Isolaten (*C. glabrata*, *C. krusei*) und Echinocandin-resistenten Isolaten (*C. parapsilosis*) nach sich.

Die relativ hohe Anzahl von *C. dubliniensis* (2,4%) und der schwarzen Hefe *Exophiala dermatitidis* (1,0%) wurde fast ausschließlich aus Proben von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose isoliert (siehe dort).

Der mit Abstand häufigste der isolierten Schimmelpilze war wie in den vergangenen Jahren *Aspergillus fumigatus* (68,7%). Danach folgen Arten von *Aspergillus* section *Nigri* (*Aspergillus niger* sensu lato) (6,2%), fast ausschließlich aus dem äußeren Gehörgang isoliert. Weiters konnten sieben weitere *Aspergillus*-Arten nachgewiesen werden, sowie Arten aus dem *Scedosporium/Pseudallescheria* Arten-Komplex (6,1%), meist aus Proben von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (siehe dort).

Im Laufe des Jahres 2014 wurde die Interpretation der MHK-Werte (minimale Hemmkonzentration) von den CLSI-Richtlinien auf EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) umgestellt.

Zur Resistenzbestimmung gelangen zwei Systeme zur Anwendung: Eine automatisierte Methode mittels VITEK II (bioMérieux) sowie die Etest®-Methode (bioMérieux). Resistenztestungen werden sowohl von Hefen als auch von Schimmelpilzen durchgeführt. Zur Untersuchung gelangen alle Isolate aus „sterilen“ Körperkompartimenten (Blutkulturen, Liquor, Biopsien etc.) sowie Erreger bei Therapieversagen bzw. auf Anforderung. Getestet werden die Empfindlichkeiten bzw. Resistenzen gegenüber den gängigsten Antimykotika: 5-Fluorocytosin (5FC, Ancotil®), Amphotericin B (AMB, Abelcet®, Ambisome®, Ampho-Moronal®, Amphocil®), Fluconazol (FLU, Diflucan®), Itraconazol (ITR, Sporanox®), Voriconazol (VOR,

Vfend®), Caspofungin (CAS, Cancidas®), Posaconazol (POS, Noxafil®), Anidulafungin (AND, Ecalta®) und Micafungin (MIC, Mycamine®).

Für die Antimykotika, für die es nach EUCAST Interpretationsrichtlinien gibt, ergab sich folgendes Bild:

	<i>C. albicans</i> (n=154)			<i>C. glabrata</i> (n=32)		
	%S	%I	%R	%S	%I	%R
AMB	99	-	1	100	-	-
FLU	97	2	1	-	100	-
5FC	1*			1*		
ITR	75	-	25	3*		
VOR	98	-	2	3*		
CAS	2*			2*		
POS	87	-	13	3*		
AND	99	-	1	91	-	9
MIC	95	-	5	94	-	6

	<i>C. parapsilosis</i> (n=16)			<i>C. tropicalis</i> (n=4)		
	%S	%I	%R	%S	%I	%R
AMB	100	-	-	100	-	-
FLU	100	-	-	100	-	-
5FC	1*			1*		
ITR	71	-	29	-	-	100
VOR	100	-	-	100	-	-
CAS	2*			2*		
POS	67	-	33	-	-	100
AND	-	81	19	100	-	-
MIC	-	94	6	3*		

S: empfindlich, I: intermediär empfindlich, R: resistent, 1*: keine Richtlinien, 2*: S wenn AND und MIC S, 3*: dieses Antimykotikum ist bei diesem Keim nicht empfohlen

Wenn es (noch) keine nach EUCAST gültigen Interpretationsrichtlinien gibt, werden die Resistenzwerte als MHK-Werte in mg/l angegeben.

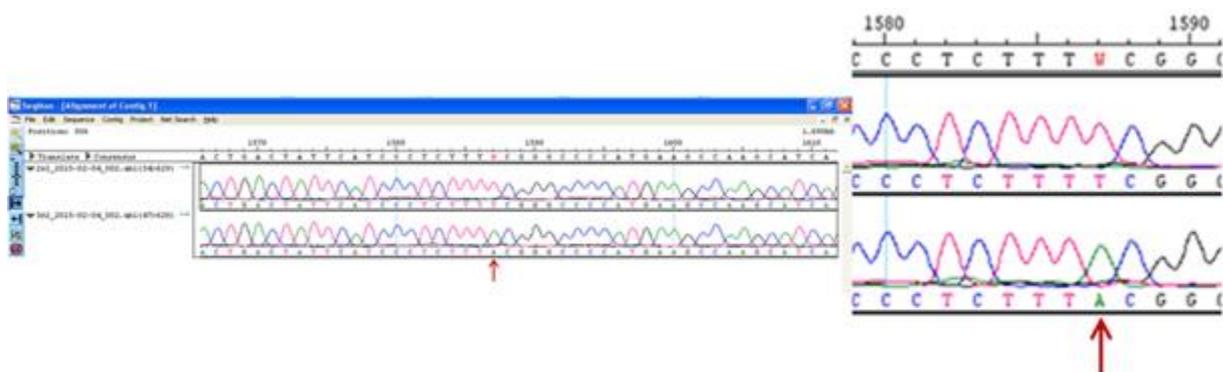
Der mit Abstand häufigste Hefepilz – *Candida albicans* – zeigte in den vergangenen Jahren keine Resistenzen. Aufgrund der deutlich niedrigeren Grenzwerte nach EUCAST ist die Situation für 2015 für ITR (25% R) und POS (13% R) anders als in den vergangenen Jahren. Wie dieses Bild interpretiert werden soll, wird sich erst nach einer Umgewöhnungsphase auf die neuen Richtlinien zeigen.

Neben der intrinsisch gegen Fluconazol resistenten *C. krusei* ist auch bei *C. glabrata* eine zunehmende Resistenz gegen die älteren Azol-Antimykotika Fluconazol und Itraconazol zu beobachten.

Die Echinocandine (AND, CAS und MIC) sowie ITR zeigen nur eine eingeschränkte Wirkung gegen *C. parapsilosis*.

Aus dem Bereich der Schimmelpilze gibt es bisher nur für *Aspergillus fumigatus* Interpretationsrichtlinien nach EUCAST. Die im Jahr 2014 untersuchten Isolate von *A. fumigatus* zeigten mit Ausnahme von 5FC und FLU eine gute Empfindlichkeit auf die getesteten Antimykotika.

Im Rahmen von Studien wurden in den vergangenen Jahren Isolate des allgegenwärtigen Schimmelpilzes *Aspergillus fumigatus* sowohl aus Patientenproben als auch aus der Umwelt auf Resistenzen gegen die Azol-Antimykotika Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol untersucht. Bisher wurden drei Stämme aus Patientenproben gefunden, welche durch eine Punktmutation im *cyp51A* Gen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber den erwähnten Azol-Antimykotika zeigen.



M220V

```

1 MVPMLWLTAY MAVAVLTAIL LNVVYQLFFR LWNRTPEPMV FHWVPFLGST ISYGIDPYKF 60
61 FFACREKYGD IFTFILLGQK TTVYLGVQGN EFILNGKLDK VNAEEVYSPL TTPVFGSDVV 120
121 YDCPN SKLME QKKFIKYGLT QSALESHVPL IEKEVLDYLR DSPNFQSSG RMDISAAMAE 180
181 ITIFTAARAL QGQEVRSKLT AEFADLYHDL DKGFTPIFNV LPWAPLPHNK KRDAAHARMR 240
241 SIYVDIINQR RLDGDKDSQK SDMIWNLMNC TYKNGQQVPD KEIAHMMITL LMAGQHSSSS 300
301 ISAWIMLRLA SQPKVLEELY QEQLANLGPA GPDGSLPPLQ YKDLDKLPFH QHVIRETLRI 360
361 HSSIHSIMRK VKSPLPVPGT PYMIPPGRVL LASPGVTALS DEHFPNAGCW DPHRWENQAT 420
421 KEQENDEVVD YGYGAVSKGT SSPYLPGAG RHRCIGEKFA YVNLGVILAT IVRHLRLFNV 480
481 DGKKGVPETD YSSLFSGPMK PSIIGWEKRS KNTSK 515

```

Eine Punktmutation im *cyp51A* Gen von *Aspergillus fumigatus* führt zu einem Austausch von Methionin gegen Valin im Kodon 220 (M220V), was eine Azol-Resistenz durch veränderte Bindungseigenschaften des mutierten Proteins nach sich zieht.

Bericht aus dem CF-Labor

Am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin wurde Anfang des Jahres 2010 ein eigenes Labor für zystische Fibrose Patienten (cystic fibrosis, CF) eingerichtet. Die Etablierung des CF-Labors folgte auf einen Gastaufenthalt Ende 2009 im CF-Konsiliarlabor im Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilian-Universität in München.

Die zystische Fibrose oder Mukoviszidose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch Mutationen im „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“- (CTFR-) Gen zur Fehlfunktion des sekretorischen Epithels kommt. Es resultiert daraus ein syndromales Krankheitsbild mit den dominierenden klinischen Manifestationen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Die veränderte Mukosa des Respirationstraktes begünstigt die Kolonisation und Infektion mit diversen fakultativ pathogenen Bakterien. Die Infektionen der tiefen Atemwege sind hinsichtlich der Mortalität der Patienten von besonderer Bedeutung, denn die durch Gewebedestruktion zunehmende respiratorische Insuffizienz ist der wichtigste lebenslimitierende Faktor.

Die Detektierung und Identifizierung von pathogenen Keimen kann bei CF-Patienten mitunter sehr schwierig sein, daher wurden die Methoden zum kulturellen Erregernachweis an das typische CF-Erregerspektrum angepasst. Zusätzlich wurde eine quantitative Mikrobiologie etabliert. In zahlreichen klinischen Studien ließ sich die Keimzahlbestimmung als zentraler mikrobiologischer Parameter zur Verlaufskontrolle bestätigen. Die Empfindlichkeitsprüfung erfolgt unter Berücksichtigung entsprechender Standards (EUCAST), Antibiotika-Kombinationstestungen werden mittels Micronaut bei multiresistenten Erregern routinemäßig durchgeführt.

Das Probenmaterial wird von der Klinischen Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, sowohl aus dem stationären als auch ambulanten Bereich des Universitätsklinikums Graz eingeschickt. Insgesamt gelangten im Berichtsjahr 1.134 CF-Proben von 125 Patienten zur Untersuchung, 6.269 Isolate konnten identifiziert werden.

Zu den klassischen Erregern von Atemwegsinfektionen bzw. zu den „CF-Leitkeimen“ gehören vor allem *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*-Komplex und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Im folgenden Resistenzbericht werden die erhobenen Resistenzdaten für die häufigsten bzw. wichtigsten Bakterien und Pilze bei CF-Patienten aus dem Probenmaterial des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz im Jahr 2015 dargestellt.

Eingesandte Materialien:

Sputum	508
Nasenabstriche	408
Induziertes Sputum	166
Bronchiallavage	31
Rachenabstriche	20
Sonstige	1

Nach der Probengewinnung ist es besonders wichtig die Transportzeiten zum mikrobiologischen Labor möglichst kurz zu halten, dadurch kann das Überwuchern von schnell wachsenden Keimpopulationen verhindert werden.

Nachgewiesene CF- Leitkeime

Keimname	Anzahl	Patienten
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	704	58
<i>Staphylococcus aureus</i>	591	93
<i>S. aureus</i> (small colony variant)	28	13
<i>Haemophilus influenzae</i>	104	39
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	97	18
<i>Burkholderia cepacia</i> - Komplex	33	5
MRSA	2	2
MRSA (small colony variant)	5	1

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas spp. sind weit verbreitete Keime, die häufig in der Umwelt gefunden werden können; einige Spezies gelten als pathogen bei Pflanzen und Tieren, aber auch beim Menschen. Bei Mukoviszidose-Patienten spielt eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) gemeinsam mit anderen Keimen eine wichtige Rolle. *P. aeruginosa* hat die Fähigkeit zur Adhäsion und Kolonisation auf vorgeschädigter Schleimhaut und verwandelt sich - aus noch nicht genau geklärten Gründen - bei CF-Patienten in eine mukoide Variante, die sowohl durch das körpereigene Abwehrsystem als auch durch Antibiotika schlechter bekämpft werden kann. Da man über die negative prognostische Bedeutung der chronischen PA-Infektion gut Bescheid weiß und eine vollständige Elimination (außer in der Frühphase) nicht möglich ist, steht das Vermeiden bzw. Verzögern einer PA-Infektion im Vordergrund.

Bedingt durch unterschiedliche Resistenzmechanismen ist *P. aeruginosa* gegen eine Vielzahl von Antibiotika primär resistent (Aminopenicilline, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporine der 1. und 2. Generation, Trimethoprim/Sulfamethoxazol).

Im Jahr 2015 konnten 704 *P. aeruginosa* – Isolate bei insgesamt 58 CF-Patienten aus 220 Proben nachgewiesen werden.



Vier phänotypisch unterschiedliche *Pseudomonas aeruginosa* Stämme eines Patienten

Resistenztestung von 704 *Pseudomonas aeruginosa*- Isolaten

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Pip/Taz	704	85,1	0	14,9
Ceftazidim	704	84,8	0,1	15,1
Meropenem	704	64,8	19,9	15,3
Tobramycin	704	90,8	0,1	9,1
Amikacin	704	79,1	10,4	10,5
Ciprofloxacin	704	38,8	27,4	33,8
Levofloxacin	704	40,2	24,9	34,9
Colistin	702	91,6	0	8,4
Ciprofloxacin/Colistin	700	95,0	4,7	0,3
Colistin/Ciprofloxacin	700	95,4	3,0	1,6
Ceftazidim/Amikacin	698	98,7	0,6	0,7
Ceftazidim/Fosfomycin	697	93,4	2,7	3,9
Ceftazidim/Tobramycin	697	98,7	0,4	0,9
Fosfomycin/Ceftazidim	697	93,5	0,6	5,9
Fosfomycin/Meropenem	689	92,6	1,1	6,3
Meropenem/Amikacin	692	97,5	1,4	1,0
Meropenem/Tobramycin	702	98,7	0,4	0,6
Tobramycin/Ceftazidim	698	98,6	0,1	1,3
Tobramycin/Meropenem	699	98,7	0,1	0,9
Meropenem/Fosfomycin	700	91,4	3,0	5,6

Staphylococcus aureus

S. aureus verdächtige Kolonien werden mit einem Agglutinationstest oder MALDI-TOF MS differenziert, wobei bedacht werden muss, dass ein Patient mit verschiedenen *S. aureus* Stämmen kolonisiert oder infiziert sein kann, somit müssen sämtliche Morphotypen getestet werden. Eine besondere Herausforderung für das mikrobiologische Labor stellen die Small-Colony Variants (SCVs) dar. Diese Varianten wachsen ausgesprochen langsam und zeigen außerdem abweichende phänotypische Merkmale. SCVs zeigen eine reduzierte α -Hämolytin-Bildung, dadurch überleben sie in eukaryonten Zellen länger als ein „normaler“ *S. aureus*. Diagnostische Tests können bei SCVs verzögert reagieren, daher ist die Diagnostik stark erschwert, auch die Resistenztestung stellt eine besondere Herausforderung dar. Die klinische Relevanz von SCVs wurde lange Zeit unterschätzt, dabei spielen diese Morphotypen besonders bei chronisch persistierenden und rekurreierenden bakteriellen Infektionen eine wichtige Rolle. SCVs können sowohl spontan als auch durch Zugabe geeigneter Substanzen zum normalen Phänotyp revertieren, dieser phänotypische Switch muss als Vergrößerung des Infektionspotentials angesehen werden.

Im Jahr 2015 konnten 593 *S. aureus* – Isolate nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten wurde ein MRSA identifiziert, außerdem konnten zusätzlich 33 SCVs diagnostiziert werden, wobei hiervon 5 Isolate SCVs von MRSA waren. Bei 591 Isolaten wurde ein Antibiotogramm am Befund angeführt (exklusive SCVs).



li.: normal wachsender *S. aureus*, re.:SCV eines *S. aureus*

Resistenztestung *S. aureus*

Antibiotikum	getestet	%S	%I	%R
Penicillin	591	16,6	0	83,4
Oxacillin	591	99,7	0	0,3
Gentamicin	583	88,9	0	11,1
Tetracyclin	591	97,8	0	2,2
Trim/Sulfonamid	591	98,6	0	1,4
Ciprofloxacin	585	83,6	0	16,4
Moxifloxacin	452	97,8	0,2	2,0
Erythromycin	591	72,1	0	27,9
Clindamycin	591	73,4	0	26,6
Vancomycin	71	100	0	0
Teicoplanin	71	100	0	0
Fusidinsäure	591	99,8	0	0,2
Rifampicin	591	98,5	0	1,5
Linezolid	591	100	0	0
Mupirocin	591	100	0	0

Stenotrophomonas maltophilia

Die klinische Relevanz von *S. maltophilia* bei CF ist nicht eindeutig belegt. Dieser Keim wird deutlich häufiger bei älteren Patienten gefunden.

Für die Resistenztestung von *S. maltophilia* gibt es nach den für 2015 gültigen EUCAST Richtlinien nur Interpretationsrichtlinien für Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Das Ergebnis der anderen getesteten Substanzen hat daher nur orientierenden Charakter.

Im Jahr 2015 wurde bei 97 *S. maltophilia* Isolaten ein Antibiogramm angeführt

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Pip/Taz	97	6,2	0	93,8
Ceftazidim	97	35,1	1,0	63,9
Meropenem	97	0	0	100
Aztreonam	97	1,0	2,1	96,9
Tobramycin	96	19,8	0	80,2
Amikacin	97	21,6	12,4	66,0
Trimethoprim/Sulfonamid	97	71,1	0	28,9
Ciprofloxacin	97	9,3	15,5	75,3
Levofloxacin	95	68,4	22,1	9,5
Fosfomycin	94	5,3	0	94,7
Colistin	97	68,0	0	32,0
Ciprofloxacin/Colistin	95	73,7	7,4	18,9
Colistin/Ciprofloxacin	95	73,7	10,5	15,8
Ceftazidim/Amikacin	91	75,8	4,4	19,8
Ceftazidim/Fosfomycin	93	44,1	12,9	43,0
Ceftazidim/Tobramycin	92	59,8	5,4	34,8
Fosfomycin/Ceftazidim	95	47,4	6,3	46,3
Fosfomycin/Meropenem	95	10,5	3,2	86,3
Meropenem/Amikacin	95	42,1	1,1	56,8
Meropenem/Tobramycin	95	25,3	3,2	71,6
Tobramycin/Ceftazidim	95	58,9	3,2	37,9
Tobramycin/Meropenem	95	25,3	6,3	68,4
Meropenem/Fosfomycin	95	10,5	5,3	84,2

***Burkholderia cepacia*-Komplex**

Der *B. cepacia*-Komplex umfasst derzeit 13 verschiedene Spezies (früher Genomovare). *B. cepacia*-Komplex Isolate können sowohl aus der Umwelt als auch von Patientenmaterial nachgewiesen werden.

B. cepacia-Komplex Stämme können bei CF-Patienten der Grund für eine schwere progressive respiratorische Insuffizienz sein. Die Möglichkeit einer Übertragung von Patient zu Patient konnte bereits dokumentiert werden, wird aber immer seltener, zur Zeit werden überwiegend *Burkholderia* Subtypen nachgewiesen deren Ursprung höchstwahrscheinlich in der Umwelt liegt.

Der Nachweis von *B. cepacia*-Komplex ist von hoher prognostischer Wichtigkeit, wobei die kulturelle Anzucht dieser Spezies besonders anspruchsvoll ist. Das Ergebnis ist umso besser je kürzer die Transportzeiten gehalten werden, außerdem müssen unbedingt Selektivmedien zum Einsatz kommen.

Im Jahr 2015 konnte bei 5 CF-Patienten ein *B. cepacia*-Komplex – Isolat nachgewiesen werden, hierbei handelte es sich bei 4 Patienten um *Burkholderia multivorans*, bei einem Patienten wurde *Burkholderia cenocepacia* am Befund ausgewiesen.

Insgesamt wurden bei diesen 5 Patienten 33 Isolate aus dem *B. cepacia* – Komplex nachgewiesen, bei allen Isolaten wurde ein Antibiogramm am Befund ausgewiesen. Für die Resistenztestung von *B. cepacia*-Komplex gibt es keine gültigen EUCAST Richtlinien. Das Ergebnis der getesteten Substanzen hat daher nur orientierenden Charakter.

Resistenztestung der 33 *B. cepacia*- Komplex Isolate

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Pip/Taz	33	54,5	0	45,5
Ceftazidim	33	51,5	3,0	45,5
Meropenem	33	18,2	30,3	51,5
Aztreonam	31	0	38,7	61,3
Tobramycin	33	0	0	100
Amikacin	33	0	0	100
Trimethoprim/Sulfonamid	33	33,3	0	66,7
Ciprofloxacin	33	0	0	100
Levofloxacin	33	0	12,1	87,9
Fosfomycin	31	0	0	100
Colistin	33	0	0	100
Ciprofloxacin/Colistin	30	0	16,7	83,3
Colistin/Ciprofloxacin	30	3,3	0	96,7
Ceftazidim/Amikacin	30	50,0	6,7	43,3
Ceftazidim/Fosfomycin	29	44,8	10,3	44,8
Ceftazidim/Tobramycin	30	50,0	6,7	43,3
Fosfomycin/Ceftazidim	30	46,7	3,3	50,0
Fosfomycin/Meropenem	30	13,3	0	86,7
Meropenem/Amikacin	30	13,3	20,0	66,7
Meropenem/Tobramycin	30	23,3	23,3	53,3
Tobramycin/Ceftazidim	30	50,0	3,3	46,7
Tobramycin/Meropenem	30	23,3	3,3	73,3
Meropenem/Fosfomycin	30	13,3	13,3	73,3

Haemophilus influenzae

H. influenzae ist bei CF-Patienten vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter ein bedeutender Erreger von Atemwegsinfektionen. Für den kulturellen Nachweis werden zwar Selektivmedien verwendet, wobei es jedoch zu einer raschen Überwucherung mit *Pseudomonas aeruginosa* kommen kann, da die Medien nur unzureichend selektiv wirksam sind. Es kommen daher auch anaerobe Spezialkulturen zum Einsatz.

Die pathogenetische Relevanz von *H. influenzae* für das Fortschreiten der Lungenerkrankung bei CF ist noch weitgehend ungeklärt.

Im Jahr 2015 konnten 104 *H. influenzae* – Isolate bei insgesamt 39 CF Patienten nachgewiesen werden, wobei in allen Fällen ein Antibiotogramm angegeben werden konnte.

Resistenztestung aller 104 *H. influenzae* Isolate

Antibiotikum	getestet	% S	% I	% R
Amoxicillin	104	89,4	0	10,6
Amoxi/Clav	104	94,2	0	5,8
Cefuroxim iv.	99	93,9	2,0	4,0
Cefotaxim	98	100	0	0
Tetracyclin	103	99,0	0	1,0
Rifampicin	104	99,0	0	1,0
Trim/Sulfonamid	104	91,3	0	8,7
Erythromycin	104	0	100	0
Moxifloxacin	96	100	0	0
Levofloxacin	102	100	0	0

Nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM = MOTT)

NTM bzw. MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis) sind eine heterogene Gruppe von Mikroorganismen die in der Umwelt weit verbreitet sind. Bei CF-Patienten können diese vermehrt nachgewiesen werden, wobei jedoch NTM - Infektionen eher eine Seltenheit darstellen. Für die Diagnose NTM - Infektion bei CF-Patienten müssen die klinischen Kriterien erfüllt sein und mindestens ein dreimaliger Nachweis desselben Mykobakteriums erfolgen. Im Jahr 2015 konnten bei insgesamt 14 Patienten „atypische“ Mykobakterien nachgewiesen werden, am häufigsten *M. abscessus* bzw. etwas seltener *M. intracellulare* und *M. chelonae*. Derzeit wird die Übertragung von Mykobakterien von Mensch zu Mensch bei CF-Patienten diskutiert.

CF-Pilze

Ein Schwerpunkt des Pilzlabors ist die Untersuchung von Proben, die von Patienten mit cystischer Fibrose stammen. Im Jahr 2015 gelangten 1.134 Proben von 125 Patienten zur Untersuchung. Ein Merkmal dieser Erkrankung ist unter anderem die starke Besiedelung des zähen Tracheal-/Bronchialsekretes mit Hefe- und Schimmelpilzen.

Auch in dieser Patientengruppe ist *Candida albicans* innerhalb der Hefepilze am häufigsten vertreten, gefolgt von *Candida dubliniensis*, der schwarzen Hefe *Exophiala dermatitidis*, *Candida parapsilosis* und *Candida glabrata*.

Bei den Schimmelpilzen dominiert *Aspergillus fumigatus*, gefolgt von *Scedosporium/Pseudallescheria*. Die relative Häufigkeit dieses Pilzes ist auf die besondere Zusammensetzung des Sekretes bei cystischer Fibrose zurückzuführen. Zur Isolation dieser Pilzgruppe verwenden wir ein Selektivmedium (SceSel+) und bebrüten die Proben für mindestens 14 Tage. Eine Besonderheit stellt das wiederholte Vorkommen von *Rasamsonia argillacea* (früher *Geosmithia argillacea*) dar, dieser Schimmelpilz wurde erstmalig 2009 von einer Arbeitsgruppe in Frankreich aus CF-Sputa isoliert.