Aus dem Institut
für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene
Direktor: Prof. Dr. med Martin Aepfelbacher

Phänotypische Charakterisierung der antibiotischen Empfindlichkeit von Staphylokokken aus periprothetischen Infektionen

Dissertation
zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Olaf Thieme
aus Berlin

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 28.04.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. H. Rohde
Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof. Dr. D. Briem
Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: Prof. Dr. M. Amling

Inhaltsverzeichnis

Kap.		Seite
1	**Einleitung und Zielsetzung**	**1**
1.1	Endoprothesen	1
1.1.1	Infektionen bei Endoprothesen	1
1.1.2	Diagnostik	4
1.1.3	Therapie	5
1.2	Staphylokokken	6
1.2.1	Mikrobiologie	6
1.2.2	Pathogenese und Virulenzfaktoren	8
1.3	Antibiotikaresistenzen	12
1.3.1	Definitionen	12
1.3.2	Resistenzentwicklung	14
1.3.3	Antibiotikaresistenzen bei Staphylokokken	17
1.4	Zielsetzung	21
2	**Material und Methoden**	**22**
2.1	Staphylokokkenisolate	22
2.2	Antibiotika	23
2.3	Disk-Approximationstest (D-Test)	23
2.4	Oxacillin-Screening-Test	24
2.5	Epsilometer-Test	25
3	**Ergebnisse**	**28**
3.1	Speziesverteilung im Kollektiv Stpahylokokken-verursachter Endoprotheseninfektionen	28
3.2	Untersuchung der Resistenzen der Staphylokokkenisolate gegenüber Clindamycin / Erythromycin und Oxacillin	29

Kap. **Seite**

3.3 Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit von Staphylokokken mittels Epsilometer-Test ... 31
3.3.1 Betrachtung der Antibiotikaempfindlichkeit in der Gesamtheit der untersuchten Staphylokokkenisolate ... 31
3.3.2 *S. epidermidis* ... 33
3.3.3 *S. aureus* ... 39
3.3.4 *S. capitis* ... 44
3.3.5 *S. lugdunensis* ... 49
4 Diskussion ... 54
4.1 Speziesverteilung ... 54
4.2 Methodik der Resistenzbestimmung ... 55
4.2.1 Methicillinresistenz ... 55
4.2.2 Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin- und Erythromycin ... 57
4.3 Prüfung der Clindamycin- und Erythromycinempfindlichkeit mittels D-Test ... 58
4.4 Bewertung der Antibiotikaempfindlichkeit mittels E-Test ... 60
4.4.1 Penicillinresistenz ... 60
4.4.2 Oxacillinresistenz ... 62
4.4.3 Clindamycinresistenz ... 64
4.4.4 Erythromycinresistenz ... 66
4.4.5 Doxycyclineresistenz ... 68
4.4.6 Gentamicinresistenz ... 69
4.4.7 Trimethoprimresistenz ... 71
4.4.8 Kanamycinresistenz ... 71
4.4.9 Ciprofloxacinresistenz ... 72
4.4.10 Moxifloxacinresistenz ... 74
4.4.11 Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz ... 75
4.4.12 Vancomycinresistenz ... 77
4.4.13 Teicoplaninresistenz ... 79
4.4.14 Rifampicinresistenz ... 81
4.4.15 Fosfomycinresistenz ... 83

Kap. **Seite**

4.4.16 Daptomycinresistenz 84
4.4.17 Tigecyclineresistenz 85
4.4.18 Linezolidresistenz 86
4.5 Zeitliche Entwicklung der Resistenzen 88
4.6 Schlussfolgerungen 90

5 Zusammenfassung 93

6 Abkürzungsverzeichnis 94

7 Literaturverzeichnis 95

8 Danksagung 114

9 Lebenslauf 115

10 Eidesstattliche Versicherung 116

11 Anhang 117

Verzeichnis der Abbildungen

Abb.		Seite
Abb. 1:	Behandlungsalgorithmus bei Infektionen der Knieendoprothesen (Maurer und Ochsner 2006)	6
Abb. 2:	Schematische Darstellung der Biofilmbildung von *S. epidermidis* (Mack et al. 2006b)	11
Abb. 3:	Anteil der Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate (MRSA) in Europa 2007 (Korczak und Schöffmann 2010)	18
Abb. 4:	Prävalenz von MRSA bei *S. aureus*, Ergebnis der PEG-Resistenzstudie (Testsubstanz Oxacillin; EUCAST-Grenzwert für Oxacillin-Resistenz: MHK > 2 mg/l) (GERMAP 2011)	20
Abb. 5:	Resistenzentwicklung bei *S. aureus*, Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie (EUCAST-Grenzwerte) (GERMAP 2011)	21
Abb. 6:	D-Test bei einem MRSA-Isolat mit einer induzierbaren Resistenz auf Clindamycin (CC-Scheibe) nach Exposition mit Erythromycin (E-Scheibe) (Siberry et al. 2003)	24
Abb. 7:	*Staphylococcus aureus* auf Oxacillin Screen Agar (BD Diagnostics)	25
Abb. 8:	Epsilometer-Teststreifen mit 29 Wirkstoffkonzentrationen. Es wurde ein MHK-Wert von 0,19 mg/L bestimmt (eigene Aufnahme)	26
Abb. 9:	Petrischale mit sechs Epsilometer-Teststreifen (eigene Aufnahme)	27
Abb. 10:	Übersicht über die Verteilung der im untersuchten Kollektiv nachgewiesenen Staphylokokkenspezies (n=84).	28
Abb. 11:	Verteilung empfindlicher und resistenter Staphylokokkenisolate (n=84). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.	32
Abb. 12:	Verteilung empfindlicher und resistenter *S. epidermidis* Isolate (n=53). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.	38

Abb. **Seite**

Abb. 13: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. aureus* Isolate (n=17). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent. 43

Abb. 14: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. capitis* Isolate (n=6). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent. 48

Abb. 15: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. lugdunensis* Isolate (n=5). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent. 53

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Penicillin (n=53) 117

Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Oxacillin (n=53) 117

Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Clindamycin (n=53) 118

Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Erythromycin (n=53) 118

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von S. aureus gegen Penicillin (n=17). Die Zahlen über den Balken geben den Anteil der Isolate an, die eine bestimmte MHK aufweisen. 119

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Oxacillin (n=17) 119

Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Clindamycin (n=17) 120

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Erythromycin (n=17) 120

Verzeichnis der Tabellen

Tab.		Seite
Tab. 1:	Erstimplantation und Prothesenwechsel von Hüft-Endoprothese oder Knie-Totalendoprothese in Deutschland (AQUA-Institut 2009-2011, BQS-Institut 2003-2008)	2
Tab. 2:	Zeitliche Einteilung der Endoprotheseninfektion (EPI) (Geipel und Herrmann 2004[1], Maurer und Ochsner 2006[2], Széll et al. 2006[3])	3
Tab. 3:	Anteile verschiedener Bakterienspezies bei Endoprotheseninfektionen	4
Tab. 4:	Systematische Einordnung von *Staphylococcus aureus*	7
Tab. 5:	Mechanismen der Resistenz (Wiedemann 2007)	15
Tab. 6:	Übersicht über die Ergebnisse der Makrolid / Lincosamin- und Oxacillinempfindlichkeit mittels Double-disk Diffusions (D)- und Oxacillin-Screening-Test	30
Tab. 7:	Grenzwerte und MHK-Werte für *S. epidermidis* (n=53)	37
Tab. 8:	Übersicht über die Empfindlichkeit der untersuchten *S. aureus* Isolate (n=17)	42
Tab. 9:	Grenzwerte und MHK-Werte für *S. capitis* (n=6)	47
Tab. 10:	Grenzwerte und MHK-Werte für *S. lugdunensis* (n=5)	52
Tab. 11:	Anteile der *Staphylococcus species* bei orthopädischen Implantaten (%)	54
Tab. 12:	Methicillinresistenz nach der PCR (Goldstandard) und Sensitivität nach dem Oxacillin-Screening-Test und dem Oxacillin E-Test	56
Tab. 13:	Clindamycin- und Erythromycinresistenz mittels D-Test	59
Tab. 14:	Penicillinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS	60
Tab. 15:	Penicillinresistenz bei *S. aureus*	61
Tab. 16:	Oxacillinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS	62
Tab. 17:	Oxacillinresistenz bei *S. aureus*	63
Tab. 18:	Clindamycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS	64
Tab. 19:	Clindamycinresistenz bei *S. aureus*	65
Tab. 20:	Erythromycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS	66
Tab. 21:	Erythromycinresistenz bei *S. aureus*	67
Tab. 22:	Doxycyclineresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS	68
Tab. 23:	Doxycyclineresistenz bei *S. aureus*	68

Tab. 24: Gentamicinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 69
Tab. 25: Gentamicinresistenz bei *S. aureus* 70
Tab. 26: Trimethoprimresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 71
Tab. 27: Trimethoprimresistenz bei *S. aureus* 71
Tab. 28: Ciprofloxacinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 72
Tab. 29: Ciprofloxacinresistenz bei *S. aureus* 73
Tab. 30: Moxifloxacinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 74
Tab. 31: Moxifloxacinresistenz bei *S. aureus* 75
Tab. 32: Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 75
Tab. 33: Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz bei *S. aureus* 76
Tab. 34: Vancomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 77
Tab. 35: Vancomycinresistenz bei *S. aureus* 78
Tab. 36: Teicoplaninresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 79
Tab. 37: Teicoplaninresistenz bei *S. aureus* 80
Tab. 38: Rifampicinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 81
Tab. 39: Rifampicinresistenz bei *S. aureus* 82
Tab. 40: Fosfomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 83
Tab. 41: Fosfomycinresistenz bei *S. aureus* 83
Tab. 42: Daptomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 84
Tab. 43: Daptomycinresistenz bei *S. aureus* 84
Tab. 44: Tigecyclineresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 85
Tab. 45: Tigecyclineresistenz bei *S. aureus* 85
Tab. 46: Linezolidresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS 86
Tab. 47: Linezolidresistenz bei *S. aureus* 87
Tab. 48: Entwicklung der Resistenzen bei *S. aureus* und KNS im Zeitraum von 2004 bis 2007 im deutschsprachigen Raum (Kresken et al. 2007) 89
Tab. 49: Entwicklung der Resistenzen bei *S. aureus* und KNS im Zeitraum von 2006 bis 2011 in Niedersachsen (ARMIN 2012) 90
Tab. 50: Eignung der verschiedenen Antibiotika bei MSSA, MRSA und KNS nach den eigenen Ergebnissen in Verbindung mit der Auswertung der Literatur (siehe Kap. 4.4) 92

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Endoprothesen

1.1.1 Infektionen bei Endoprothesen

Obwohl auf den Gebieten der Implantationstechniken und der verwendeten Materialien große Fortschritte erzielt wurden, besteht beim Einsatz von Fremdmaterialien immer noch das Risiko von Infektionen. Die periprothetische Infektion ist definiert als Besiedlung der Implantatoberfläche mit Mikroorganismen. Die Kontamination der Prothese geschieht meistens während der Operation, seltener später durch hämatogene oder lymphogene Streuung. Bei den periprothetischen Infektionen handelt es sich um ein vergleichsweise neues, erst seit etwa 20 Jahren ernsthaft gewürdigtes Krankheitsbild, welches eine spezielle Diagnostik und Therapie erfordert. Sind die Prothesen im Knochen verankert, kommt es zu den Problemen der Fremdkörperinfektion und der Osteitis. Bei den Endoprothesen liegt das Problem darin, dass deren Entfernung zu erheblichen funktionellen Einbußen führt (Friesecke und Wodtke 2008).

Bei Anwesenheit eines Implantates ist im Vergleich zur Situation ohne einliegndes Fremdmaterial eine 100.000fach kleinere Menge von Bakterien ausreichend, um einen Infekt auszulösen. Selbst bei perioperativer Antibiotikaprophylaxe kann es schon bei weniger als 100 koloniebildenden Bakterien zu einem Infekt kommen. Der Grund dafür liegt darin, dass im Umfeld von Fremdkörpern die Funktion der Leukozyten gestört ist (Zimmerli et al. 1984).

In Deutschland haben die Zahl der Erstimplantationen einer Hüft-Endoprothese oder Knie-Totalendoprothese von 2003 bis 2009 stark zugenommen, seitdem stagniert die Zahl. Die Zahl der Prothesenwechsel stieg noch stärker an, wobei sich der Anstieg seit 2009 verlangsamte. Im gesamten Zeitraum nahm der Anteil der Infektionen ab. Ferner ist festzustellen, dass die Infektionsrate bei Hüft-Endoprothesen etwas höher liegt als bei Knie-Totalendoprothesen. Bei Prothesenwechsel ist die Infektionsrate im Vergleich zu Erstimplantationen um das Dreifache erhöht (AQUA-Institut 2009-2011, BQS-Institut 2003-2008) (Tab. 1).

Infektionen des Gelenkersatzes sind mit einer signifikanten Zunahme der Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden (2,7-18 %) (Berbari et al. 1998) und haben damit eine große gesundheitliche Bedeutung (Lentino 2003). Aufgrund der hohen Behandlungskosten sowie

volkswirtschaftlichen Kosten stellen sie auch eine enorme ökonomische Belastung dar (Friesecke und Wodtke 2006, Militz und Bühren 2010, Schierholz et al. 2004, Wodtke et al. 2005, Wodtke und Löhr 2008).

Tab. 1: Erstimplantation und Prothesenwechsel von Hüft-Endoprothese oder Knie-Totalendoprothese in Deutschland (AQUA-Institut 2009-2011, BQS-Institut 2003-2008)

	Jahr	Erstimplantation			Prothesenwechsel		
		Fälle	Infektionen		Fälle	Infektionen	
			Anzahl [n]	Anteil [%]		Anzahl [n]	Anteil [%]
Hüft-Endoprothese	2003	91551	1035	1,13	6485		
	2004	137858	1572	1,14	17696		
	2005	144065	1441	1,00	19056		
	2006	146634	1199	0,82	19583	590	3,01
	2007	152273	1079	0,71	21774	656	3,01
	2008	156803	1024	0,65	22628	629	2,78
	2009	158548	956	0,60	23145	672	2,90
	2010	157712	839	0,53	24948	720	2,89
	2011	158844	835	0,53	25374	855	3,37
Knie-Totalendoprothese	2003	70825	701	0,99	4644		
	2004	110349	872	0,79	7238		
	2005	118922	844	0,71	7976		
	2006	125322	694	0,55	8546	138	1,61
	2007	136259	733	0,54	9565	155	1,62
	2008	145996	643	0,44	10376	137	1,32
	2009	147899	642	0,43	11168	137	1,23
	2010	146233	487	0,33	12215	132	1,08
	2011	145103	470	0,32	12464	150	1,20

Das klinische Erscheinungsbild der Protheseninfektionen ist sehr variabel. So sind sowohl akut septische als auch latente Verläufe möglich. Schmerzen im Implantatbereich sind mit über 90 % der Fälle sehr häufig. Zudem kann es zu Wundheilungsstörungen, Überwärmung

oder eitrigem Ausfluss kommen. Ein bis zum Gelenk ziehender Fistelgang ist ein eindeutiger Hinweis auf eine Protheseninfektion, findet sich aber nicht immer (Sia et al. 2005).
Es ist praktisch unmöglich, vollkommen sterile Hautverhältnisse zu erreichen (Gradl et al. 2011). Entsprechend werden die meisten Infektionen durch eine Verschleppung von Bakterien von der Hautoberfläche in die Tiefe verursacht (Frommelt 2009, Lohmann und Krüger 2011). Zu einer kontinuierlichen Kolonisation kann es auch durch direkten Kontakt zu einer benachbarten infizierten Stelle oder schließlich durch hämatogene oder lymphogene Aussaat des Erregers kommen (Geipel und Herrmann 2004). Die Wahrscheinlichkeit des Infektionswegs und auch das Erregerspektrum sind vom Zeitpunkt der Infektion abhängig (Tab. 2).

Tab. 2: Zeitliche Einteilung der Endoprotheseninfektion (EPI) (Geipel und Herrmann 2004[1], Maurer und Ochsner 2006[2], Széll et al. 2006[3])

	Frühinfekt (frühe EPI)	**Verzögerter Infekt (verzögerte EPI)**	**Spätinfekt (späte EPI)**
postop. Zeit der Manifestation	< 2 Monate [1] < 6 Wochen [3] < 3 Monate [2]	2-12 Monate [1] 7 Wochen - 24 Monate [3] 3-24 Monate [2]	> 1 Jahre [1] > 2 Jahre [3] > 2 Jahre [2]
Infektionsweg [2]	Exogen >> hämatogen	Exogen > hämatogen	Fast immer hämatogen
Kolonisierung [3]	Während der Operation mit virulenten Bakterien		hämatogene Aussaat
Häufigste Erreger beziehungsweise Erregergruppen [1]	• *Staphylococcus aureus* • Aerobe, gramnegative Stäbchenbakterien • Koagulasenegative Staphylokokken	• Koagulasenegative Staphylokokken • *Staphylococcus aureus* • Mikroorganismen der kommensalen Hautflora • Aerobe, gramnegative Stäbchenbakterien	• Koagulasenegative Staphylokokken • Mikroorganismen der kommensalen Hautflora • *Staphylococcus aureus* • Aerobe, gramnegative Stäbchenbakterien • Anaerobier (v. a. *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*)
Vorgehen (siehe Kap. 1.1.3)	unter Umständen Prothesenerhalt möglich	einzeitiger Endoprothesenwechsel	mehrzeitiger Endoprothesenwechsel

Entsprechend der typischen Infektionsroute werden bei Endoprotheseninfektionen am häufigsten Staphylokokken, vornehmlich *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, aus infiziertem Gewebe isoliert (Lentino 2003). Polymikrobiellen Infektionen

liegen in 10-19 % der Fälle vor. Weniger häufig sind aerobe gramnegative und anaerobe Erreger. In etwa 10 % der Fälle können die Erreger nicht festgestellt werden (Tab. 3).

Tab. 3: Anteile verschiedener Bakterienspezies bei Endoprotheseninfektionen

Bakterienspezies	**Widmer (2001)**	**Geipel und Herrmann (2004)**	**Peel et al. (2012)**
Koagulase negative Staphylokokken	20-30 %	25-30 %	24 %
Staphylococcus aureus	20-25 %	25 %	26 %
Polymikrobiell	12-19 %	10-15 %	16 %
Gram-negative Bakterien	8-11 %	20 %	10 %
Streptokokken	8-10 %	10-15 %	8 %
Anaerobier	6-10 %	7-10 %	2 %
Enterokokken	3 %	—	3 %
Andere	10 %	2 %	4 %
ohne Nachweis	—	10 %	6 %

1.1.2 Diagnostik

Sowohl die Diagnose als auch die Therapie von fremdkörperassoziierten Infektionen sind problematisch (Geipel und Herrmann 2004, Sia et al. 2005). Bei der Diagnose von prothesen-assoziierten Infektionen werden neben klinischen Aspekten auch klinisch-chemische und auch mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt (Sia et al. 2005, Widmer 2001).

Es gibt eine Reihe von unspezifischen Symptomen wie Schmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellung und intraartikuläre Ergussbildung. Eine Gelenkfistel beweist eine Protheseninfektion (Lenz et al. 2012).

Die gebräuchlichsten klinisch-chemischen Screeningparameter sind die Leukozytenzahl, die Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP). Diese Parameter erlauben jedoch keine zuverlässige Aussage darüber, ob ein infiziertes Gelenk vorliegt oder nicht. Allerdings spricht eine gleichzeitige Erhöhung von CRP und BSG sehr deutlich für eine Infektion (Friesecke und Wodtke 2008, Lehner et al. 2009, Militz und Bühren 2010).

Im konventionellen Röntgenbild können bei chronisch latenten Infektionen Lysesäume und fokale Osteopenien abgegrenzt werden. Die 3-Phasen-Skelettszintigraphie besitzt zwar eine hohe Sensitivität aber nur geringe Spezifität und kann damit nur zum Ausschluss einer periprothetischen Infektion eingesetzt werden (Lenz et al. 2012).

Der Goldstandard zur Diagnose einer periprothetischen Infektion ist der kulturelle Nachweis der Erreger aus dem infizierten Gelenk. Hierzu ist ein Gelenkpunktat unter hochsterilen Kautelen notwendig. Die Sensitivität kann durch mehrmalige Punktion gesteigert werden (Lenz et al. 2012). Nach Isolierung der ursächlichen Erreger aus dem Untersuchungsmaterial müssen Infektionserreger und einfache Kontaminante unterschieden werden (von Eiff et al. 2005). Dabei besteht die Gefahr, die Probe bei der Materialgewinnung insbesondere mit menschlicher Hautflora zu kontaminieren. *S. epidermidis* zählt dabei zu den häufigsten Haut-Kommensalen in verschiedenen Körperregionen. Etwa 75-90 % der aus Patientenmaterial isolierten koagulasenegativen Staphylokokken (KNS) sind auf eine Kontamination zurückzuführen (Herwaldt et al. 1996, Kleeman et al. 1993). Daher gilt ein alleinstehender positiver mikrobiologischer Befund noch nicht als Beweis für das Vorliegen einer periprothetischen Infektion. Für diese müssen klinische, bildgebende und Laborbefunde gemeinsam berücksichtigt werden (Militz und Bühren 2010).

1.1.3 Therapie

Die Therapie bei periprothetischen Infektionen umfasst eine chirurgische Revision und eine an das Erregerspektrum und Antibiogramm angepasste Antibiotikatherapie. Die Antibiotikatherapie muss frühzeitig und aggressiv erfolgen, um eine Destruktion und Nekrose zu vermeiden (Geipel und Herrmann 2004). Grundlage der Antibiotikatherapie ist die Durchführung eines Antibiogramms (Friesecke und Wodtke 2008).

In der Regel ist für eine suffiziente Behandlung, selbst wenn der Erreger in vitro sensibel für das verwendete Antibiotikum erscheint, ein kombiniertes konservativ-chirurgisches Vorgehen erforderlich (Lentino 2003, Geipel und Herrmann 2004). Das chirurgische Vorgehen richtet sich dabei u. a. nach der Zeit zwischen der endoprothetischen Versorgung und der Infektion sowie nach Begleiterkrankungen, Weichteilsituation und Erregerspektrum.

Bei einem Frühinfekt (<3 Wochen) mit stabil verankerter Endoprothese und intakten Weichteilverhältnissen ist ein frühzeitiges, radikales chirurgisches Débridement mit Langzeitantibiotikatherapie möglich. Bei einem verzögerten Frühinfekt (<24 Monate) mit intakten Weichteilen und bekanntem Erregerspektrum wird eine gezielte Antibiotikatherapie durchgeführt und gegebenenfalls eine einzeitige Wechseloperation. Bei Spätinfektionen mit Schädigung der Weichteile und des knöchernen Implantatlagers wird ein mehrzeitiger Endoprothesenwechsel durchgeführt (Haaker et al. 2004, Lehner et al. 2009, Lenz et al. 2012,

Lohmann und Krüger 2011, Maurer und Ochsner 2006, Militz und Bühren 2010, Perka und Haas 2011, Trampuz und Zimmerli 2005, Zimmerli et al. 2004) (Abb. 1).

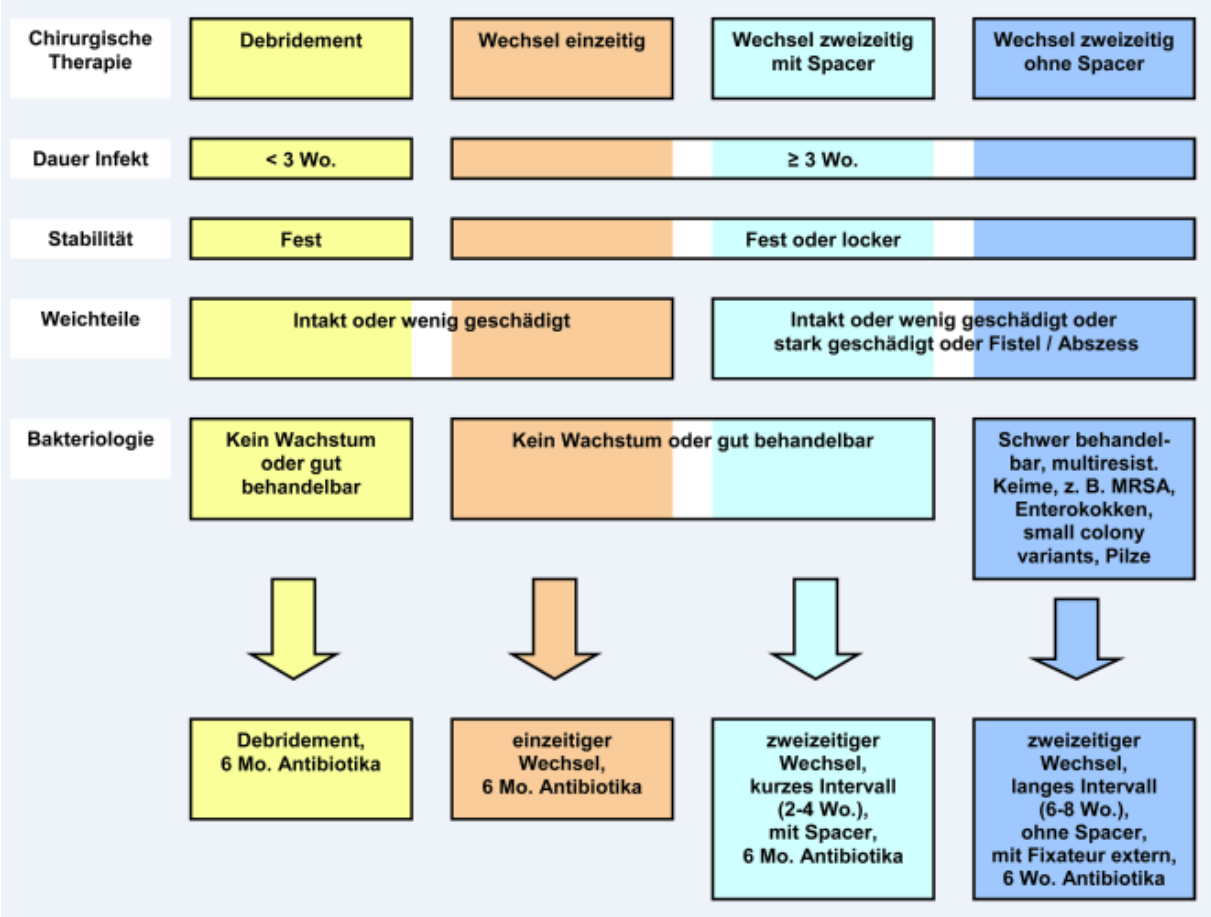

Abb. 1: Behandlungsalgorithmus bei Infektionen der Knieendoprothesen (Maurer und Ochsner 2006)

1.2 Staphylokokken

1.2.1 Mikrobiologie

Staphylokokken sind 0,5-1,5 µm große, grampositive, unbewegliche, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Kokken. Diese bilden traubenförmige angeordnete Gruppen (griechisch: staphylé = Weintraube, kókkos = Kugel) (Gatermann 2012, Kayser und Böttger 2010).

Innerhalb der Gattung *Staphylococcus* werden 43 Staphylokokkenspezies unterschieden. Durch weitere Differenzierung auf Subspeziesebene ergeben sich insgesamt 64 Taxa. Die Unterscheidung erfolgt durch Beurteilung der Koloniemorphologie, des Antibiogramms, der

spezifischen Enzymausstattung und der Fähigkeit zur Säurebildung aus verschiedenen Zuckern. Eine weitere Methode der Differenzierung ist die chemische Analyse der Aminosäurezusammensetzung der Interpeptidbrücke des Peptidoglycans, der Teichonsäuren der Zellwand sowie der zellulären Fettsäurekomponenten. Zur detaillierteren Differenzierung werden außerdem genetische Methoden zum Nachweis von speziesspezifischen DNA-Sequenzen durchgeführt (Kloos et al. 1998, Lambert et al. 1998, Place et al. 2003, Probst et al. 1998, Takahashi et al. 1999).

Entsprechend der Fähigkeit zur Produktion freier Koagulase werden koagulasenegative Staphylokokken (KNS) und koagulasepositive Staphylokokken (KPS) unterschieden. Bei der Koagulase handelt es sich um ein Protein, welches sich an Prothrombin bindet. Dieser proteolytische Komplex löst dann die Spaltung von Fibrinogen und damit die Aktivierung von Fibrin aus. *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus saprophyticus* sind humanpathogene KNS. *Staphylococcus aureus* (Tab. 4) ist der einzige humanpathogene Vertreter der KPS (Gatermann 2012, Kayser und Böttger 2010).

Tab. 4: Systematische Einordnung von *Staphylococcus aureus*

Domäne	Bakterien (Bacteria)
Abteilung	Firmicutes
Klasse	Bacilli
Ordnung	Bacillales
Familie	*Staphylococcaceae*
Gattung	*Staphylococcus*
Art	*Staphylococcus aureus*

Staphylokokken gehören zur Haut und Schleimhautflora des Menschen. Die höchste Populationsdichte mit 10^3 bis 10^6 CFU/cm^2 liegt an den Ausführungsgängen von Talg- und Schweißdrüsen sowie auf den Schleimhäuten der natürlichen Körperöffnungen vor. Geringere Populationsdichten von bis zu 10^3 CFU/cm^2 finden sich an trockeneren Habitaten wie beispielsweise den Außenseiten der Extremitäten. *Staphylococcus epidermidis* ist mit einem Anteil von 60-95 % die häufigste Spezies auf der menschlichen Haut und besiedelt die gesamte Körperoberfläche. Einige Spezies kommen an bestimmten Körperregionen bevorzugt

vor. *Staphylococcus* aureus hat einen Anteil von 20-40 % und findet sich vor allem auf den Nasenschleimhäuten. *Staphylococcus capitis* findet sich fast ausschließlich auf der behaarten Kopfhaut. *Staphylococcus auricularis* kommt überwiegend im äußeren Gehörgang und *Staphylococcus haemolyticus* sowie *Staphylococcus hominis* im Bereich der apokrinen Schweißdrüsen vor (Becker und Peters 2012, Kloos und Bannerman 1994).

1.2.2 Pathogenese und Virulenzfaktoren

Staphylococcus aureus konnte durch eine lange Co-Evolution mit dem Menschen zahlreiche Pathogenitätsfaktoren entwickeln. In den USA erkranken jährlich 94.000 Menschen an einer Staphylokokken-Infektionen, wobei 19.000 davon fulminant verlaufen (Holzgrabe 2010). Zudem versterben mehr Menschen an durch Staphylokokken hervorgerufenen Krankheiten als an HIV/AIDS (Camargo und Gilmore 2008).

Die Krankheitsbilder sind sehr vielgestaltig lassen sich in lokale, generalisierte und toxinvermittelte Erkrankungen einteilen. Häufige Lokalinfektionen sind Furunkel, Karbunkel, Pyodermie, Wundinfektionen, Sinusitis und Otitis media. Zu den tiefer gehenden Infektionen zählen die eitrige Parotitis, Mastitis puerperalis und Osteomyelitis. Die Toxine können Erkrankungen wie Toxic Shock-Syndrom, bullöse Impetigo, Staphylococcal Scalded Skin-Syndrom, rezidivierende Abszesse und Lebensmittelvergiftung verursachen. Eine Endoplastitis wird durch die Besiedelung implantierter Plastikmaterialien durch *Staphylococcus epidermidis* unter Ausbildung von Biofilmen verursacht (Becker und Peters 2012, Gatermann 2012, GERMAP 2011, Linde und Lehn 2005).

Staphylococcus aureus besitzt eine große Resistenz gegenüber äußeren Einflüssen. Der Erreger übersteht eine Temperatur von 60 °C über 30 min und überlebt Monate in getrockneten Materialien (Gatermann 2012).

Zu den Virulenzfaktoren zählen Proteine der Zellwand, extrazelluläre Proteine und Toxine. Bei fremdkörperassoziierten Infektionen stellt die Fähigkeit zur Biofilmbildung einen entscheidenden Pathogenitätsfaktor von *S. aureus* und *S. epidermidis* dar (Gatermann 2012).

<u>Proteine der Zellwand:</u>

Zum Schutz vor einer Phagozytose durch den Wirt besitzen fast alle *Staphylococcus aureus*-Stämme das zellwandständige Protein A (SpA). Es verhindert eine Opsonierung durch Phagozyten, indem es Antikörper über deren FC-Fragment bindet und eine effektive Immunantwort verhindert (Palmqvist et al. 2002). Die gleiche Funktion erfüllt eine Polysaccharid-

Kapsel (Karakawa et al. 1988, Thakker et al. 1998). Ein weiteres Oberflächenprotein ist der so genannte Clumping factor, welcher es *Staphylococcus aureus* ermöglicht, sich an die Cytokeratine der Epidermis anzuheften (O'Brien et al. 2002, Walsh et al. 2004). Außerdem bindet der Clumping factor Fibrinogen (Ní Eidhin et al. 1998). Weiterhin finden sich auf der Zelloberfläche spezifische Rezeptoren, welche die Bindung von *S. aureus* an Fibronectin (Flock et al. 1987), Kollagen (collagen adhesin) (Patti et al. 1992), Fibrinogen (Bodén und Flock 1992), Vitronectin (Paulsson et al. 1992) und Elastin (Elastin-binding protein (ebpS)) (Park et al. 1996). Die Rezeptoren gewährleisten eine effektive Kolonisierung und Persistenz von *Staphylococcus aureus* an verschiedenen Stellen wie zum Beispiel den Epithelien des Wirts (Haggar et al. 2003).

Extrazelluläre Proteine:

Zusätzlich werden freie Bindeproteine wie die freie Plasmakoagulase und Eap (extracellular adherence protein) produziert. Eap bindet verschiedene Plasmaproteine, wie Fibronectin, Fibrinogen und Prothrombin. Durch Oligomerisierung und Bindung an die Staphylokokkenzelle verursacht Eap eine Agglutination von *Staphylococcus aureus* was zu einer gesteigerten Anlagerung an Fibroblasten und Epithelzellen führt (Palma et al. 1999). Plasmakoagulase führt zur Bindung von Prothrombin. Der sich bildende proteolytische Komplex aktiviert Fibrinogen, sodass Fibrin entsteht (Akiyama et al. 1997). Hinter diesem Fibrinwall ist *Staphylococcus aureus* für das Immunsystem kaum zu erkennen. Ein weiterer Faktor ist die Staphylokinase, die mit Plasminogen unter Bildung der Serinprotease Plasmin interagiert (Collen und Lijnen 1994). Durch Plasmin wird Fibrin hydrolysiert was zu einer weiteren Verbreitung von *Staphylococcus aureus* führt. Staphylokinase interagiert auch mit α-Defensinen (antimikrobielle Peptide), wodurch beide Bindungspartner inaktiviert werden (Braff et al. 2007). Durch die Hyaluronidase (Davison et al. 1949) werden Zell-Zellverbindungen aufgelöst, was die Ausbreitung des Erregers im Gewebe ermöglicht. Diese Ausbreitung wird durch Desoxyribonukleasen (DNasen), Lipasen und Hämolysin unterstützt (Gatermann 2012).

Toxine:

α-Toxin, auch als α-Hämolysin bezeichnet, besitzt eine Phospholipase C-Aktivität und bildet Poren in der Membran von Blutplättchen und Monocyten. Die Enterotoxine A bis M und TSST-1 wirken als Superantigene. Sie binden sowohl MHC-II-Proteine (Major Histocompatibility Complex), als auch an den T-Zellrezeptor auf CD4+-T-Zellen (Malchiodi

et al. 1995, Llewelyn et al. 2004). Die durch diese Vernetzung induzierte übermäßige Aktivierung der T-Zellen führt zu einer unkoordinierten Zytokinfreisetzung. Das Panton-Valentine Leukozidin (PVL) kann Poren in der Cytoplasmamembran von Makrophagen bilden, was zu deren Lyse führt (Kaneko und Kamio 2004). Bei Granulocyten und Makrophagen löst PVL vermutlich einen nekrotischen Zelltod aus (Boyle-Vavra und Daum 2007).

Biofilmbildung bei Implantaten:

Bei einem bakteriellen Biofilm handelt es sich um eine Gruppe von Bakterien, die von einer selbst erzeugten, polymeren Matrix umgeben sind und fest an der Oberfläche der Endoprothese haften (Costerton et al. 1999, Hall-Stoodley et al. 2004, O'Toole et al. 2000). Die Bildung eines Biofilms erfolgt in mehreren Phasen. In der ersten Phase der primären Adhärenz binden sich einzelne, planktonische Bakterienzellen an die Oberfläche. In der zweiten proliferativen Phase vermehren sich die Bakterien und akkumulieren in mehreren Zellschichten. Durch Einbettung der Zellen in eine extrazelluläre Matrix entsteht in der dritten Phase ein komplexer Biofilm, in dem die meisten Bakterien keinen direkten Kontakt zur Oberfläche haben. Die Adhäsion der Bakterienzellen untereinander wird durch das interzelluläre Polysaccharid-Adhäsin (PIA) bewirkt. Es entstehen pilzartige Strukturen und Kanäle, die möglicherweise der Nährstoffversorgung der Bakterien dienen (Götz 2002, Mack et al. 2006b, Stoodley et al. 2002, 2011). Während der vierten Phase der Biofilmbildung lösen sich einzelne Staphylokkoken aus dem Biofilm und können an anderer Stelle die Bildung eines neuen Biofilms anregen (Vadyvaloo und Otto 2005). Entsprechend wird die Infektion selbst durch die planktonischen Bakterien unterhalten, wobei die sessilen Bakterien im Biofilm als Reservoir dienen (Frommelt 2009) (Abb. 2).

An einem Biofilm kann nur eine Spezies oder aber auch unterschiedliche Spezies gemeinsam beteiligt sein. Die Monospeziesbiofilme haben im medizinischen Bereich als Ursache klinisch relevanter biofilmassoziierter Infektionen eine große Bedeutung (Costerton et al. 1999).

Die enge Assoziation zwischen Fremdkörperimplantation und Staphylokokken-Infektionen liegt in der Fähigkeit zur Biofilmbildung begründet. Es handelt sich dabei um den bedeutendsten Pathogenitätsmechanismus von *S. aureus* und *S. epidermidis* (Mack et al. 2006a, Götz 2002). Alle Stämme von *S. aureus* und 69 % der Stämme von *S. epidermidis* waren in der Lage, einen Biofilm auszubilden (Rohde et al. 2007).

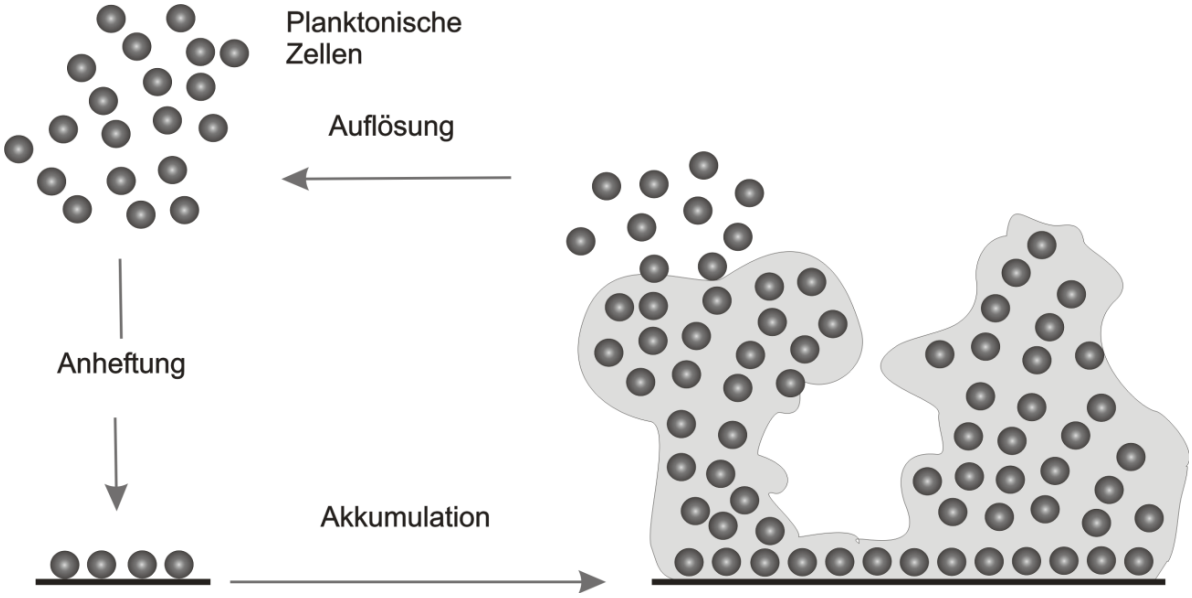

Abb. 2: Schematische Darstellung der Biofilmbildung von *S. epidermidis* (Mack et al. 2006b)

Ein Biofilm stellt eine komplexe biologische Architektur dar, die den Bakterien einerseits günstige Lebensbedingungen und andererseits Schutz vor Umwelteinflüssen bietet. Durch die Organisation in Biofilmen sind Bakterien in der Lage, der Immunabwehr des Menschen zu entgehen. Das wirtseigene Abwehrsystem ist nicht in der Lage, die sessile Bakterienpopulation innerhalb des Biofilms suffizient zu bekämpfen. Auch für Antibiotika stellt der Biofilm eine Barriere dar (Campoccia et al. 2006, Costerton et al. 2003, Foster 2005, Götz 2004, Gradl et al. 2011, Knobloch et al. 2002, Lehner et al. 2009, Vuong et al. 2003). Zum einen können manche Wirkstoffe schlecht durch diesen diffundieren, zum anderen wachsen Bakterien innerhalb des Biofilms sehr langsam, was die fehlende Suszeptibilität gegenüber bestimmten Antibiotikaklassen erklärt (Boles und Horswill 2008, Costerton et al. 1999). Bereits etwa drei Tage nach Entstehung des Biofilms sind die Bakterien fast vollständig gegen Antibiotika und die körpereigene Abwehr geschützt. Die Bakterien liegen in der extrazellulären Matrix in einer sessilen langsam wachsenden Form vor. Dadurch besteht eine um das 1000fache erhöhte Resistenz gegen wachstumsabhängige Antibiotika (Lenz et al. 2012, Perka und Haas 2011). Neben Antibiotika erhöht der Biofilm auch die Toleranz gegenüber pH- und Temperaturschwankungen, UV- und Röntgenstrahlung sowie Nährstoffmangel (Seifert et al. 2010).

Für *S. epidermidis* besteht nach verschiedenen epidemiologischen Studien zu fremdkörper-assoziierten Infektionen eine enge Assoziation zwischen der klinischen Relevanz eines Stammes und dessen Fähigkeit zur Biofilmbildung (Davenport et al. 1986, Deighton und Balkau 1990, Ishak et al. 1985, Ziebuhr et al. 1997). Auch besteht nach tierexperimentellen Studien ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Biofilmbildung und der Virulenz eines Stammes (Rupp et al. 1999, 2001). Das Versagen einer alleinigen antibiotischen Therapie solcher Infektionen korrelierte ebenfalls mit dem Vorhandensein eines biofilmpositiven Phänotyps bei den isolierten Infektionsstämmen (Davenport et al. 1986, Diaz-Mitoma et al. 1987, Younger et al. 1987).

1.3 Antibiotikaresistenzen

1.3.1 Definitionen

Ein Krankheitserreger ist gegen ein Antibiotikum resistent, wenn er auch bei Verwendung der zugelassenen Höchstdosis nicht mehr vom Infektionsort eliminiert werden kann und damit kein therapeutischer Erfolg zu erwarten ist (Ziesing und Fille 2012). Im Gegensatz zu anderen Therapeutika kann bei Antibiotika die Wirksamkeit *in vitro* bestimmt werden (Wiedemann 2007). Multiresistente Erreger (MRE) sind Krankheitserreger, die gegen mehrere antibiotische Substanzklassen resistent sind (Korczak und Schöffmann 2010).

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist ein Maß für die Wirksamkeit eines Antibiotikums. Sie wird in Kulturen mit steigenden Konzentrationen der Substanz gemessen. Die MHK ist die niedrigste Konzentration, die das Wachstum eines Bakterienstammes gerade noch hemmt und eine Vermehrung mit bloßem Auge nicht wahrgenommen werden kann. Die MHK wird in Mikrogramm pro Milliliter [µg/ml] oder Milligramm pro Liter [mg/L] angegeben (in der Regel in log2-Schritten). Die MHK_{50} die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die die Vermehrung von mindestens 50 % der getesteten Stämme hemmt (Wiedemann 2007).

Um die Erreger in empfindliche, intermediäre und resistente Bakterien einteilen zu können, werden MHK-Grenzwerte festgelegt, die in Normen (in Deutschland DIN 58940 [Deutsches Institut für Normung]) nachzulesen sind.

Da in Europa auch andere Gruppen Grenzwerte publiziert haben, hat die European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) eine Arbeitsgruppe zur Angleichung der Grenzwerte eingerichtet (EUCAST). Die Gruppe hat bereits einheitliche Grenzwerte zur Beurteilung von MHK-Werten für wichtige Antibiotika vorgelegt (EUCAST 2012).

Die Grundlage für die Festlegung solcher Grenzwerte sind verschiedene Parameter (Rodloff et al. 2008, Wiedemann 2007):

- Indikationsgebiete.
- Dosierung.
- Pharmakokinetik und -dynamik.
- Konzentrationen, die nach Applikation einer üblichen Dosis des Antibiotikums in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers erreicht werden können.
- Konzentrationsabhängige Toxizität.
- Verteilung der MHK-Werte der natürlich empfindlichen Stämme einer Spezies.
- Ergebnisse von klinischen Studien.
- Analyse von Fällen mit Therapieversagen.

Die Empfindlichkeit eines Bakterienisolats gegen ein bestimmtes Antibiotikum wird nach der weltweit gültigen ISO 20776-1 in die Kategorien sensibel, intermediär und resistent eingeordnet (Rodloff et al. 2008). Wenn der Bakterienstamm *in vitro* von einer Konzentration dieses Wirkstoffs inhibiert wird,

- die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert ist, spricht man von sensibel (s).
- die mit einem unsicheren therapeutischen Ergebnis assoziiert ist, spricht man von intermediär (i)
- die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens assoziiert ist, spricht man von resistent (r).

Die Grenzwerte unterscheiden sich bei den verschiedenen Bakterienarten. Das erleichtert einerseits das Auffinden bestimmter Resistenzmechanismen und andererseits werden die klinischen und bakteriologischen Eigenschaften einer Spezies berücksichtigt. Bei der Festlegung von Grenzwerten werden oft pharmakologische Indices wie AUC/MHK (AUC = area

under the curve), C_{max}/MHK (C_{max} = maximaler Plasmaspiegel) oder $T_{>MHK}$ (T = Zeit) verwendet (Barger et al. 2003).

Die Resistenz wird in erworbene und natürliche Resistenz unterteilt. Die erworbene Resistenz ist durch Mutation im eigenen Genom oder durch Aufnahme von Resistenzgenen von anderen Bakterien entstanden. Eine natürliche Resistenz liegt dann vor, wenn eine Species natürlicherweise die Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes verträgt (Geiss 2012, Wiedemann 2007, Ziesing und Fille 2012).

1.3.2 Resistenzentwicklung

Die Antibiotikatherapie stößt an ihre Grenzen, wenn Krankheitserreger gegen Antibiotika resistent geworden sind. Seit der Einführung der Antibiotikatherapie in die Medizin kam es mit zunehmender Anwendung zur Resistenz gegen diese Substanzen (Austin et al. 1999). In Europa besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Antibiotikagebrauch und der Resistenzentwicklung (Bronzwaer et al. 2002).
Es gibt mehrere Resistenzmechanismen (Adam 2006, Geiss 2012, Wiedemann 2007, Ziesing und Fille 2012).

- Enzymatische Inaktivierung: Es wird ein Enzym produziert, das die Substanz inaktiviert (z. B. Abbau von Penicillin durch β-Lactamase) (Tab. 5).
- Permeabilitätshemmung: Antibiotikum gelangt nicht mehr in die Zelle zum Zielmolekül (z. B. Imipenemresistenz von *Pseudomonas aeruginosa*) (Tab. 5).
- Verändertes Zielmolekül: Eine Modifikation des Zielmoleküls führt dazu, dass das Antibiotikum nicht mehr daran bindet (z. B. penicillinbindende Proteine (PBP) bei methicillinresistenten *S. aureus* (MRSA) (Tab. 5).
- Verstärkte Ausschleusung: Transport des Antibiotikas aus der Zelle mit einer Effluxpumpe (z. B. Resistenz von Enterobakterien gegen Tetracycline).
- Überproduktion des Zielmoleküls: Bei Überexpression des Zielmoleküls reicht die Konzentration des Antibiotikums für eine Wirksamkeit nicht mehr aus (z. B. Resistenz gegen Folsäureantagonisten).

Dabei führt ein bestimmter Resistenzmechanismus oft zu einer Resistenz des Bakteriums gegen alle Präparate einer Substanzklasse (Witte et al. 2004).

Tab. 5: Mechanismen der Resistenz (Wiedemann 2007)

Gen	**Enzym**	**Mechanismus**	**Antibiotikum**
Inaktivierende Enzymsysteme			
bla	β-Laktamasen	Hydrolyse	β-Laktam Antibiotika
ere	Erythromycin-Esterase	Hydrolyse	Erythromycin
vgb	Streptogramin B-Esterase	Hydrolyse	Streptogramin B
cat	Acetyltransferase	Acetyltransfer	Chloramphenicol
aac	Acetyltransferasen	Acetyltransfer	Kanamycin, Amikacin
vat,sat	Acetyltransferase	Acetyltransfer	Streptogramin A
aad	Adenyltransferase	Adenyltransfer	Gentamicin
Verhinderung des Zugangs zum Zielort			
ompF	Porin	>Einstrom	Chinolone
oprD2	Porin	>Einstrom	Imipenem
uhpT	„Uptake“ von Hexose-P	>Einstrom	Fosfomycin
tet	H+/ Tetracyclin-Antiporter	<Ausfluss	Tetracyclin
vga	EffluxPumpe	<Ausfluss	Streptogramin A
mef	EffluxPumpe	<Ausfluss	Makrolide
mex	EffluxPumpe	<Ausfluss	Chinolone, ua
mtr, mdfA	EffluxPumpe	<Ausfluss	Chloramphenicol
mar	Regulatorkomplex	<Ausfluss, >Einstrom	viele AB
Veränderung des Zielortes			
rpsL	30S-Ribosom	Mutation	Streptomycin
rpoB	RNA-Polymerase	Mutation	Rifampicin
gyrA	GyraseA	Mutation	Nalidixinsäure
ermC	23S-rRNA-Methylase	Modifikation	Erythromycin
vanA	D-Ala-D-Lac-Ligase	Modifikation	Vancomycin
mecA	Penicillin-Bindeprotein 2a	Gentransfer	Oxacillin
tetM/O	EF-G-,EF-Tu-Analoga	Gentransfer	Tetracyclin
dfr,sul	DHPS,DHFR	Gentransfer	Sulfonamid, TMP
pbpX	Penicillin-Bindeprotein 2	Gentransfer	Penicillin

Viele Bakterien sind aufgrund ihrer genetisch festgelegten Eigenschaften bereits natürlicherweise gegen Antibiotika resistent, z. B. *Escherichia coli* gegen Penicillin.
Resistenz kann auch durch Veränderung schon in der Zelle vorhandener Gene (Mutationen) einstehen. Eine weitere Möglichkeit ist die Aufnahme neuer Gene aus der Umgebung der Bakterien. Die Resistenzeigenschaften können durch horizontalen Gentransfer, über Konjugation, Transformation oder Transduktion zwischen Bakterien ausgetauscht werden (Geiss 2012).

Nach der Einführung eines Antibiotikums mit einem neuen Wirkungsmechanismus sind meist alle Bakterien, die im Bereich der Indikation dieser Substanz liegen, empfindlich. Im Laufe der Anwendung werden dann Stämme mit Resistenzmechanismen selektiert (Wiedemann 2007). Besonders hoch ist der Selektionsdruck bei einer einseitigen Anwendung einer bestimmten Antibiotikagruppe (Adam 2006).
Die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung ist speziesspezifisch. Das bedeutet, dass die Zeit der Resistenzentwicklung von der Species abhängig ist, wobei manche Species überhaupt keine Resistenz entwickelt, z. B. *Streptococcus pyogenes* gegen Penicillin (Wiedemann 2007).
Für die Selektion von resistenten Stämmen müssen zwei Bedingungen erfüllt sein (Wiedemann 2007). So muss die Konzentration des Antibiotikums

- so niedrig sein, dass die Vitalität des zu selektierenden Mikroorganismus nicht eingeschränkt wird,
- aber so hoch sein, dass die nicht zu selektierenden Mikroorganismen in ihrer Vitalität stark eingeschränkt sind oder besser noch abgetötet werden.

Nach der Hypothese vom „*mutant selection window*“ (Firsov et al. 2006) findet eine Selektion nur in der Zeitspanne statt, in der die Konzentration des Antibiotikums genau in diesem Bereich liegt. Derartige Konzentrationsverhältnisse werden während einer Antibiotikatherapie nicht nur im Bereich der Erregerpopulation, sondern häufig auch im Bereich der normalen Besiedlung des menschlichen Körpers erreicht, zumal die Konzentrationen nicht konstant bleiben. Die Konzentrations-Zeit-Verläufe in den einzelnen Kompartimenten sind von der Applikationsform, oral oder parenteral, abhängig. Angestrebt werden eine möglichst hohe Konzentration am Infektionsort und eine möglichst niedrige Konzentration in den übrigen Kompartimenten, die natürlicherweise besiedelt sind. Da dieses Ziel nur unzureichend erreicht wird, werden natürlich sensible Spezies unterdrückt, während sich natürlich resistente

Spezies anreichern. Zurdem wird die Ansiedlung neu aufgenommener resistenter Bakterienstämme erleichtert (Wiedemann 2007).

Es werden drei Typen der Resistenz-Entwicklung unterschieden (Wiedemann 2007):

- Patientenstamm: Es gibt eine individuelle Resistenzentwicklung. Die Bakterien werden aus der Besiedlung des Patienten durch die antibiotische Therapie aus der Darmflora beziehungsweise der Hautflora selektiert, z. B. *Staphylococcus epidermidis* mit Resistenz gegen Chinolone. Sie breiten sich nur ausnahmsweise von hier weiter aus, können aber bei Rezidiven von Infektionen als neue Erreger auftreten.
- Regionaler Stamm: Als regionale Resistenzentwicklung werden solche Erreger bezeichnet, bei denen sich bestimmte Klone im Krankenhaus oder möglicherweise auch darüber hinaus ausbreiten und nosokomiale Infektionen verursachen (z. B. multiresistenter *S. aureus*).
- Globaler Stamm. Globale Entwicklungen findet man bei Bakterien, die Epidemien verursachen und sich schnell von Mensch zu Mensch ausbreiten können, z. B. *Neisseria gonorrhoeae* oder *Streptococcus pneumoniae* mit Resistenz gegen Penicillin.

1.3.3 Antibiotikaresistenzen bei Staphylokokken

Viele Erreger der Gattung *Staphylococcus* haben, wie viele andere Erreger auch, seit der Einführung des Penicillins Anfang der 1940er Jahre Resistenzen entwickelt. Bereits 1945 wurden die ersten Penicillin-resistenten Staphylokokken identifiziert (Spink und Ferris 1945). Der Grund der Resistenz lag in der Plasmid-codierte β-Laktamase, die den β-Laktamring des Penicillins hydrolysiert und das Antibiotikum dadurch inaktiviert. Die zunächst vereinzelt auftretende Resistenz verbreitete sich dann aufgrund des weiteren Einsatzes von Penicillin. In den 1970er Jahren waren nahezu alle in Krankenhäusern isolierten *Staphylococcus aureus*-Stämme gegen Penicillin resistent.

1959 wurde Methicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, entwickelt. Zunächst schien die Resistenzproblematik gelöst, da der β-Laktamring von Methicillin durch sterische Abschirmung im Vergleich zu Penicillin G besser vor einer Hydrolyse durch β-Laktamasen geschützt ist. Aber schon zwei Jahre später wurden Methicillin-resistente Staphylokokken entdeckt (Barber 1961). Dadurch war Methicillin bereits zwei Jahre nach der Einführung, zumindest in England, nicht mehr voll einsetzbar (Stewart und Holt 1963, Chambers 1997).

Eine besondere Relevanz besitzen die Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) sowie die KNS, d. h. Methicillin-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). MRSE sind häufiger mehrfachresistent aber dafür weniger pathogen als MRSA-Stämme (Federspil et al. 2009). Heute sind MRSA geografisch sehr ungleichmäßig verteilt. Dabei besteht innerhalb Europas im Hinblick auf die Anteile ein sehr deutliches Süd-Nord-Gefälle (Korczak und Schöffmann 2010) (Abb. 3).

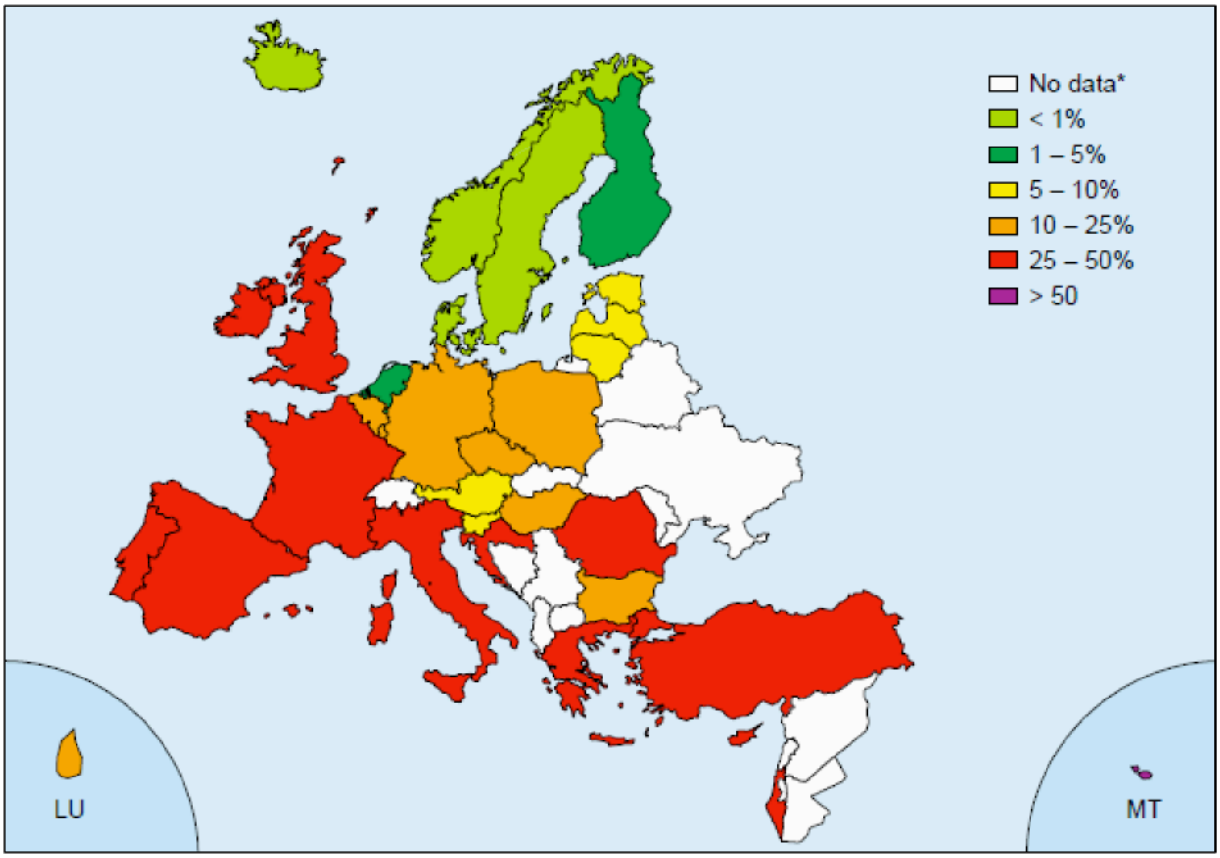

Abb. 3: Anteil der Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate (MRSA) in Europa 2007 (Korczak und Schöffmann 2010)

Liegt eine Resistenz gegen Methicillin oder Oxacillin vor, gilt der Stamm als resistent gegen alle β-Laktamantibiotika. Entsprechend werden Methicillinresistenz und Oxacillinresistenz auch synonym verwendet (Heizmann et al. 2005).

Versursacht wird die Resistenz durch Expression des Penicillin-Bindeprotein 2a (PBP2a). Dessen Affinität zu β-Laktamantibiotika ist im Vergleich zu PBP2, dem in Methicillin-sensitiven Staphylokokken vorkommenden Analogon zu PBP2a, geringer (Fuda et al. 2004).

Das PBP2a wird innerhalb des Genabschnitts SCC*mec* (Staphylococcal cassette chromosome *mec*) auf dem sogenannten *mecA*-Gen kodiert. Häufig finden sich auf dem SCC*mec* auch Resistenzen gegen andere Substanzen wie Aminoglykoside, Chinolone oder Makrolide, was eine Multiresistenz zur Folge haben kann (Heizmann et al. 2005). Das *mecA*-Gen wird durch horizontalen Gentransfer übertragen und in das bakterielle Genom rekombiniert (Gordon und Lowy 2008). Die KNS stellen dabei möglicherweise ein wichtiges Reservoir für das *mecA*-Gen dar (Heizmann et al. 2005).

Ein besonderes Problem stellen die community associated MRSA-Stämme (CA-MRSA) dar. Diese wurden zuerst in in Westaustralien entdeckt (Udo et al. 1993) und haben sich seitdem weltweit ausgebreitet (Chua et al. 2011). Diese Stämme finden sich vor allem bei gesunden Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Otto 2010), im Gegensatz zu den hospitalisierten Patienten, die normalerweise von MRSA betroffen sind. Die in Krankenhäusern gefundenen Stämme werden auch als hospital-associated MRSA (HA-MRSA) bezeichnet. Unter den HA-MRSA-Stämmen treten einige als epidemische MRSA besonders hervor. Diese können durch molekulare Typisierung von den sporadisch auftretenden Stämmen unterschieden werden (Federspil et al. 2009). Schließlich werden die in einer stationären Einrichtung erworbenen und durch Patienten wieder in Krankenhäuser zurückgebrachten Stämme charakterisiert als hospital acquired community associated MRSA (HCA-MRSA) (GERMAP 2011).

Als Ersatztherapeutika wurden andere Glycopeptidantibiotika, wie Vancomycin oder Teicoplanin, eingesetzt. Die ersten *Staphylococcus aureus*-Stämme mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin wurden ab 1995 entdeckt. Diese Stämme wurden als Vancomycin-intermediär resistent (VISA) klassifiziert (Srinivasan et al. 2002). Die intermediäre Resistenz wird durch mehrere Mutationen hervorgerufen, die zu einer verdickten Zellwand (Cui et al. 2000), verringerten Quervernetzung der Zellwand (Reipert et al. 2003) oder zu zusätzlichen Bindestellen auf der Zellwand führen, so dass das Vancomycin nicht mehr zum eigentlichen Zielort vordringen kann (Cui et al. 2000). Seit 2002 werden vermehrt Vancomycin-resistente *S. aureus*-Stämme (VRSA) isoliert, vorwiegend aus den USA, aber auch aus Indien und aus dem Iran. Die Resistenz beruht auf der Akquisition des 11 kb großen Transposons Tn1546 aus Vancomycin-resistenten Enterokokken-Stämmen (Périchon und Courvalin 2009). Dieses bewirkt die Verminderung der Bindungsaffinität für Vancomycin um einen Faktor bis zu 1000 (Bugg et al. 1991). Als Reserveantibiotika stehen noch Oxazolidinonantibiotika wie Linezolid zur Verfügung. Linezolid behindert die bakterielle

Proteinbiosynthese an der 50S-Untereinheit des Ribosoms. Jedoch wurden auch hier schon resistente Stämme gefunden (Kola et al. 2007, Tsiodras et al. 2001).

Die gegen multiresistente Erreger (MRE) noch wirksamen Antibiotika haben oft deutliche Nachteile wie

- das Fehlen oraler Applikationsmöglichkeiten (Vancomycin, Carbapeneme),
- ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften (Vancomycin),
- ungünstiges Nebenwirkungsprofil (Vancomycin, Rifampicin, Colistin),
- lediglich bakteriostatische Wirkung (Tigecyclin, Linezolid, Doxycyclin, Cotrimoxazol) oder
- eine auf wenige Indikationen begrenzte Zulassung (Linezolid, Daptomycin, Tigecyclin) (Schneider und Serr 2010).

Die Resistenzentwicklung *Staphylococcus aureus* hat sich in den letzten beiden Dekaden deutlich beschleunigt. So stieg der Anteil der MRSA an allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten in Deutschland kontinuierlich an. Besonders stark war der Anstieg in den 1990er Jahren. Während der Anteil 1990 noch bei 1,1 % lag, stieg er bis 1998 auf 11,9 % und bis 2007 auf 20,3 % (GERMAP 2011) (Abb. 4). Eine Zunahme der Resistenzen zeigte sich auch bei weiteren Antibiotika wie Ciprofloxacin, Gentamicin, Erythromycin und Clindamycin (Abb. 5).

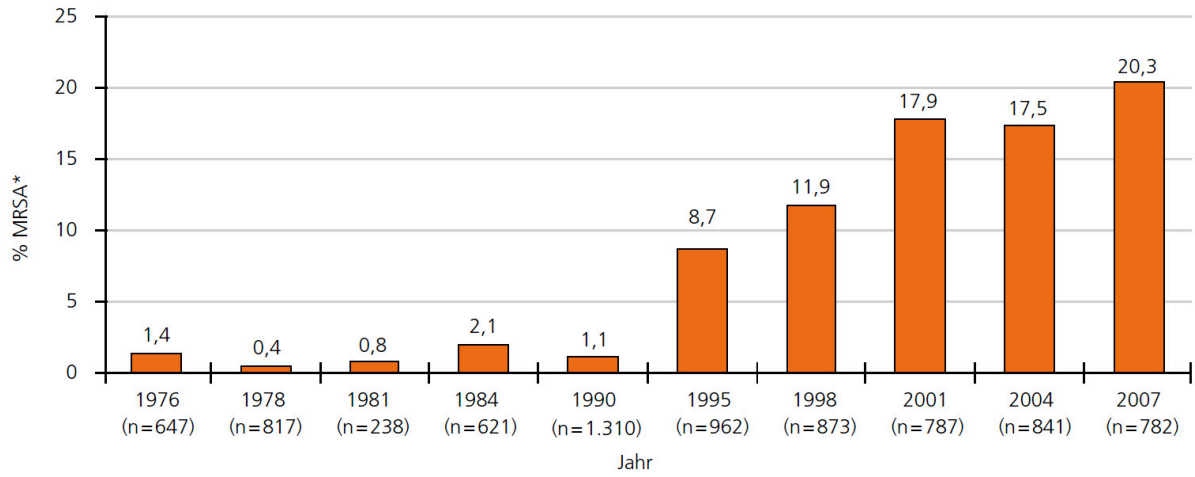

Abb. 4: Prävalenz von MRSA bei *S. aureus*, Ergebnis der PEG-Resistenzstudie (Testsubstanz Oxacillin; EUCAST-Grenzwert für Oxacillin-Resistenz: MHK > 2 mg/l) (GERMAP 2011)

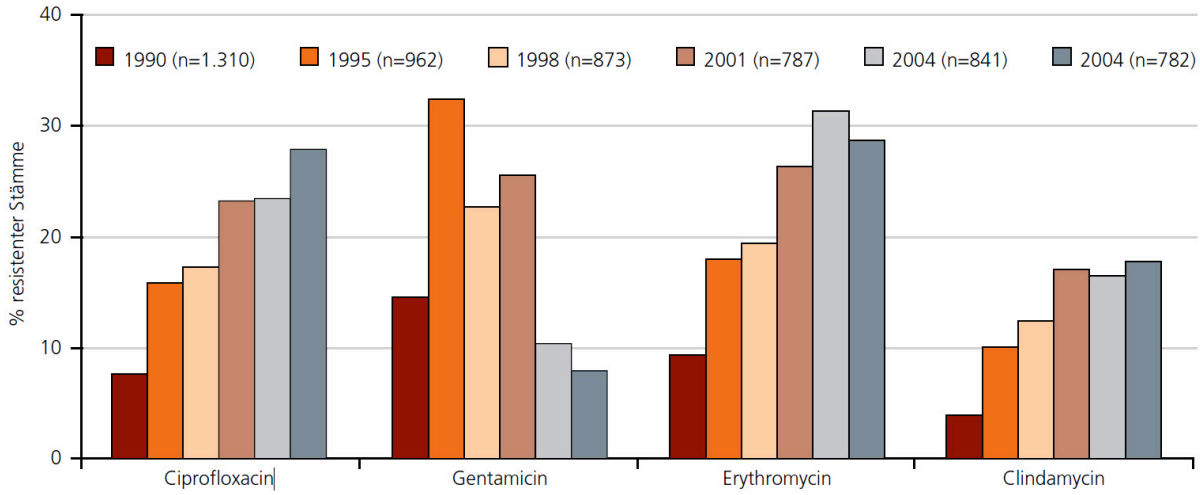

Abb. 5: Resistenzentwicklung bei *S. aureus*, Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie (EUCAST-Grenzwerte) (GERMAP 2011)

1.4 Zielsetzung

Endoprotheseninfektionen stellen bei Gelenkersatztherapien schwerwiegende Komplikationen dar. Diese Infektionen werden meist durch Staphylokokken verursacht. Entsprechend ist für den Erfolg einer Therapie eine gezielte, systemische wie auch lokale Antibiotikatherapie wichtig. Die Schwierigkeit liegt in der stark zunehmenden Resistenz gegen eine Reihe von Antibiotika in den letzten Jahren (Ochs et al. 2005). Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums erfordert die Anzucht der ursächlichen Erreger sowie deren Empfindlichkeitstestung. Dr. N. Siemssen und Dr. L. Frommelt haben einen entscheidenden Anteil am Aufbau einer Sammlung aus klinisch signifikanten *S aureus*, *S. epidermidis* sowie weiterer Stämme aus der Gruppe der koagulasenegativen Staphylokokken. Die Stämme wurden aus Hüft- und Knieendoprotheseninfektionen isoliert (Rohde et al. 2007).

Das Ziel der vorliegenden Studie lag darin, mittels phänotypischer und genetischer Methoden die Empfindlichkeit dieser Erreger gegenüber 18 verschiedenen Antibiotika zu testen, welche häufig in der Therapie von Endoprotheseninfektionen eingesetzt werden. Hierdurch sollte das Resistenzprofil invasiver Staphylokokken-Populationen bei Endoprotheseninfektionen ermittelt werden. Das Resistenzprofil ist wiederum die Grundlage für eine wirkungsvolle antibiotische Therapie von Endoprotheseninfektionen.

2 Material und Methoden

2.1 Staphylokokkenisolate

Die vorliegende experimentelle Studie wurde im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Hierzu stand eine Sammlung klinisch signifikanter *S aureus*, *S. epidermidis* sowie weiterer Stämme aus der Gruppe der Koagulasenegativen Staphylokokken zur Verfügung. Die Stämme wurden in der Zeit von 2001 bis 2003 in der ENDO-Klinik Hamburg bei Patienten mit Infektionen nach Hüft- oder Knieendoprothesenimplantationen isoliert. Alle Patienten litten unter den klinischen Symptomen einer Protheseninfektion wie Schmerzen, Fieber, lokale Überwärmung und Sekretion aus Fisteln (Dr. N. Siemssen, ENDO-Klinik Hamburg).

Zur mikrobiologischen Diagnostik wurde präoperativ ein Punktat des betroffenen Gelenks sowie ein intraoperativ gewonnener Abstrich unter Anwendung gängiger mikrobiologischer Verfahren untersucht (Dr. L. Frommelt, ENDO-Klinik Hamburg). Die Bakterienstämme wurden mittels Einweg-Impfösen (blau, Fa. Greiner Bio One, Produktbeschreibung: IMPFÖSE, 10 µL, 200 MM, BLAU, STERIL,50 STÜCK PRO BEUTEL, Art.-Nr.: 731170)) im Dreiösenaustrich auf Blutagarplatten (Columbia-Agar mit Schafsblut Plus, Fa. OXOID, Durchmesser 9 cm) angezüchtet.

Im Rahmen einer früheren Doktorarbeit (Burandt 2007) wurden die angezüchteten Stämme biochemisch unter Verwendung des ID32Staph-Systems (Fa. bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) auf Speziesebene identifiziert. Außerdem wurden die 84 genetisch unabhängigen Stämme hinsichtlich des Vorliegens definierter Pathogenitätsfaktoren charakterisiert (Burandt 2007, Rohde et al. 2007).

2.2 Antibiotika

Die Empfindlichkeit der 84 Staphylokokkenisolate wurde gegenüber insgesamt 18 Antibiotika geprüft. Die Auswahl von 15 Substanzen orientierte sich zunächst an den Empfehlungen zur antibiotischen Therapie von periprothetischen Infektionen. Hierzu getestet wurden

- Betalaktamantibiotika (Penicillin, Oxacillin),
- Makrolide (Erythromycin) und Lincosamine (Clindamycin),
- Tetracycline (Doxycyclin),
- Aminoglykoside (Gentamicin, Kanamycin),
- Folsäureantagonisten (Trimethoprim, Trimethoprim-Sulfamethoxazol),
- Gyraseinhibitoren (Generation 2, Ciprofloxacin; Generation 4, Moxifloxacin),
- Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin),
- Ansamycine (Rifampicin) und
- Fosfomycin.

Zusätzlich getestet wurden drei neuere Substanzen, welche möglicherweise in der Zukunft für die Behandlung von periprothtischen Infektionen wichtig werden könnten, und zwar Daptomycin, Tigecyclin und Linezolid.

2.3 Disk-Approximationstest (D-Test)

Mit dem D-Test wird getestet, ob bei Staphylokokkenstämmen eine induzierbare Resistenz gegen Clindamycin vorliegt. Hierzu wurden Müller-Hinton-Agarplatten (Fa. OXOID, Durchmesser 9cm) verwendet. Die Clindamycin und Erythromycinplättchen sind von der Fa. BD (BD Sensi Disk) gewesen, ebenso, wie der Stempel (BD Sensi Disk Dispenser). Die Müller-Hinton-Agarplatten wurden mit dem zu testenden Bakterienstamm beimpft. Anschließend wurden ein Clindamycin- (CC) (2 µg) und ein Erythromycin-Plättchen (E) (15 µg) mittels eines Stempels im definierten Abstand von 20 mm aufgebracht. Im Falle eine induzierbare Resistenz ist eine D-förmige Abflachung der normalerweise kreisförmigen Inhibitionszone rund um Clindamycin (CC) auf der dem Erythromycin (E) zugewandten Seite erkennbar (Siberry et al. 2003, Woods 2009).

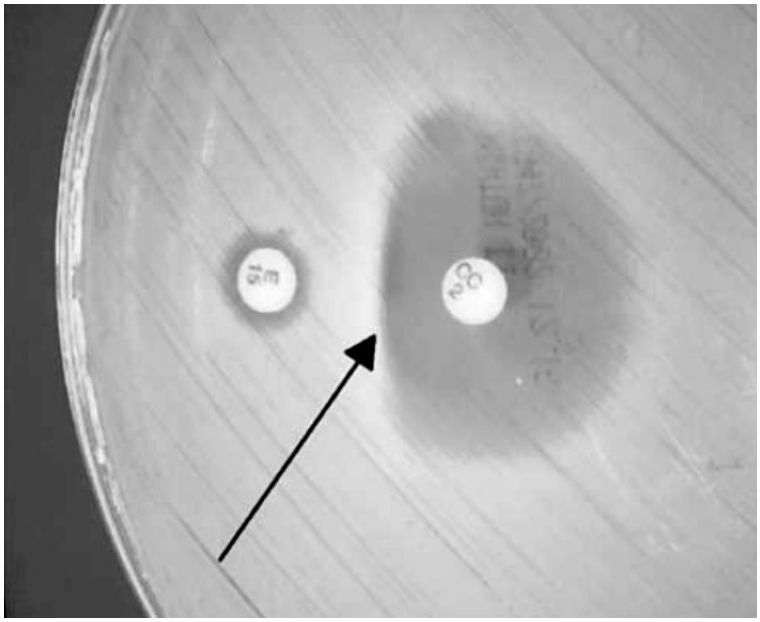

Abb. 6: D-Test bei einem MRSA-Isolat mit einer induzierbaren Resistenz auf Clindamycin (CC-Scheibe) nach Exposition mit Erythromycin (E-Scheibe) (Siberry et al. 2003)

2.4 Oxacillin-Screening-Test

Für den Test wurde BBL™ Oxacillin Screen Agar (BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ USA 07417) verwendet. Dieser enthält bezogen auf einen Liter Wasser 2,0 g Rindfleischextrakt, 17,5 g saures Caseinhydrolysat, 1,5 g Stärke, 17,0 g Agar, 40,0 g Natriumchlorid und 6,0 mg Oxacillin. Die Bakterienstämme wurden aufgetragen und nach Bebrütung für 24 h bei 30-35 °C wurde die Platte auf bakterielles Wachstum geprüft (Abb. 7). Der Oxacillin-Screening-Test ist für den Nachweis einer Methicillinresistenz bei *S. aureus* ähnlich sensitiv wie der molekulare Nachweis des mecA Gens mittels PCR .

Abb. 7: *Staphylococcus aureus* auf Oxacillin Screen Agar (BD Diagnostics)

2.5 Epsilometer-Test

Die Empfindlichkeitstestung von Bakterien gegenüber antimikrobiellen Substanzen mittels phänotypischer Verfahren stellt weiterhin den Goldstandard zum Nachweis von Resistenzen dar. Hierbei werden qualitative Verfahren von semiquantiativen und rein qualitativen Verfahren unterschieden. In der Studie wurde die Empfindlichkeit der 84 Staphylokokkenisolate mittels des sogenannten Epsilontests (E-Test) geprüft. Der E-Test gehört zu den Antibiotika-Resistenztests und ist eine Variante des Agardiffusionstests. Anders als der Agardiffusionstest erlaubt er aber die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) (Schneider und Serr 2010).

Der E-Test basiert auf einem Teststreifen, der mit einem Antibiotikum getränkt ist, dessen Konzentration vom Anfang des Streifens bis zu seinem Ende exponentiell zunimmt. Die verwendete Streifen der Fa. bioMérieux (Marcy l'Etoile, Frankreich) enthalten 29 Wirkstoffkonzentrationen. Diese sind wie bei einem Lineal auf den Teststreifen aufgedruckt (Abb. 8).

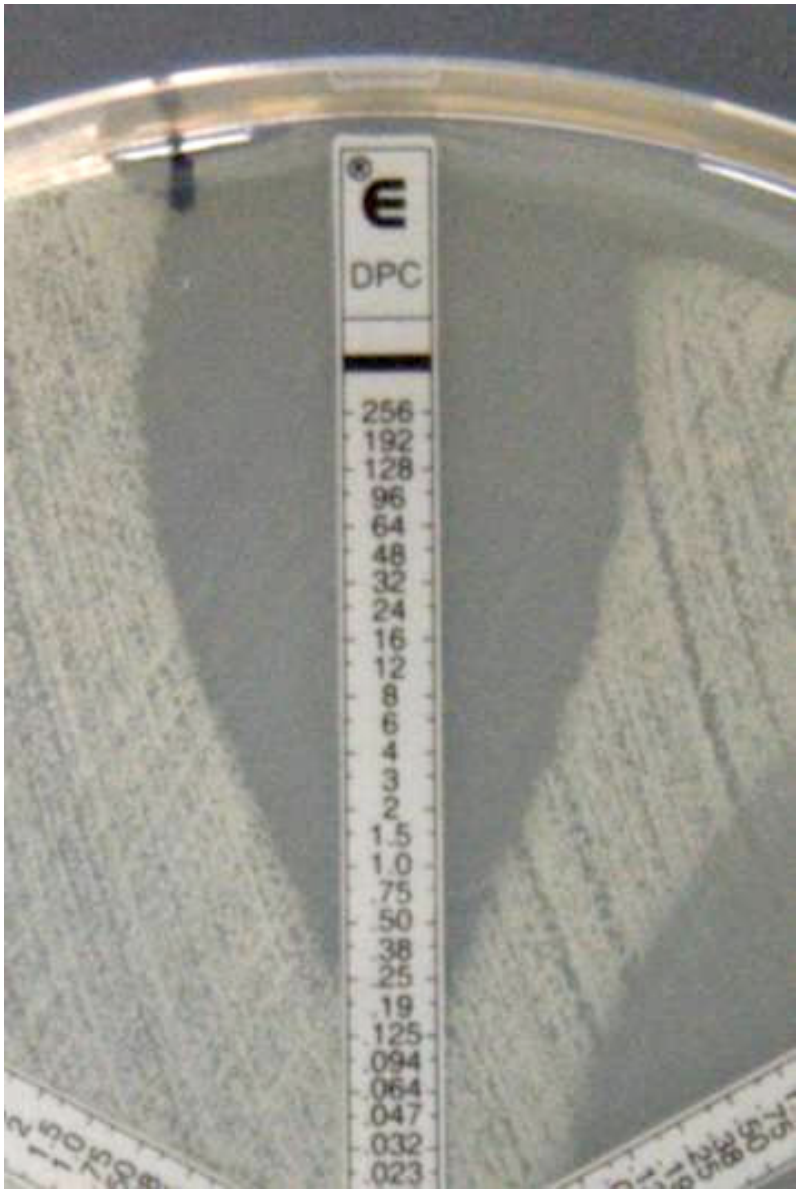

Abb. 8: Epsilometer-Teststreifen mit 29 Wirkstoffkonzentrationen. Es wurde ein MHK-Wert von 0,19 mg/L bestimmt (eigene Aufnahme)

Für die E-Teste wurden die angezüchteten Bakterienkulturen in einer Lösung (Fa. bioMérieux, API® suspension MEDIUM, 3ml Ampullen) auf eine Trübung entsprechend einem 0,5 McFarland Standard (gemessen mit einem Densitometer (Densimat, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich)) eingestellt. Diese Lösung wurde mittels sterilem Wattetupfer auf einer Müller-Hinton Agarplatte (Durchmesser 15 cm) im Dreiösenaustrich aufgetragen. Anschließend wurden 6 E-Teststreifen nach eine Schablone mit dem Vacuum-Pen Applicator

Nema C-88 (Fa. bioMérieux) aufgelegt (Abb. 9). Nach Bebrütung der Kultur bei 35 °C (Brutraum der Mikrobiologie des UKE-Hamburg) konnte 24 Stunden später für das untersuchte Isolat die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Antibiotikums abgelesen werden. Die MHK entsprach der Konzentration, bei der die Hemmhof-Ellipse den Teststreifen überkreuzte (Abb. 8).

Die Durchführung erfolgte entsprechend den EUCAST beziehungsweise CLSI- (Clinical and Laboratory Standards Institute) Vorgaben. Anhand der so bestimmten MHK wurde jedes Staphylokokkenisolat anhand der standardisierten Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) als empfindlich, intermediär empfindlich oder resistent kategorisiert.

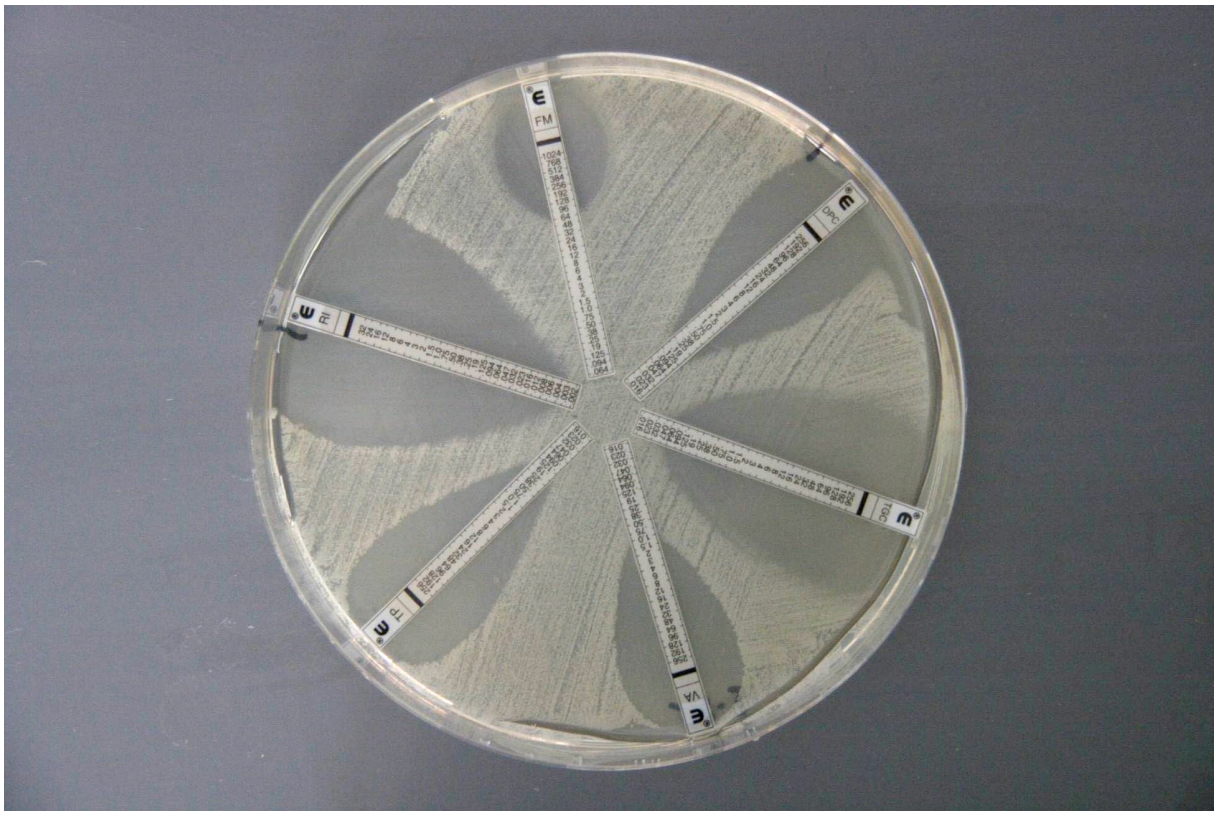

Abb. 9: Petrischale mit sechs Epsilometer-Teststreifen (eigene Aufnahme)

3 Ergebnisse

3.1 Speziesverteilung im Kollektiv Stpahylokokken-verursachter Endoprotheseninfektionen

Mehr als die Hälfte der untersuchten Staphylokokken-Isolate (n = 53 Isolaten; 63,1 %) konnten als *Staphylococcus epidermidis* identifiziert werden. Relativ häufig war auch *Staphylococcus aureus* mit 17 Isolaten (20,2 %). Eine weitaus geringere Rolle spielten in abnehmender Reihenfolge *Staphylococcus capitis* mit sechs Isolaten (7,1 %), *Staphylococcus lugdunensis* mit fünf Isolaten (6,0 %) und *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus haemolyticus* und *Staphylococcus warnerii* mit jeweils einem Isolat (1,2 %) (Abb. 10).

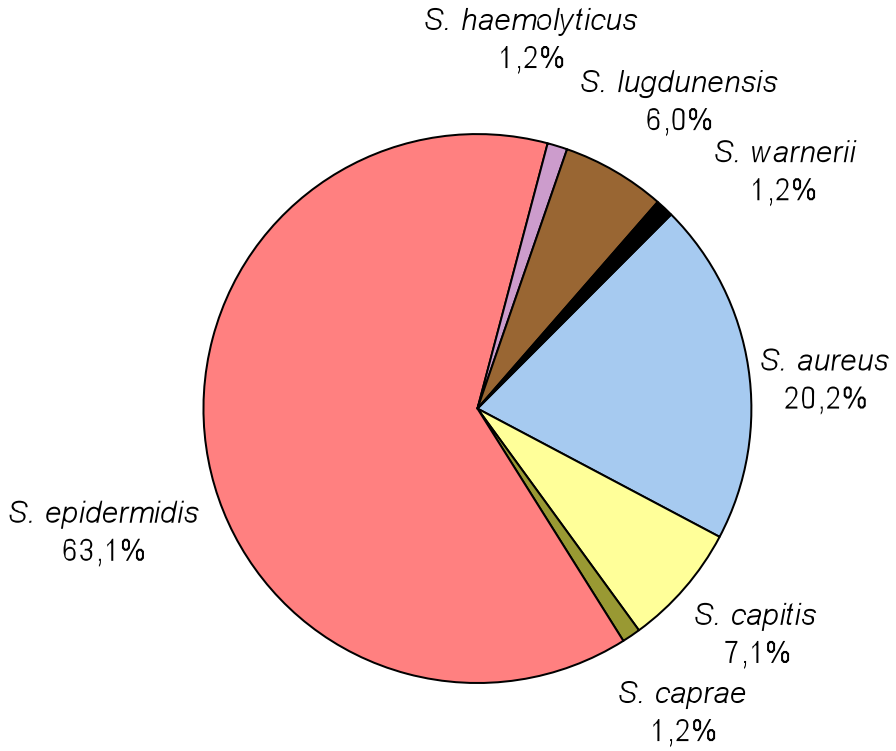

Abb. 10: Übersicht über die Verteilung der im untersuchten Kollektiv nachgewiesenen Staphylokokkenspezies (n=84).

3.2 Untersuchung der Resistenzen der Staphylokokkenisolate gegenüber Clindamycin / Erythromycin und Oxacillin

Im klinisch-mikrobiologischen Alltag werden technisch einfach durchzuführende Screeningteste verwendet, um vor allem fakultativ exprimierte Resistenzdeterminanten nachweisen zu können. In der vorliegen Arbeit wurden die 84 Staphyolokokken-Isolate mittels Double disk diffusion Test (D-Test) hinsichtlich einer induzierbaren Makrolidresistenz untersucht. Desweiteren sollte eine Unempfindlichkeit gegenüber Oxacillin mittels einer Oxacillin-Screeningplatte nachgewiesen werden.

Von den 17 *S. aureus*-Isolate stellte sich bei alleiniger Betrachtung des Clindamycin-Plättchens kein Hinweis für eine Lincosaminresistenz dar. Bei zwei dieser Isolate (12%) konnte jedoch eine Unempfindlichkeit gegen Erythromycin dargestellt werden. Bei diesen Isolaten fand sich auch eine Entrundung des Clindamycinhemmhofs als Hinweis für das Vorliegen einer induzierbaren MLS_B-Resistenz. Neun *S. aureus*-Isolate (53 %) zeigten Wachstum auf der Oxacillin-Screeningagarplatte. Bei diesen Stämmen war eine Methicillinresistenz zu vermuten (Tab. 6).

Von den 53 *S. epidermidis*-Isolaten waren 13 (25 %) gegenüber den Clindamycin resistent. 19 Isolate (36 %) waren resistent gegenüber Erythromvcin. Bei drei dieser Isolate lag eine induzierbare Resistenz auf Clindamycin vor. Bei 25 *S. epidermidis*-Isolaten (47 %) wurde Wachstum auf der Oxacillin-Screeningagarplatte festgestellt. Eine Methicillinresistenz war daher zu vermuten (Tab. 6).

Die sechs *S. capitis*-Isolate waren nicht Clindamycin-resistent. Ein Isolat (17 %) war gegen Erythromvcin resistent und es wurde eine induzierbare Resistenz auf Clindamycin festgestellt. Ein *S. capitis*-Isolat (17 %) vermehrte sich auf der Oxacillin-Screeningagarplatte, was eine Methicillinresistenz nahelegte (Tab. 6).

Die fünf *S. capitis*-Isolate waren weder gegen Clindamycin noch gegen Erythromycin resistent und es wurde auch keine induzierbare Resistenz auf Clindamycin festgestellt. Eine phänotypische Methicillinresistenz lag ebenfalls nicht vor (Tab. 6).

Tab. 6: Übersicht über die Ergebnisse der Makrolid / Lincosamin- und Oxacillin-empfindlichkeit mittels Double-disk Diffusions (D)- und Oxacillin-Screening-Test

		Resistenzphänotyp			
Spezies	**Anzahl (n)**	**Clindamycin** [1]	**Erythromycin** [1]	**Induzierbare Clindamycin-resistenz**	**Oxacillin** [1]
S. aureus	17	0 (0 %)	2 (12 %)	2 (12 %)	9 (53 %)
S. capitis	6	0 (0 %)	1 (17 %)	1 (17 %)	1 (17 %)
S. epidermidis	53	13 (25 %)	19 (36 %)	3 (6 %)	25 (47 %) [2]
S. lugdunensis	5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Gesamt [3]	84	13 (15 %)	22 (26 %)	6 (7 %)	36 (43 %)

[1] n (%) resistente Stämme

[2] Bei dem Oxacillin-Screening-Test fehlt für *S. epidermidis* ein Testergebnis

[3] Einschließlich eines *S. caprae*, *S. haemolyticus* und *S. warnerii* Isolats. Nur das *S. haemolyticus* Isolat war Methicillin-resistent.

3.3 Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit von Staphylokokken mittels Epsilometer-Test

Die Methode der Wahl zur Quantifizierung der Antibiotikaempfindlichkeit bakterieller Isolate ist die Beschreibung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Daher wurden die 84 Staphylokokken-Isolate mittels dieser Methode hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber klinisch wichtigen Antibiotika geprüft.

3.3.1 Betrachtung der Antibiotikaempfindlichkeit in der Gesamtheit der untersuchten Staphylokokkenisolate

In der untersuchten Population von Staphylokokken-Isolaten konnte mittels des Epsilontests (E-Test) bei allen untersuchten Substanzen eine enorme Variabilität hinsichtlich der Verteilung resistenter und empfindlicher Stämme dargestellt werden. So waren mehr als die Hälfte der untersuchten Isolate (53/84; 63 %) resistent gegenüber Penicillin. Auch wurde eine hohe Prävalenz resistenter Stämme bei der Untersuchung der Empfindlichkeit gegenüber Kanamycin (31/84, 37 % resistent) , Gentamicin (28/84, 33 % resistent), Ciprofloxacin (27/84, 32 % resistent), Trimethoprim (26/84, 31 % resistent) und Erythromycin (24/84, 29 % resistent) ermittelt. Nur knapp ein Viertel der untersuchten Stämme waren unempfindlich gegenüber Oxacillin (22/84, 26 % resistent), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (14/84, 17 % resistent), Clindamycin (13/84, 15 % resistent) und Teicoplanin (9/84, 11 % resistent). Bis zu zehn Prozent resistente Stämme wurden bei Doxycycline (8/84, 10 % resistent), Fosfomycin (7/84, 8 % resistent), Moxifloxacin (6/84, 7 % resistent), Tigecyclin (5/84, 6 % resistent), Rifampicin (2/84, 2 % resistent), Daptomycin (1/84, 1 % resistent) und Vancomycin (1/ 84, 1 % resistent) identifiziert. Nur bei Linezolid wurden überhaupt keine Resistenzen festgestellt (Abb. 11).

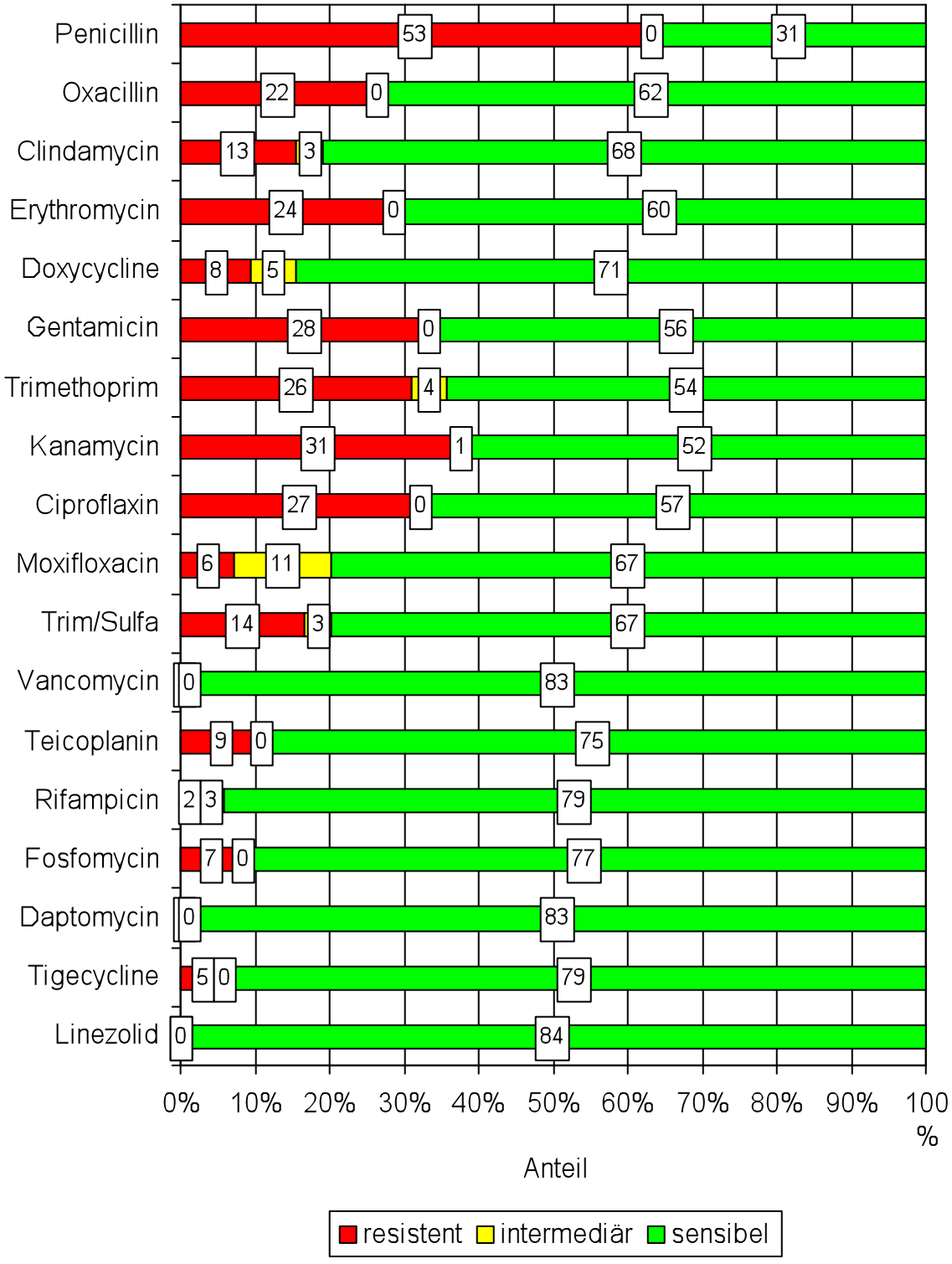

Abb. 11: Verteilung empfindlicher und resistenter Staphylokokkenisolate (n=84). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.

3.3.2 *S. epidermidis*

Penicillinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} von Penicillin lagen bei 0,075 mg/L und 32 mg/L. Die Spanne der MHK Werte reichte von unter 0,002 mg/L bis über 32 mg/L (Tab. 7). 33 Isolate (62 %) waren gegen Penicillin resistent und 20 Isolate (38 %) sensibel (Abb. 12, Abb. 16).

Oxacillinempfindlichkeit:

Für Oxacillin betrug die MHK_{50} 0,75 mg/L und die MHK_{90} 205 mg/L. Die kleinste und größte MHK lagen unter 0,016 mg/L und über 256 mg/L, respektive (Tab. 7). 20 Isolate (38 %) waren Oxacillin-resistent (Abb. 12, Abb. 17). Im Vergleich dazu fanden sich nach dem Oxacillin-Screening-Test (Tab. 6) 25 resistente Isolate. In 37 Fällen (71 %) stimmten die Testergebnisse miteinander überein: 22 Isolate konnten in beiden Tests gegen Oxacillin-sensibel. und 15 Isolate wurden in beiden Testen als Oxacillin-resistent bewertet.
Inkongruente Testergebnisse lagen in 15 Fällen (29 %) vor: 10 Isolate waren entsprechend der im E-Test ermittelten MHK Oxacillin-sensibel, während im Oxacillin-Screening-Test eine Oxacillinresistenz nachgewiesen werden konnte. Fünf Isolate hingegen waren entsprechend der mittels E-Test ermittelten MHK Oxacillin-resistent, zeigten aber auf dem Oxacillin-Screening-Agar einen empfindlichen Phänotyp.

Clindamycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} betrugen für Clindamycin 0,047 mg/L und 256 mg/L. Die Spanne der ermittelten MHK-Werte reichte von unter 0,016 mg/L bis über 256 mg/L (Tab. 7). 13 Isolate (25 %) waren gegen Clindamycin resistent und ein Isolat (2 %) konnte der intermediär-empfindlichen Kategorie zugewiesen werden. Die übrigen 39 Isolate (74 %) zeigten im E-Test einen Clindamycin-sensibelen Phänotyp (Abb. 12, Abb. 18). Nach dem D-Test (Tab. 6) fanden sich ebenfalls 13 resistente Isolate, wobei die die Testergebnisse bei 50 Isolaten (94 %) miteinander übereinstimmten: 38 Isolate zeigten in beiden Testen einen Clindamycin-empfindlichen Phänotyp, 12 Isolate waren in beiden Testen Clindamycin-resistent. Divergente Testergebnisse lagen nur in drei Fällen (6 %) vor. Ein Isolat war entsprechend der im E-Test ermittelten MHK Clindamycin-sensibel, zeigte jedoch im D-Test eine induzierbare Clindamycinresistenz Ein Isolat war hingegen entsprechend der im E-Test ermittelten MHK Clindamycin-resistent, zeigte aber keine im D-Test keine induzierbare Clindamycinresistenz.

Ein Isolat wurde entsprechend der im E-Test ermittelten MHK als intermediär empfindlich eingestuft und zeigte im D-Test keine induzierbare Resistenz.

Erythromycinempfindlichkeit:

Für Erythromycin wurde eine MHK_{50} von 0,19 mg/L und eine MHK_{90} von 256 mg/L bestimmt. Die MHK lagen im Bereich von unter 0,016 mg/L bis über 256 mg/L (Tab. 7). 21 Isolate (40 %) waren gegen Erythromycin resistent (Abb. 12, Abb. 19). Beim D-Test fanden sich nur 19 resistente Isolate (Tab. 6). In 47 Fällen (89 %) lag Übereinstimmung zwischen den Testergebnissen vor (30 Isolate waren in beiden Tests Erythromycin sensibel, 17 Isolate waren in beiden Tests Erythromycin-resistent). Gegensätzliche Testergebnisse lagen in sechs Fällen (11 %) vor (zwei Isolate waren im E-Test gegen Erythromycin sensibel und im D-Test Erythromycin-resistent, vier Isolate waren dagegen im E-Test gegen Erythromycin resistent, jedoch im D-Test Erythromycin-sensibel).

Doxycyclineempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} betrugen für Doxycycline 0,5 mg/L und 5,2 mg/L. Die Werte lagen zwischen 0,032 mg/L und 32 mg/L (Tab. 7). 41 Isolate (77 %) waren gegen Doxycycline sensibel, fünf Isolate (9 %) intermediär und sieben Isolate (13 %) resistent (Abb. 12).

Gentamicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Gentamicin mit 2 mg/L und 96 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,032 mg/L und über 256 mg/L (Tab. 7). 26 Isolate (49 %) waren gegen Gentamicin sensibel und 27 Isolate (51 %) resistent (Abb. 12).

Trimethoprimempfindlichkeit:

Für Trimethoprim lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 4 mg/L und 256 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,064 mg/L und über 256 mg/L (Tab. 7). Jeweils 25 Isolate (47 %) waren gegen Trimethoprim sensibel beziehungsweise resistent und drei Isolate (6 %) intermediär (Abb. 12).

Kanamycinempfindlichkeit:

Für Kanamycin betrug die MHK_{50} 256 mg/L und die MHK_{90} ebenfalls 256 mg/L. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,75 mg/L und über 256 mg/L (Tab. 7). 29 Isolate (55 %) waren gegen Kanamycin resistent, 23 Isolate (43 %) sensibel und eines (2 %) intermediär (Abb. 12).

Ciprofloxacinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} für Ciprofloxacin lagen bei 0,25 mg/L und 32 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,032 mg/L bis über 32 mg/L (Tab. 7). 29 Isolate (55 %) waren gegen Ciprofloxacin sensibel und 24 Isolate (45 %) resistent (Abb. 12).

Moxifloxacinempfindlichkeit:

Für Moxifloxacin betrugen die MHK_{50} und MHK_{90} 0,23 mg/L und 1,3 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,016 mg/L und über 32 mg/L (Tab. 7). 39 Isolate (74 %) waren gegen Moxifloxacin sensibel, neun Isolate (17 %) intermediär und fünf Isolate (9 %) resistent (Abb. 12).

Trimethoprim/Sulfamethoxazolempfindlichkeit:

Für Trimethoprim/Sulfamethoxazol lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 0,094 mg/L und 32 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,016 mg/L und mehr als 32 mg/L (Tab. 7). 37 Isolate (70 %) waren gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol sensibel, drei Isolate (6 %) intermediär und 13 Isolate (25 %) resistent (Abb. 12).

Vancomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Vancomycin mit 1,5 mg/L und 2 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,38 mg/L und 6 mg/L (Tab. 7). 52 Isolate (98 %) waren gegen Vancomycin sensibel und nur ein Isolat (2 %) war resistent (Abb. 12).

Teicoplaninempfindlichkeit:

Für Teicoplanin wurden MHK_{50} und MHK_{90} von 1,5 mg/L und 7,2 mg/L ermittelt. Kleinster und größter MHK betrugen 0,064 mg/L und 12 mg/L (Tab. 7). 45 Isolate (85 %) waren gegen Teicoplanin sensibel und acht Isolate (15 %) resistent (Abb. 12).

Rifampicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} für Rifampicin betrugen 0,006 mg/L und 0,018 mg/L. Minimum und Maximum lagen bei unter 0,002 mg/L und über 32 mg/L (Tab. 7). 49 Isolate (92 %) waren gegen Rifampicin sensibel und jeweils zwei Isolate (4 %) intermediär und resistent (Abb. 12).

Fosfomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Fosfomycin mit 0,25 mg/L und 16 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen unter 0,064 mg/L und über 1024 mg/L (Tab. 7). 50 Isolate (94 %) waren gegenüber Fosfomycin sensibel und drei Isolate (6 %) resistent (Abb. 12).

Daptomycinempfindlichkeit:

Für wurden MHK_{50} und MHK_{90} von 0,19 mg/L und 0,5 mg/L gefunden. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,032 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 7). Gegen Daptomycin waren 52 Isolate (98 %) sensibel und nur ein Isolat (2 %) war resistent (Abb. 12).

Tigecyclinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Tigecyclin mit 0,19 mg/L und 0,5 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,023 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 7). 49 Isolate (92 %) waren gegen Tigecyclin sensibel und vier Isolate (8 %) resistent (Abb. 12).

Linezolidempfindlichkeit:

Für Linezolid lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 0,5 mg/L und 0,9 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,19 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 7). Es lagen ausschließlich gegen Linezolid sensible Isolate vor (Abb. 12).

Tab. 7: Grenzwerte und MHK-Werte für *S. epidermidis* (n=53)

Antibiotikum	**S≤[1]**	**R>[1]**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**
Penicillin	0,125	0,125	0,75	32	<0,002	>32
Oxacillin	1	1	0,75	205	<0,016	>256
Clindamycin	0,25	0,5	0,047	256	<0,016	>256
Erythromycin	1	2	0,19	256	<0,016	>256
Doxycycline[2]	1	2	0,5	5,2	0,032	32
Gentamicin	1	1	2	96	0,032	>256
Trimethoprim	2	4	4	256	0,064	>256
Kanamycin	8	16	256	256	0,75	>256
Ciprofloxacin	1	1	0,25	32	0,032	>32
Moxifloxacin	0,5	1	0,23	1,3	0,016	>32
Trim/Sulfa	2	4	0,094	32	0,016	>32
Vancomycin	4	4	1,5	2	0,38	6
Teicoplanin	4	4	1,5	7,2	0,064	12
Rifampicin	0,064	0,5	0,006	0,018	<0,002	>32
Fosfomycin[2]	32	32	0,25	16	<0,064	>1024
Daptomycin	1	1	0,19	0,5	0,032	1,5
Tigecyclin	0,5	0,5	0,19	0,5	0,023	0,75
Linezolid	4	4	0,5	0,9	0,19	1,5

[1] MHK-Grenzwerte entsprechend dem EUCAST-Regelwerk.

[2] Falls keine Grenzwerte für *S. epidermidis* dokumentiert waren, wurden die Grenzwerte für *S. species* verwendet.

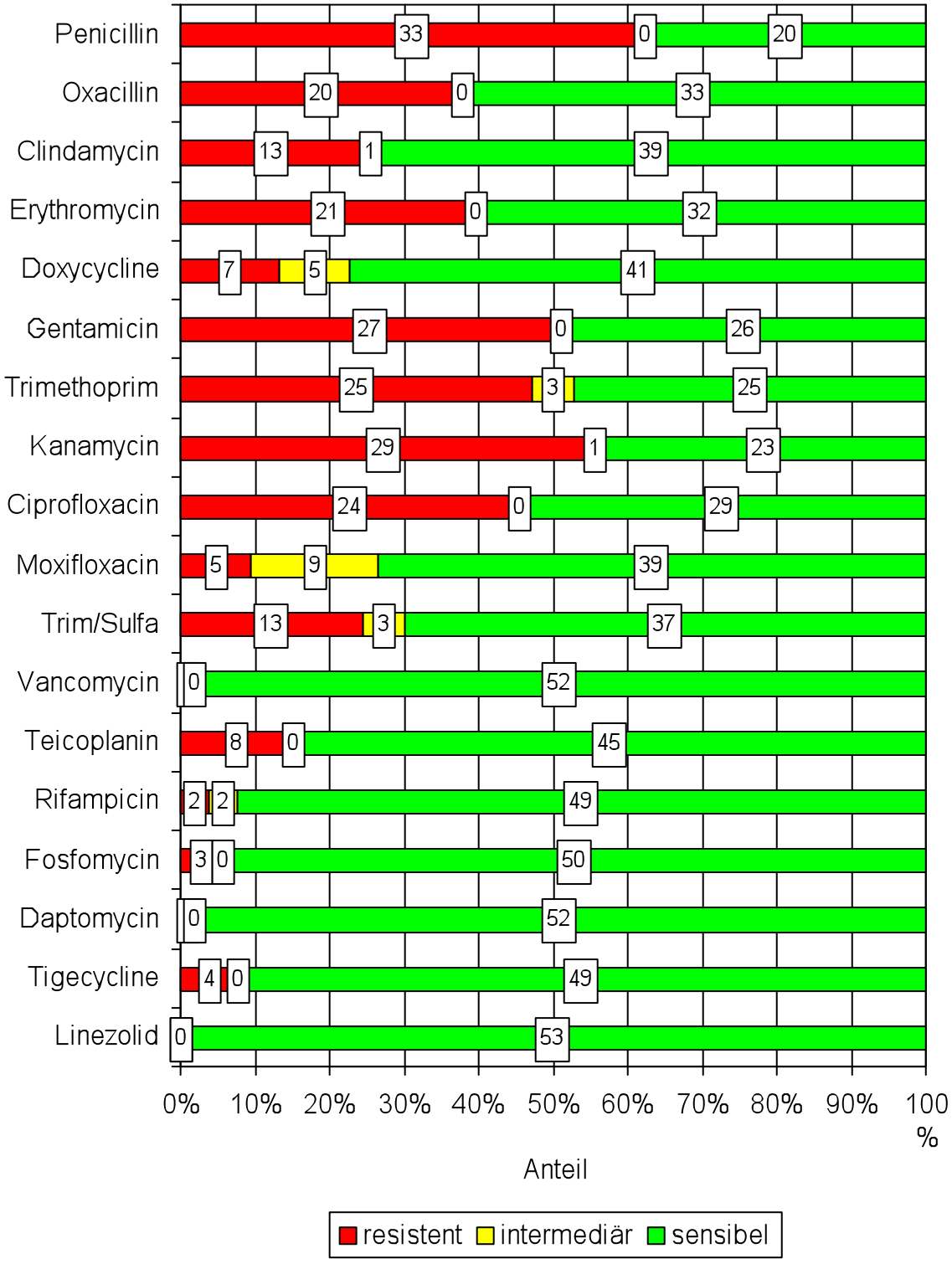

Abb. 12: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. epidermidis* Isolate (n=53). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.

3.3.3 *S. aureus*

Penicillinempfindlichkeit:

Die Konzentration von Penicillin, die die Vermehrung von 50 % der 17 getesteten Stämme hemmte (MHK_{50}), lag bei 0,5 mg/L, die MHK_{90} betrug 1,6 mg/L. Die kleinste und größte gemessene MHK lag bei 0,008 mg/L beziehungsweise 2 mg/L (Tab. 8). 13 Isolate (76 %) wiesen eine MHK von größer 0,125 mg/L auf, waren daher entsprechend dem EUCAST Regelwerk als Penicillin-resistent zu betrachten. Nur vier Isolate waren mit einer MHK von ≤0,125 mg/L Penicillin-sensibel (Abb. 13, Abb. 20).

Oxacillinempfindlichkeit:

Für Oxacillin betrug die MHK_{50} 0,38 mg/L und die MHK_{90} 0,8 mg/L. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,064 mg/L und 1 mg/L (Tab. 8). Im Gegensatz zum Oxacillin-Screening-Test (Tab. 6) konnte mittels des E-Tests bei keinem der *S. aureus* Isolate eine Oxacillinresistenz (also eine MHK >1 mg/L) nachgewiesen werden (Abb. 13, Abb. 21).

Clindamycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} betrugen für Clindamycin 0,047 mg/L und 0,404 mg/L. Die Spanne der nachgewiesenen MHK-Werte reichte von 0,032 mg/L bis 0,5 mg/L (Tab. 8). Keines der Isolate wies eine MHK von größer 0,5 mg/L auf, somit konnte mittels MHK-Bestimmung bei keinem der untersuchten *S. aureus* Stämme eine Clindamycin-Resistenz nachgewiesen werden. Dies stimmt mit dem D-Test (Tab. 6) überein. Zwei Isolate gehörten in die Kategorie intermediär, mit 0,25 mg/L < MHK ≤0,5 mg/L. Die übrigen 15 Isolate waren sensibel, die MHK betrug jeweils ≤0,25 mg/L (Abb. 13, Abb. 22).

Erythromycinempfindlichkeit:

Für Erythromycin wurde eine MHK_{50} von 0,19 mg/L und eine MHK_{90} von 256 mg/L bestimmt. Die MHK-Werte lagen im Bereich zwischen 0,064 mg/L bis über 256 mg/L (Tab. 8). Nur zwei Isolate waren Erythromycin-resistent. Es handelte sich um die gleichen Isolate, die auch nach dem D-Test (Tab. 6) resistent waren (Abb. 13, Abb. 23).

Doxycyclineempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} betrugen für Doxycycline 0,125 mg/L und 0,276 mg/L. Die Werte lagen zwischen 0,047 mg/L und 0,38 mg/L (Tab. 8). Alle Isolate waren gegenüber Doxycycline sensibel (Abb. 13).

Gentamicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Gentamicin mit 0,25 mg/L und 0,454 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,125 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 8). Es fanden sich nur gegen Gentamicin sensible Isolate (Abb. 13).

Trimethoprimempfindlichkeit:

Für Trimethoprim lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 0,36 mg/L und 1,1 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,25 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 8). Es lagen ausschließlich gegen Trimethoprim sensible Isolate vor (Abb. 13).

Kanamycinempfindlichkeit:

Für Kanamycin betrug die MHK_{50} 3 mg/L und die MHK_{90} 6,4 mg/L. Kleinster und größter MHK betrugen 2 mg/L und 8 mg/L (Tab. 8). Alle Isolate waren gegen Kanamycin sensibel (Abb. 13).

Ciprofloxacinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} für Ciprofloxacin lagen bei 0,25 mg/L und 7,2 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,125 mg/L und über 32 mg/L (Tab. 8). Nur ein Isolat war gegen Ciprofloxacin resistent. Die übrigen 16 Isolate waren sensibel (Abb. 13).

Moxifloxacinempfindlichkeit:

Für Moxifloxacin betrugen die MHK_{50} und MHK_{90} 0,032 mg/L und 0,251 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,016 mg/L und 1 mg/L (Tab. 8). Das gleiche Isolat, das schon gegen Ciprofloxacin resistent war, wurde in die Kategorie intermediär eingestuft. Die übrigen 16 Isolate waren sensibel (Abb. 13).

Trimethoprim/Sulfamethoxazolempfindlichkeit:

Für Trimethoprim/Sulfamethoxazol lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 0,064 mg/L und 0,094 mg/L. Minimum und Maximum lagen bei 0,032 mg/L und 0,094 mg/L (Tab. 8). Es fanden sich ausschließlich Isolate, die gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol sensibel reagierten (Abb. 13).

Vancomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Vancomycin mit 1 mg/L und 2 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,75 mg/L und 2 mg/L (Tab. 8). Es fanden sich nur gegen Vancomycin empfindliche Isolate (Abb. 13).

Teicoplaninempfindlichkeit:

Für Teicoplanin wurden für die MHK_{50} und MHK_{90} 1 mg/L und 2 mg/L ermittelt. Kleinster und größter MHK betrugen 0,5 mg/L und 2 mg/L (Tab. 8). Alle Isolate waren gegen Teicoplanin sensibel (Abb. 13).

Rifampicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} für Rifampicin betrugen 0,008 mg/L und 0,056 mg/L. Minimum und Maximum lagen bei 0,003 mg/L und 0,094 mg/L (Tab. 8). Ein Isolat gehörte in die Kategorie intermediär. Die anderen 16 Isolate waren sensibel (Abb. 13).

Fosfomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Fosfomycin mit 2 mg/L und 16 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,75 mg/L und 32 mg/L (Tab. 8). Alle Isolate waren gegen Fosfomycin sensibel (Abb. 13).

Daptomycinempfindlichkeit:

Für Daptomycin wurden MHK_{50} und MHK_{90} von 0,125 mg/L und 0,55 mg/L gefunden. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,125 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 8). Alle Isolate waren gegen Daptomycin sensibel (Abb. 13).

Tigecyclinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} und MHK_{90} wurden für Tigecyclin mit 0,125 mg/L und 0,38 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,064 mg/L und 0,38 mg/L (Tab. 8). Es fanden sich nur Tigecyclin-empfindliche Isolate (Abb. 13).

Linezolidempfindlichkeit:

Für Linezolid lagen die MHK_{50} und MHK_{90} bei 1 mg/L und 1,5 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,38 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 8). Es lagen ausschließlich Isolate vor, die gegen Linezolid sensibel reagierten (Abb. 13).

Tab. 8: Übersicht über die Empfindlichkeit der untersuchten *S. aureus* Isolate (n=17)

Antibiotikum	**S≤[1]**	**R>[1]**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**
Penicillin	0,125	0,125	0,5	1,6	0,008	2
Oxacillin	1	1	0,38	0,8	0,064	1
Clindamycin	0,25	0,5	0,047	0,404	0,032	0,5
Erythromycin	1	2	0,19	256	0,064	>256
Doxycycline	1	2	0,125	0,276	0,047	0,38
Gentamicin	1	1	0,25	0,454	0,125	0,75
Trimethoprim	2	4	0,38	1,1	0,25	1,5
Kanamycin	8	16	3	6,4	2	8
Ciprofloxacin	1	1	0,25	7,2	0,125	>32
Moxifloxacin	0,5	1	0,032	0,251	0,016	1
Trim/Sulfa	2	4	0,064	0,094	0,032	0,094
Vancomycin	2	2	1	2	0,75	2
Teicoplanin	2	2	1	2	0,5	2
Rifampicin	0,064	0,5	0,008	0,056	0,003	0,094
Fosfomycin	32	32	2	16	0,75	32
Daptomycin	1	1	0,125	0,55	0,125	0,75
Tigecyclin	0,5	0,5	0,125	0,38	0,064	0,38
Linezolid	4	4	1	1,5	0,38	1,5

[1] MHK-Grenzwerte entsprechend dem EUCAST-Regelwerk.

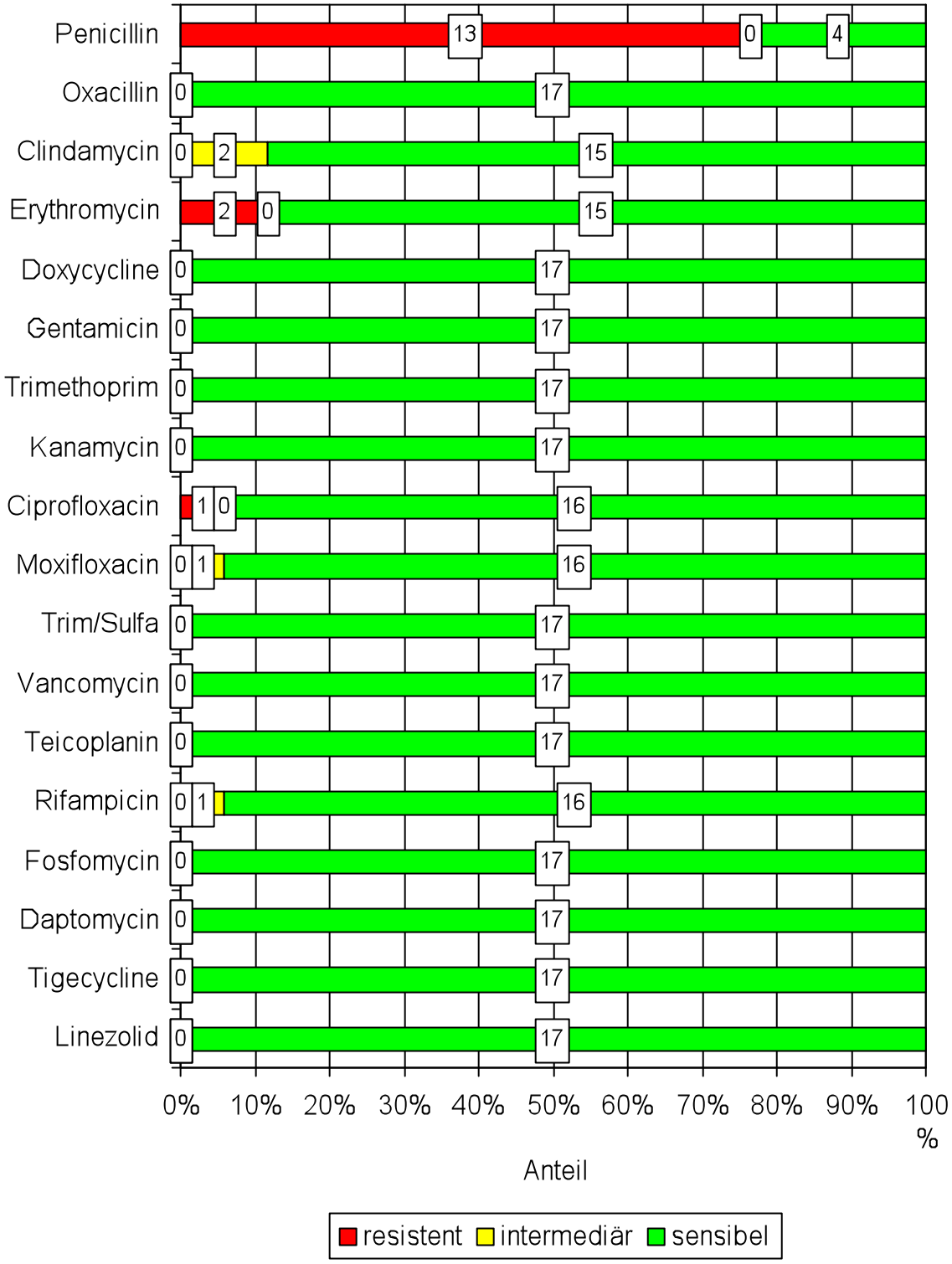

Abb. 13: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. aureus* Isolate (n=17). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.

3.3.4 *S. capitis*

Penicillinempfindlichkeit:

Für Penicillin wurde eine MHK_{50} von 0,125 mg/L bestimmt. Die kleinste und größte MHK lagen bei unter 0,002 mg/L beziehungsweise 0,25 mg/L (Tab. 9). Von den sechs Isolaten waren zwei gegen Penicillin resistent, entsprechend einer MHK >0,125 mg/L. Die übrigen vier Isolate waren gegen Penicillin sensibel (Abb. 14).

Oxacillinempfindlichkeit:

Für Oxacillin betrug die MHK_{50} 0,22 mg/L. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,094 mg/L und 38 mg/L (Tab. 9). Eines der Isolate war gegen Oxacillin resistent (Abb. 14), es handelte sich jedoch nicht um das gleiche Isolat, welches nach dem Oxacillin-Screening-Test resistent war (Tab. 6).

Clindamycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Clindamycin 0,047 mg/L. Die Spanne reichte von 0,032 mg/L bis 0,094 mg/L (Tab. 9). Alle Isolate waren gegen Clindamycin sensibel, was mit dem D-Test (Tab. 6) übereinstimmt (Abb. 14).

Erythromycinempfindlichkeit:

Für Erythromycin wurde eine MHK_{50} von 0,125 mg/L bestimmt. Die MHK lagen im Bereich von 0,047 mg/L bis über 256 mg/L (Tab. 9). Ein Isolat war gegen Erythromycin resistent, das Ergebnis des D-Tests (Tab. 6) wird damit bestätigt (Abb. 14).

Doxycyclineempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Doxycycline 0,109 mg/L. Die Werte lagen zwischen 0,016 mg/L und 6 mg/L (Tab. 9). Gegen Doxycycline waren fünf Isolate sensibel und ein Isolat resistent (Abb. 14).

Gentamicinempfindlichkeit:

Der MHK_{50} für Gentamicin wurde mit 0,056 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,023 mg/L und 0,19 mg/L (Tab. 9). Alle Isolate waren gegen Gentamicin sensibel (Abb. 14).

Trimethoprimempfindlichkeit:

Für Trimethoprim lag die MHK_{50} bei 0,125 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,047 mg/L und über 250 mg/L (Tab. 9). Gegenüber Trimethoprim waren fünf Isolate sensibel und ein Isolat resistent (Abb. 14).

Kanamycinempfindlichkeit:

Für Kanamycin betrug die MHK_{50} 1,5 mg/L. Kleinster und größter MHK betrugen 0,38 mg/L und über 250 mg/L (Tab. 9). Gegen Kanamycin waren fünf Isolate sensibel und ein Isolat resistent (Abb. 14).

Ciprofloxacinempfindlichkeit:

Der MHK_{50} lag bei 0,172 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,064 mg/L und 16 mg/L (Tab. 9). Nur ein Isolat war gegen Ciprofloxacin resistent, während die anderen fünf Isolate sensibel waren (Abb. 14).

Moxifloxacinempfindlichkeit:

Für Moxifloxacin betrug die MHK_{50} 0,04 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,032 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 9). Ein Isolat wurde in die Kategorie „intermediär“ eingestuft. Die übrigen fünf Isolate waren gegen Moxifloxacin sensibel (Abb. 14).

Trimethoprim/Sulfamethoxazolempfindlichkeit:

Für Trimethoprim/Sulfamethoxazol lag die MHK_{50} bei 0,027 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,016 mg/L und über 32 mg/L (Tab. 9). Fünf Isolate waren gegen Trimethoprim/ Sulfamethoxazol sensibel und ein Isolat resistent (Abb. 14).

Vancomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} wurde für Vancomycin mit 1 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,75 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 9). Es fanden sich nur gegen Vancomycin sensible Isolate (Abb. 14).

Teicoplaninempfindlichkeit:

Für Teicoplanin wurde eine MHK_{50} von 0,285 mg/L ermittelt. Kleinster und größter MHK betrugen 0,094 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 9). Alle Isolate waren gegen Teicoplanin sensibel (Abb. 14).

Rifampicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Rifampicin 0,007 mg/L. Minimum und Maximum lagen bei 0,004 mg/L und 0,032 mg/L (Tab. 9). Alle Isolate waren gegen Rifampicin sensibel (Abb. 14).

Fosfomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} wurde für Fosfomycin mit 320 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,5 mg/L und über 1024 mg/L (Tab. 9). Nur ein Isolat war gegen Fosfomycin sensibel und fünf Isolate resistent (Abb. 14).

Daptomycinempfindlichkeit:

Für Daptomycin wurde eine MHK_{50} von 0,5 mg/L gefunden. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,064 mg/L und 1 mg/L (Tab. 9). Alle Isolate waren gegen Daptomycin sensibel (Abb. 14).

Tigecyclinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} für Tigecyclin lag bei 0,252 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,094 mg/L und 0,75 mg/L (Tab. 9). Fünf Isolate waren gegen Tigecyclin sensibel und ein Isolat resistent (Abb. 14).

Linezolidempfindlichkeit:

Für Linezolid lag die MHK_{50} bei 0,44 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,25 mg/L und 1 mg/L (Tab. 9). Es lagen ausschließlich Isolate vor, die gegen Linezolid sensibel reagierten (Abb. 14).

Tab. 9: Grenzwerte und MHK-Werte für *S. capitis* (n=6)

Antibiotikum	**S≤[1]**	**R>[1]**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**
Penicillin	0,125	0,125	0,125	Anzahl der Isolate für Berechnung zu gering	<0,002	0,25
Oxacillin	1	1	0,22		0,094	38
Clindamycin[2]	0,25	0,5	0,047		0,032	0,094
Erythromycin	1	2	0,125		0,047	>256
Doxycycline[2]	1	2	0,109		0,016	6
Gentamicin	1	1	0,056		0,023	0,19
Trimethoprim[2]	2	4	0,125		0,047	>256
Kanamycin	8	16	1,5		0,38	>256
Ciprofloxacin	1	1	0,172		0,064	16
Moxifloxacin	0,5	1	0,04		0,032	0,75
Trim/Sulfa[2]	2	4	0,027		0,016	>32
Vancomycin	4	4	1		0,75	1,5
Teicoplanin	4	4	0,285		0,094	0,75
Rifampicin[2]	0,06	0,5	0,007		0,004	0,032
Fosfomycin[2]	32	32	320		0,5	>1024
Daptomycin	1	1	0,5		0,064	1
Tigecyclin[2]	0,5	0,5	0,252		0,094	0,75
Linezolid	4	4	0,44		0,25	1

[1] MHK-Grenzwerte entsprechend dem EUCAST-Regelwerk.

[2] Falls keine Grenzwerte für *S. epidermidis* dokumentiert waren, wurden die Grenzwerte für *S. species* verwendet.

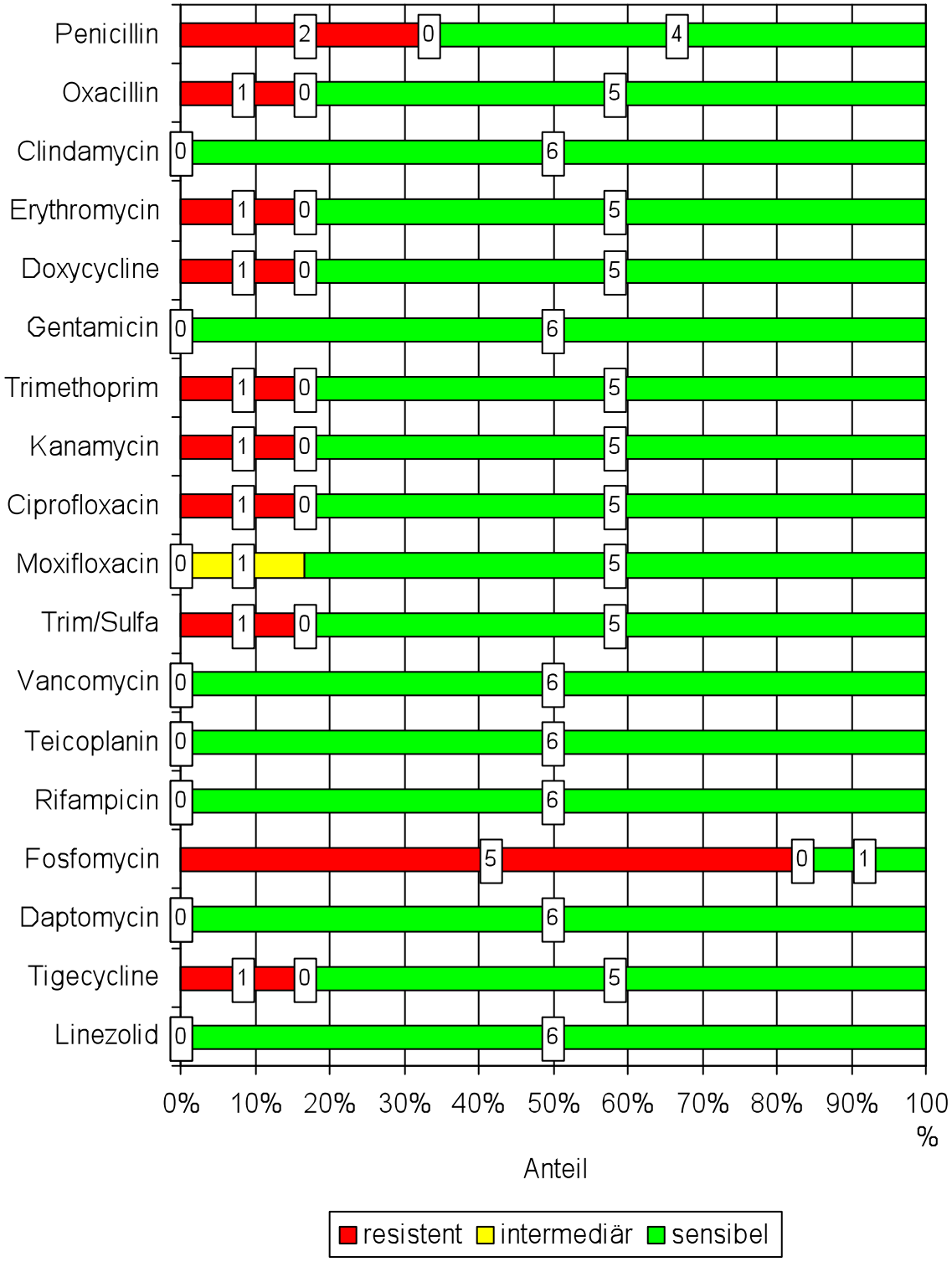

Abb. 14: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. capitis* Isolate (n=6). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.

3.3.5 *S. lugdunensis*

Penicillinempfindlichkeit:

Für Penicillin wurde eine MHK_{50} von 0,19 mg/L bestimmt. Die kleinste und größte MHK lagen bei 0,047 mg/L beziehungsweise 6 mg/L (Tab. 10). Zwei Isolate waren gegen Penicillin resistent und drei Isolate sensibel (Abb. 15).

Oxacillinempfindlichkeit:

Für Oxacillin betrug die MHK_{50} 0,75 mg/L. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,38 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 10). Wie schon beim Oxacillin-Screening-Test (Tab. 6) war keines der Isolate Oxacillin-resistent (Abb. 15).

Clindamycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Clindamycin 0,047 mg/L. Die Spanne reichte von 0,032 mg/L bis 0,064 mg/L (Tab. 10). Alle fünf Isolate waren in Übereinstimmung mit dem D-Test (Tab. 6) sensibel (Abb. 15).

Erythromycinempfindlichkeit:

Für Erythromycin wurde eine MHK_{50} von 0,064 mg/L bestimmt. Die MHK lagen im Bereich von 0,047 mg/L bis 0,064 mg/L (Tab. 10). Gegen Erythromycin waren alle Isolate sensibel, was mit dem D-Test (Tab. 6) übereinstimmt (Abb. 15).

Doxycyclineempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Doxycycline 0,094 mg/L. Die Werte lagen im Bereich von unter 0,016 mg/L bis 0,125 mg/L (Tab. 10). Alle fünf Isolate waren gegenüber Doxycycline sensibel (Abb. 15).

Gentamicinempfindlichkeit:

Der MHK_{50} für Gentamicin wurde mit 0,094 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,047 mg/L und 0,125 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegen Gentamicin sensibel (Abb. 15).

Trimethoprimempfindlichkeit:

Für Trimethoprim lag die MHK_{50} bei 0,125 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,094 mg/L und 0,38 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegenüber Trimethoprim sensibel (Abb. 15).

Kanamycinempfindlichkeit:

Für Kanamycin betrug die MHK_{50} 1,5 mg/L. Kleinster und größter MHK betrugen 1 mg/L und 2 mg/L (Tab. 10). Gegen Kanamycin waren alle Isolate sensibel (Abb. 15).

Ciprofloxacinempfindlichkeit:

Der MHK_{50} lag bei 0,094 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,032 mg/L und 0,125 mg/L (Tab. 10). Alle fünf Isolate waren gegen Ciprofloxacin sensibel (Abb. 15).

Moxifloxacinempfindlichkeit:

Für Moxifloxacin betrug die MHK_{50} 0,047 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,016 mg/L und 0,064 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegen Moxifloxacin sensibel (Abb. 15).

Trimethoprim/Sulfamethoxazolempfindlichkeit:

Für Trimethoprim/Sulfamethoxazol lag die MHK_{50} bei 0,125 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,094 mg/L und 0,19 mg/L (Tab. 10). Gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol waren alle Isolate sensibel (Abb. 15).

Vancomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} wurde für Vancomycin mit 1 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,75 mg/L und 1,5 mg/L (Tab. 10). Es fanden sich nur gegen Vancomycin sensible Isolate (Abb. 15).

Teicoplaninempfindlichkeit:

Für Teicoplanin wurde eine MHK_{50} von 0,25 mg/L ermittelt. Kleinster und größter MHK betrugen 0,25 mg/L und 0,38 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegen Teicoplanin sensibel (Abb. 15).

Rifampicinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} betrug für Rifampicin 0,006 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,003 mg/L und 0,023 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegen Rifampicin sensibel (Abb. 15).

Fosfomycinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} wurde für Fosfomycin mit 4 mg/L bestimmt. Die Werte lagen im Bereich zwischen 1,5 mg/L und 8 mg/L (Tab. 10). Gegen Fosfomycin waren alle Isolate sensibel (Abb. 15).

Daptomycinresistenz:

Für Daptomycin wurde eine MHK_{50} von 0,125 mg/L gefunden. Kleinster und größter MHK lagen bei 0,064 mg/L und 0,125 mg/L (Tab. 10). Alle Isolate waren gegen Daptomycin sensibel (Abb. 15).

Tigecyclinempfindlichkeit:

Die MHK_{50} für Tigecyclin lag bei 0,064 mg/L. Die Werte lagen im Bereich zwischen 0,032 mg/L und 0,5 mg/L (Tab. 10). Auch gegen Tigecyclin waren alle Isolate sensibel (Abb. 15).

Linezolidempfindlichkeit:

Für Linezolid lag die MHK_{50} bei 0,75 mg/L. Minimum und Maximum betrugen 0,38 mg/L und 1 mg/L (Tab. 10). Es lagen ausschließlich Isolate vor, die gegen Linezolid sensibel reagierten (Abb. 15).

Tab. 10: Grenzwerte und MHK-Werte für *S. lugdunensis* (n=5)

Antibiotikum	**S≤**	**R>**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**
Penicillin	0,125	0,125	0,19	Anzahl der Isolate für Berechnung zu gering	0,047	6
Oxacillin	1	1	0,75		0,38	1,5
Clindamycin	0,25	0,5	0,047		0,032	0,064
Erythromycin[2]	1	2	0,064		0,047	0,064
Doxycycline[2]	1	2	0,094		<0,016	0,125
Gentamicin	1	1	0,094		0,047	0,125
Trimethoprim[2]	2	4	0,125		0,094	0,38
Kanamycin	8	16	1,5		1	2
Ciprofloxacin	1	1	0,094		0,032	0,125
Moxifloxacin[2]	0,5	1	0,047		0,016	0,064
Trim/Sulfa[2]	2	4	0,125		0,094	0,19
Vancomycin	4	4	1		0,75	1,5
Teicoplanin	4	4	0,25		0,25	0,38
Rifampicin[2]	0,06	0,5	0,006		0,003	0,023
Fosfomycin[2]	32	32	4		1,5	8
Daptomycin[2]	1	1	0,125		0,064	0,125
Tigecyclin[2]	0,5	0,5	0,064		0,032	0,5
Linezolid	4	4	0,75		0,38	1

[1] MHK-Grenzwerte entsprechend dem EUCAST-Regelwerk.

[2] Falls keine Grenzwerte für *S. epidermidis* dokumentiert waren, wurden die Grenzwerte für *S. species* verwendet.

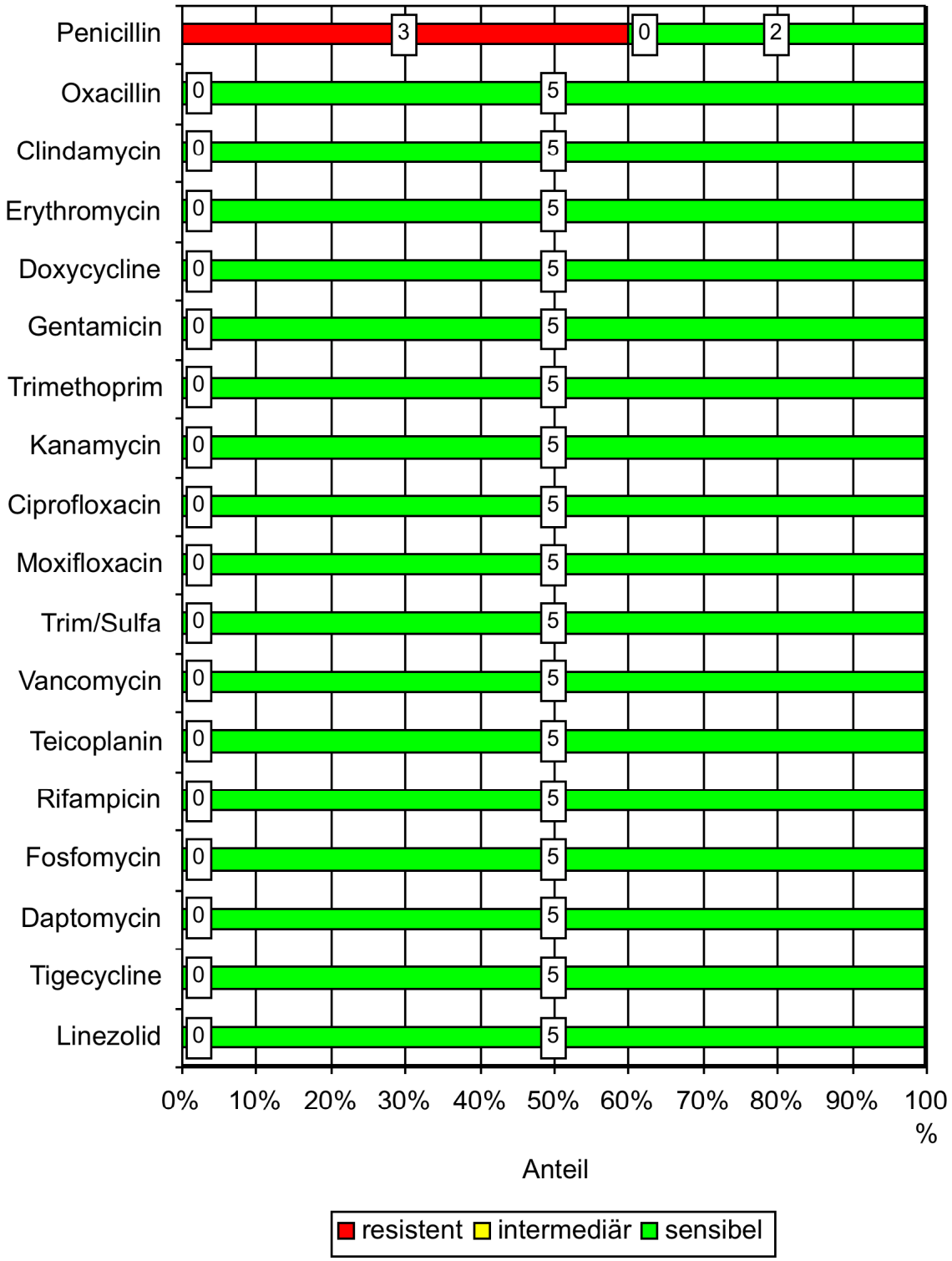

Abb. 15: Verteilung empfindlicher und resistenter *S. lugdunensis* Isolate (n=5). Die Zahlen in den Balken geben die absolute Anzahl der Isolate an, die in die Kategorien resistent, intermediär oder sensibel fallen. Die Länge der Balken entspricht dem jeweiligen Anteil einer Kategorie in Prozent.

4 Diskussion

4.1 Speziesverteilung

Nach der eigenen Studie und der Studie von Arciola et al. (2006) haben *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* bei Infektionen von orthopädischen Implantaten den größten Anteil. Demgegenüber spielen die übrigen Spezies eine eher untergeordnete Rolle. Unabhängig von diesen Gemeinsamkeiten ist die relative Bedeutung einzelner Spezies zum Teil sehr heterogen. So wurden in dem hier untersuchten Kollektiv *S. lugdunensis* in 6 % der Fälle identifiziert, während diese Spezies in anderen Untersuchungen nur sehr selten (< 1%) nachgewiesen werden konnte (Tab. 11).

Tab. 11: Anteile der *Staphylococcus species* bei orthopädischen Implantaten (%)

Spezies	**Eigene Studie**	**Arciola et al. (2006)**
S. aureus	20,2	46,9
S. capitis	7,1	2,6
S. caprae	1,2	0,4
S. epidermidis	63,1	36,1
S. haemolyticus	1,2	3,7
S. lugdunensis	6,0	0,7
S. warnerii	1,2	2,7
Andere	–	6,9

Bei der kritischen Betrachtung der Resistenzphänotypen bei Staphylokokken-Isolaten kann aus klinischen Gesichtspunkten der Schwerpunkt auf *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* gelegt werden da diese Spezies die Mehrzahl der Infektionen verursachen. Dies spiegelt sich auch in der vorhandenen Literatur zu den Resistenzen wieder. So finden sich neben *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* nur wenige Untersuchungen zur Empfindlichkeitr bei unabhängigen Spezies.

4.2 Methodik der Resistenzbestimmung

4.2.1 Methicillinresistenz

Eine Methicillinresistenz kann bei Staphylokokken mit genotypischen und phänotypischen Verfahren festgestellt werden (Geiss et al. 2004). Der Nachweis des *mecA* Gens mittels PCR oder anderer molekularbiologischer Verfahren gilt heute als Goldstandard und wird zur Validierung der phänotypischen Verfahren verwendet (Fluit et al. 2001). Nach einer Metaanalyse liegt die Sensitivität der PCR bei 92,5 % (Luteijn et al. 2011). Ein Vorteil von genotypischen Verfahren liegt darin, dass sie nicht vom Erregerwachstum oder von der tatsächlichen Expression des *mecA*-Gens abhängig sind. Zudem sind die Verfahren innerhalb weniger Stunden durchführbar (Schneider und Serr 2010). Da die genotypischen Verfahren aufwendig und teuer sind, werden sie jedoch nicht routinemäßig eingesetzt (Geiss et al. 2004).
Zur Bestimmung einer Methicillinresistenz bei Staphylokokken sind Methicillin und Oxacillin geeignet, verwendet wird jedoch meist Oxacillin (Geiss et al. 2004). In der vorliegenden Studie erfolgte die Bestimmung der Methicillinresistenz mittels Oxacillin-Screening-Test und Epsilometer-Test (E-Test).
In Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen wurden für den Oxacillin-Screening-Test für *S. aureus* und KNS sehr hohe Sensitivitäten nachgewiesen. Oft wurden, auch in Abhängigkeit von der Durchführung, bis zu 100 % erreicht (Tab. 12).
Hohe Sensitivitäten ergaben sich auch nach dem Oxacillin E-Test (Tab. 12). Allerdings besteht bei diesem Test, insbesondere bei den KNS, das Problem der Grenzwertfestlegung. So lag die Sensitivität bei Anwendung der Grenzwerte der DIN (≥2 µg/ml) deutlich unter 90%, während der Grenzwert der NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (≥0,5 µg/ml) zu einer sehr guten Sensitivität führte (Frebourg et al. 1998, Monsen et al. 2002).
Nach der eigenen Studie wichen die Ergebnisse Oxacillin-Screening-Test und E-Test sehr stark voneinander ab. So wurde für *S. aureus* mit dem Oxacillin-Screening-Test in neun von 17 Fällen (53 %) und mit dem E-Test in keinem Fall eine Resistenz nachgewiesen. Wäre der Grenzwert für den E-Test auf ≥0,5 µg/ml abgesenkt worden, wäre die Anzahl der Resistenzen nur wenig auf zwei Fälle gestiegen. Das Problem der abweichenden Testergebnisse hätte also weiter bestanden.
Für *S. epidermidis* konnte im Oxacillin-Screening-Test bei 25 von 53 Isolaten (47 %) und mittels im E-Test bei 20 von 53 Isolaten (38 %) eine Methicillinresistenz phänotypisch

nachgewiesen werden. Hier ist besonders problematisch, dass sich die Testergebnisse in 15 Fällen (29 %) widersprochen haben. Dies weist darauf hin, dass es mindestens einem der beiden Tests an Validität mangelt.

Tab. 12: Methicillinresistenz nach der PCR (Goldstandard) und Sensitivität nach dem Oxacillin-Screening-Test und dem Oxacillin E-Test

Autor	**Spezies**	**Anzahl [n]**	**PCR+ [n]**	**PCR- [n]**	**Ox-Res. [%]**	**Sensitivität [%]**	
						Ox.-Scr.-Test	**E-Test**
Anand et al. 2009	*S. aureus*	50	28	22	56,0	96,8	
Apfalter et al. 2002	*S. aureus*	284	236	48	83,1	50,8-68,2	
Baddour et al. 2007	*S. aureus*	63	39	24	61,9	92,3	89,7
Caierão et al. 2004	*S. epidermidis*	72	51	21	70,8	100,0	
Cauwelier et al. 2004	*S. aureus*	155	73	82	47,1	91,7	
Datta et al. 2011	*S. aureus*	200	70	130	35,0	97,1	
Felten et al. 2002	*S. aureus*	152	83	69	54,6	94,0	91,6
Ferreira et al. 2003	KNS	152	103	49	67,8	75-7-100	100
Flayhart et al. 2005	*S. aureus*	336	123	213	36,6	94,3	
Horstkotte 2003	KNS	201	126	75	62,7	77,8-96,0	
Jain et al. 2008	*S. aureus*	97	73	24	75,3	98,6-100	
	KNS	47	30	17	63,8	73,3-83,3	
Louie et al. 2000	*S. aureus*	397	197	200	49,6	99,0	
Louie et al. 2001	KNS	200	84	116	42,0	100,0	100
Mathews et al. 2010	*S. aureus*	610	208	402	34,1	97,5	
Merlino et al. 2002	*S. aureus*	90	60	30	66,7	93-100	
Mimica et al. 2007	*S. aureus*	101	50	51	49,5	100,0	
Mimica et al. 2012	*S. aureus*	30	7	23	23,3	100,0	
Monsen et al. 2002	KNS	316	140	176	44,3		96
Sakoulas et al. 2001	*S. aureus*	310	203	107	65,5	99,0	
Velasco et al. 2005	*S. aureus*	102	51	51	50,0	100,0	94,1-98,0
Yamazumi et al. 2001	*S. aureus*	200	99	101	49,5	97,0	

4.2.2 Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin- und Erythromycin

Die Bestimmung der Clindamycin- und Erythromycinresistenz erfolgte in der vorliegenden Studie mittels D-Test und E-Test. Es existiert kein Goldstandard, sodass nur ein direkter Vergleich der beiden Methoden möglich ist.

Für *S. epidermidis* zeigte sich bei Clindamycin mit 50 von 53 Fällen (94 %) eine sehr hohe Übereinstimmung der Testergebnisse. Bei Erythromycin lag mit 47 Fällen (89 %) ebenfalls eine hohe Übereinstimmung der Testergebnisse vor.

Für *S. aureus* lag bei Clindamycin nach beiden Testergebnissen keine Resistenz vor, es gab nur zwei intermediäre Isolate nach dem E-Test. Bei Erythromycin stimmten alle Testergebnisse miteinander überein, sowohl hinsichtlich der zwei resistenten als auch der 15 sensiblen Isolaten (89 %).

4.3 Prüfung der Clindamycin- und Erythromycinempfindlichkeit mittels D-Test

S. epidermidis

Nach der eigenen Studie lag bei *S. epidermidis* in 25 % der Fälle eine konstitutive Clindamycin-Resistenz vor. Nach der Literatur streuen bei KNS (Anmerkung: KNS enthalten nahezu ausschließlich *S. epidermidis*) die Anteile deutlich zwischen 4,3 % und 57 %. Ein Zusammenhang mit der geografischen Herkunft der Studie bestand nicht (Tab. 13).

Eine Erythromycin-Resistenz fand sich nach der eigenen Studie in 36 % der Fälle. Nach der Literatur streuen die Anteile bei KNS ebenfalls sehr stark zwischen 38,3 % und 82,1 %. Es bestand ebenfalls kein Zusammenhang mit der geografischen Herkunft der Studie (Tab. 13).

Eine induzierte Clindamycin-Resistenz konnte in 6 % der Fälle ermittelt werden. Auch die induzierte Clindamycin-Resistenz wich in den einzelnen Studien deutlich voneinander ab und lag im Bereich zwischen 2,5 % und 25 % (Tab. 13).

S. aureus

Für *S. aureus* lag nach der eigenen Studie keine konstitutive Clindamycin-Resistenz vor. Nach der Literatur streuen die Anteile sehr stark zwischen 2,7 % und 50,8 %. Dabei lag kein Zusammenhang mit der geografischen Herkunft der Studie vor (Tab. 13).

Eine Erythromycin-Resistenz lag nach der eigenen Studie in 12 % der Fälle vor. Nach der Literatur streuen die Anteile ebenfalls sehr stark zwischen 16,1 % und 87,7 %. Es bestand ebenfalls kein Zusammenhang mit der geografischen Herkunft der Studie (Tab. 13).

Eine induzierte Clindamycin-Resistenz wurde in 12 % der Fälle nachgewiesen. Auch die induzierte Clindamycin-Resistenz wich in den einzelnen Studien deutlich voneinander ab und lag im Bereich zwischen 2,9 % und 43 % (Tab. 13). Selbst innerhalb der verschiedenen Regionen der USA streuten die Anteile im Bereich von 27,5-57,6 % (Farrel et al. 2009).

Die extrem starken Abweichungen der Ergebnisse in den einzelnen Studien lässt Zweifel an der methodischen Zuverlässigkeit des D-Tests aufkommen. Denn die Abweichungen sind zu groß, als dass sich auf andere Gründe wie ein unterschiedlicher Anteil an MRSA beziehungsweise MSSA, geografische Herkunft oder Patientenselektion zurückgeführt werden könnten.

Tab. 13: Clindamycin- und Erythromycinresistenz mittels D-Test

Autoren	Land	Spezies	Ges.	Methicillin-resistent		Konstitutive Clindamycin-resistenz		Erythromycin-resistent		Induzierte Clindamycin resistenz	
			n	n	%	n	%	n	%	n	%
Eigene Studie	Deutschland	*S. aureus*	17	9	53	0	0	2	12	2	12
		S. capitis	6	1	17	0	0	1	17	1	17
		S. epider.	53	25	47	13	25	19	36	3	6
		S. lugdu.	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Farrell et al. 2009	USA	*S. aureus*	3156	1752	55,5						39,3
Fiebelkorn et al. 2003	USA	*S. aureus*	130			39	30,0	114	87,7	33	25,4
		KNS	100			57	57,0	82	82	25	25
Schreckenberger et al. 2004	USA	*S. aureus*	1240	452	36,5	473	38,1	693	55,9	197	15,9
		KNS	310					249	80,3	76	24,5
Siberry et al. 2003	USA	*S. aureus*	512	216	42,2			179	35	90	17,6
O'Sullivan et al. 2006	Australien	*S. aureus*	1012	380	37,5			163	16,1	157	15,5
		KNS	139					68	48,9	23	16,5
Pimentel und Lum 2006	Australien	*S. aureus*	677	261	38,6					100	14,8
Perez et al. 2007	Brasilien	KNS	200	133	66,5	91	45,5	126	63	5	2,5
Shouval et al. 2011	Israel	*S. aureus*	240	0	0,0			73	30,4	62	25,8
Eksi et al. 2011	Türkei	*S. aureus*	201	101	50,2	41	20,4	67	33,1	17	8,5
Yilmaz et al. 2007	Türkei	*S. aureus*	883	464	52,5	224	25,4	438	49,6	175	19,8
		KNS	804	608	75,6	253	31,5	561	69,8	195	24,3
Appalaraju und Jayakumar 2010	Indien	*S. aureus*	1049	323	30,8	126	12,0	463	44,1	161	15,3
Ciraj et al. 2009	Indien	*S. aureus*	150	26	17,3	4	2,7	42	28	26	17,3
		KNS	94	4	4,3	4	4,3	36	38,3	6	6,4
Deotale et al. 2010	Indien	*S. aureus*	247	123	49,8	9	3,4	80	32,4	36	14,6
Fomda et al. 2010	Indien	*S. aureus*	465	228	49,0	236	50,8	331	71,2	70	15,1
		KNS	84	41	48,8	32	38,1	69	82,1	10	11,9
Gupta et al. 2009	Indien	*S. aureus*	200	50	25,0	38	19,0	64	32	36	18
Pai et al. 2010	Indien	*S. aureus*	237	69	29,1			109	45,9	19	8
Phakade et al. 2012	Indien	*S. aureus*	451	0	0,0			388	84	13	2,9
Prabhu et al. 2011	Indien	*S. aureus*	190	60	31,6	18	9,5	54	28,4	20	10,5
Shrestha et al. 2009	Indien	*S. aureus*	136	67	46,3	27	19,9	72	52,9	28	20,6
Urmi et al. 2011	Indien	*S. aureus*	100	42	42,0	12	12,0	86	86	43	43

4.4 Bewertung der Antibiotikaempfindlichkeit mittels E-Test

4.4.1 Penicillinresistenz

Nach der eigenen Studie lag bei *S. epidermidis* in 62,3 % der Fälle eine Penicillinresistenz vor. In europäischen Studien wurden meist höhere Anteile von 60 % bis 89,7 % ermittelt (Tab. 14).

Tab. 14: Penicillinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,75	32	<0,002	>32	62,3	0,0	37,7
EUCAST	Europa		4	32	0,008	128	89,7	0,0	10,3
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch					88,9		11,1
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					70,1 78,1	0,0 0,1	29,8 21,8
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					60 87		

Gemäß der eigenen Studie lag bei *S. aureus* in 76,4 % der Fälle eine Penicillinresistenz vor. In der Literatur wird von vergleichbaren Anteilen im Bereich von 60 % bis 94 % berichtet. Dabei scheint die Penicillinresistenz unabhängig von der geografischen Herkunft der Isolate zu sein. Auch im Hinblick auf die Stelle, an der die Isolate gewonnen wurden, niedergelassen vs. stationär, bestehen nach Kresken et al. (2007) und ARMIN (2012) keine Unterschiede (Tab. 15).

Tab. 15: Penicillinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,5	1,6	0,008	2	76,4		23,5
EUCAST	Europa		4	32	0,008	256	83,0	0,0	17,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	4	16	<0,06	16	74,4 74,7 76,3		25,6 25,3 23,7
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					75,8 74,4	0 0,1	24,2 25,6
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MSSA	4	32	<0,015	>32	80,5		19,5
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MSSA					86,8		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					92,4		
Udo et al. 2009	Kuwait	Lebensmittelhändler					82		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenhaus, MSSA					60		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					94		

4.4.2 Oxacillinresistenz

Nach der eigenen Studie lag bei *S. epidermidis* in 37,7 % der Fälle eine Oxacillinresistenz vor. Nach der Literatur lagen die Anteile in verschiedenen europäischen Ländern mit 27,7 % bis 84 % meist höher (Tab. 16).

Tab. 16: Oxacillinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,75	205	<0,016	>256	37,7	0,0	62,3
EUCAST	Europa		4	16	0,064	512	27,7	0,0	72,3
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	32	64	0,25	64	73,8		26,2
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					28,8 52,7	0,0 0,0	71,2 47,3
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					73,8		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	128	>256	0,125	>256	84		
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					13 64		

In der eigenen Studie wurde für *S. aureus* mit dem E-Test überhaupt keine Oxacillinresistenz festgestellt. Dagegen wurde mit dem viel sensitiveren Oxacillin-Screening-Test in neun von 17 Fällen (53 %) eine Resistenz nachgewiesen. In der Literatur weichen die Angaben stark voneinander ab. Für MRSA liegen die Anteile definitionsgemäß bei 100 % und für MSSA bei 0 %. Nach Kresken et al. (2007) und ARMIN (2012) (ARMIN = Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen) sind die Anteile bei Isolaten aus Krankenhäusern höher als bei Isolaten aus dem ambulaten oder niedergelassenen Bereich (Tab. 17).

Tab. 17: Oxacillinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,38	0,8	0,064	1	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,5	16	0,016	512	28,9	0,0	71,1
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	64	0,25	64	14,0 21,1 26,7		86,0 78,9 73,3
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					100 0		
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					11,5 22,0	0,0 0,0	88,5 78,0
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					100		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	128 0,5	>256 0,5	0,019 0,125	>256 1	100 0		
Sousa et al. 2010	Portugal	Gelenkprothesen					64,2		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MSSA	0,5	0,5	<0,25	2	0		100
Richter et al. 2011	USA, multi-zentrisch	hVISA					82		

4.4.3 Clindamycinresistenz

Nach der eigenen Studie lag bei *S. epidermidis* in 24,5 % der Fälle eine Clindamycinresistenz vor. Nach der Literatur lagen die Anteile im Bereich von 0 % bis 67 %. Besonders groß waren die Unterschiede bei MRSE im Vergleich zu MSSE (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009) und orthopäsichen Implantaten gegenüber Gewebetransplantaten (Saegeman et al. 2007) (Tab. 18).

Tab. 18: Clindamycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,047	256	<0,016	>256	24,5	1,9	73,6
EUCAST	Europa		0,125	32	0,032	256	36,5	0,2	63,3
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	0,25	64	0,25	64	47,5	1,2	51,3
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					31,6 43,0	0,4 0,2	68,05 6,8
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					47,5		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	>256	>256	0,023	>256	67		
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					5 35		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					33 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	<0,25 <0,25	>2 0,5	<0,25 <0,25	>2 >2	42,4 7,2		55,4 91,7

Eine Clindamycinresistenz wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht nachgewiesen. In der Literatur existieren beträchtliche Unterschiede von 0 % bis 73 %. Nach Kresken et al. (2007) und ARMIN (2012) waren die Anteile bei Isolaten aus Krankenhäusern höher als bei Isolaten aus dem ambulaten oder niedergelassenen Bereich. Bei MRSA war der Anteil der Resistenzen im Vergleich zu MSSA extrem stark erhöht (Datta et al. 2011, Eksi et al. 2011, Farrel et al. 2009, Kresken 2012, Nimmo et al. 2011, van Griethuysen et al. 2003) (Tab. 19).

Tab. 19: Clindamycinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,047	0,404	0,032	0,5	0,0	11,8	88,2
EUCAST	Europa		0,125	8	0,008	512	12,5	0,3	87,2
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	64	0,25	64	14,0 18,5 4,4		83,7 79,3 75,6
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					60,5 2,3		
ARMIN 2012	Nieder- sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					17,2 25,0	0,1 0,1	82,7 74,9
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA- MRSA					59		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	0,19 0,125	>256 0,125	0,016 0,064	>256 1,5	32,8 0		
Sousa et al. 2010	Portugal	Gelenkprothesen					41,5		
Farrel et al. 2009	USA, multi- zentrisch	MRSA MSSA	<0,25 <0,25	>2 <0,25	<0,25 <0,25	>2 >2	37 7,5		62,7 92,5
Richter et al.	USA, multi- zentrisch	hVISA					73		
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					35,0 1,4		
Eksi et al. 2011	Türkei	Krankenh., MRSA MSSA					39,6 1,0		
Udo et al. 2009	Kuwait	Lebensmittelhändler					2,0		
Datta et al. 2011	Indien	MRSA MSSA					27,6 1,3		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					3		

4.4.4 Erythromycinresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* in 39,6 % der Fälle eine Erythromycinresistenz gefunden. Nach der Literatur lagen die Anteile mit 29 % bis 75,6 % in den meisten Fällen höher. Deutliche Unterschiede bestanden zwischen MRSE und MSSE (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009) (Tab. 20).

Tab. 20: Erythromycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,19	256	<0,016	>256	39,6	0,0	60,4
EUCAST	Europa		16	32	0,032	256	69,0	0,2	30,8
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	64	64	0,25	64	67,8	3,8	28,4
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					52,1 58,3	0,4 0,1	47,5 41,6
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					67,8		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	>256	>256	0,047	>256	67		
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					29 58		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					72 33		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	>2 <0,25	>2 >2	<0,25 <0,25	>2 >2	75,6 29,2		24,1 60,0

Gemäß der eigenen Studie lag bei *S. aureus* nur in 11,8 % der Fälle eine Erythromycin-resistenz vor. In der Literatur wurde meist von höheren Anteilen von bis zu 95 % berichtet. Bei MRSA im Vergleich zu MSSA lag der Anteil der Resistenzen nach mehreren Studien deutlich höher (Anguita-Alonso et al. 2005, Datta et al. 2011, Eksi et al. 2011, Farrel et al. 2009, Kresken 2012, Nimmo et al. 2011) (Tab. 21).

Tab. 21: Erythromycinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,19	256	0,064	>256	11,8	0,0	88,2
EUCAST	Europa		0,25	64	0,016	512	22,5	0,3	77,1
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	1	64	0,25	64	20,3 29,6 35,6		66,9 65,8 62,2
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					73,4 12,3		
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					17,8 25,2	0,8 0,7	81,4 74,1
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					65		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA	>256	>256	0,023	>256	57,6		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSA, MSSA					95 21		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSA MSSA	>2 <0,25	>2 >2	<0,25 <0,25	>2 >2	92,6 36,5		6,8 62,8
Richter et al.	USA, multi-zentrisch	hVISA					82		
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					70,9 12		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					30,4		
Eksi et al. 2011	Türkei	Krankenh., MRSA MSSA					53,4 13,0		
Udo et al. 2009	Kuwait	Lebensmittelhändler					2,5		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenh., MRSA MSSA					61,7 40,5		
Datta et al. 2011	Indien	MRSA MSSA					44,6 17,1		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					16		

4.4.5 Doxycyclineresistenz

Für *S. epidermidis* wurde in der eigenen Studie ein Anteil mit Doxycyclineresistenz von 13%. 9 % der Isolate waren intermediär. Dies entspach in etwa einer Studie aus dem deutschsprachigen Raum (Kresken et al. 2007) (Tab. 22).

Tab. 22: Doxycyclineresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,5	5,2	0,032	32	13,2	9,4	77,4
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	0,5	2	0,25	16	9,5	11,1	79,4

In der eigenen Studie konnte für *S. aureus* keine Doxycyclineresistenz nachgewiesen werden. In Europa war der Anteil mit 1,3 % bis 4,0 % (Kresken et al. 2007, 2012) beziehungsweise 6,5 % (EUCAST) relativ niedrig (Tab. 23).

Tab. 23: Doxycyclineresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,125	0,276	0,047	0,38	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,125	2	0,016	256	6,5	4,9	88,7
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	0,25	0,5	0,25	64	3,1	1,7	95,3
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					4,0 1,3		

4.4.6 Gentamicinresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* in 50,9 % der Fälle eine Gentamicinresistenz ermittelt. Nach der Literatur lagen die Anteile mit 1 % bis 79 % in den meisten Fällen niedriger. Nach ARMIN (2012) sind die Anteile bei Isolaten aus Krankenhäusern höher als bei Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich. Zwischen MRSE und MSSE bestanden große Unterschiede (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009) (Tab. 24).

Tab. 24: Gentamicinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	2	96	0,032	>256	50,9	0,0	49,1
EUCAST	Europa		0,25	64	0,016	256	45,9	0,0	54,1
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	0,5	32	0,25	32	44,7		55,3
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					14,2 30,1	0,4 0,5	85,4 69,4
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					44,7		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	32	64	0,032	>256	79		
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					1 16		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					48 25		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	<2 <2	>8 <2	<2 <2	>8 >8	31 2,4		59,1 96,8

Eine Gentamicinresistenz konnte in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht nachgewiesen werden. In der Literatur streuten die Werte in einem weiten Bereich von 0 % bis 72,2 %. Ob die Isolate aus dem ambulaten oder niedergelassenen Bereich kamen, spielte nach Kresken et al. (2007) und ARMIN (2012) nur eine geringe Rolle. Auffallend war der deutlich höhere Anteil bei MRSA im Vergleich zu MSSA (Anguita-Alonso et al. 2005, Arora et al. 2010, Nimmo et al. 2011, van Griethuysen et al. 2003) (Tab. 25).

Tab. 25: Gentamicinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,25	0,454	0,125	0,75	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,5	2	0,008	512	10,9	0,0	89,1
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	1	0,25	32	11,0 6,3 8,9		89,0 93,7 91,1
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					4,8 2,9		
ARMIN 2012	Nieder- sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					2,2 3,0	0,1 0,3	97,7 96,7
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA- MRSA					5,3		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	16 0,125	>256 0,25	0,023 <0,06	>256 0,38	48 0		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSA, MSSA					52 29		
Farrel et al. 2009	USA, multi- zentrisch	MRSA MSSA	<2 <2	<2 <2	<2 <2	>8 >8	2,6 0,6		97,1 99,4
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					43,7 1,2		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					6,3		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenh., MRSA MSSA					72,2 38,5		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					6		

4.4.7 Trimethoprimresistenz

Eine Trimethoprimresistenz bei *S. epidermidis* war in der eigenen Studie mit 47,2 % recht häufig. In Europa allgemein war der Anteil mit 34,4 % niedriger (EUCAST) (Tab. 26).

Tab. 26: Trimethoprimresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	4	256	0,064	>256	47,2	5,7	47,2
EUCAST	Europa		256	256	0,25	256	34,4	9,9	55,7

Eine Trimethoprimresistenz wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht gefunden. In Europa allgemein lag der Anteil bei 10,0 % (EUCAST). Eine Studie aus Kuwait fiel mit 82 % völlig aus dem Rahmen (Udo et al. 2009) (Tab. 27).

Tab. 27: Trimethoprimresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,38	1,1	0,25	1,5	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		1	8	0,25	256	10,0	0,9	89,1
Udo et al. 2009	Kuwait	Lebensmittelhändler					82		

4.4.8 Kanamycinresistenz

In der eigenen Studie wurde für *S. epidermidis* in 54,7 % der Isolate eine Kanamycinresistenz ermittelt. Bei *S. aureus* lag überhaupt keine Kanamycinresistenz vor. In der Literatur existiert keine Vergleichsstudie.

4.4.9 Ciprofloxacinresistenz

In der eigenen Studie lag bei *S. epidermidis* in 45,3 % der Fälle eine Ciprofloxacinresistenz vor. Nach der Literatur lagen die Anteile zwischen 21,6 % und 79 %. Nach ARMIN (2012) waren die Anteile bei Isolaten aus Krankenhäusern höher als bei Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich. Der Anteil der Resistenzen war bei MRSE im Vergleich zu MSSE deutlich erhöht (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009) (Tab. 28).

Tab. 28: Ciprofloxacinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,25	32	0,032	>32	45,3	0,0	54,7
EUCAST	Europa		0,5	8	0,016	256	46,0	0,0	54,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	8	32	0,125	32	66,7		33,3
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					24,0 41,4	6,4 7,0	69,6 51,6
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					66,7		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	>32	>32	0,047	>32	79		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					45 33		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	>4 0,25	>4 >4	0,06 0,06	>4 >4	66,2 21,6		33,0 77,6

In der eigenen Studie wurde bei *S. aureus* nur in 5,9 % der Fälle eine Ciprofloxacinresistenz ermittelt. In der Literatur fanden sich sehr unterschiedliche Angaben von 0 % bis 90 %. Im ambulaten Bereich waren die Anteile niedriger (ARMIN 2012, Kresken et al. 2007). Bei MRSA im Vergleich zu MSSA war der Anteil der Resistenzen nach mehreren Studien extrem stark erhöht (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009, Kresken 2012, Nimmo et al. 2011) (Tab. 29).

Tab. 29: Ciprofloxacinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,25	7,2	0,125	>32	5,9	0,0	94,1
EUCAST	Europa		0,5	2	0,008	512	11,2	0,0	88,8
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	32	0,125	32	16,9 30,9 31,9		83,1 69,1 68,1
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					88,7 11,3		
ARMIN 2012	Nieder- sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					18,5 30,8	1,7 2,0	79,8 67,2
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA- MRSA					86		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	16	>32	0,125	>32	54		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSA, MSSA					90 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi- zentrisch	MRSA MSSA	>4 0,5	>4 >4	<0,03 <0,03	>4 >4	72,2 11,6		25,9 85,6
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					71,2 2,2		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA							
Eksi et al. 2011	Türkei	Krankenh., MRSA MSSA							
Udo et al. 2009	Kuwait	Lebensmittelhändler					1,5		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenh., MRSA MSSA					67,8 40,0		
Datta et al. 2011	Indien	MRSA MSSA					70,2 46,1		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					63		

4.4.10 Moxifloxacinresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* nur in 9,4 % der Fälle eine Moxifloxacinresistenz gefunden. Nach der Literatur lagen die Anteile mit 16,4 % bis 64 % immer höher (Tab. 30).

Tab. 30: Moxifloxacinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,23	1,3	0,016	>32	9,4	17,0	73,6
EUCAST	Europa		1	4	0,032	512	40,8	16,5	42,7
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	1	4	<0,06	16	42,8	17	40,2
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					16,4 22,9	6,6 15,3	77,0 61,8
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	2	3	0,016	6	64		

Eine Moxifloxacinresistenz wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht nachgewiesen. Nach den ausschließlich europäischen Studien streuten die Werte in einem weiten Bereich von 14,0 % bis 86 %. Die Anteile sind bei Isolaten aus Krankenhäusern höher als bei Isolaten aus dem niedergelassenen Bereich (ARMIN 2012, Kresken et al. 2007) (Tab. 31).

Tab. 31: Moxifloxacinresistenz bei *S. aureus*

Studie	Land	Anmerkung	MHK_{50}	MHK_{90}	MHK_{min}	MHK_{max}	resistent	intermed.	sensibel
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,032	0,251	0,016	1	0,0	5,9	94,1
EUCAST	Europa		0,064	4	0,016	32	14,3	1,5	84,2
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	<0,06	4	<0,06	16	14,0 26,4 31,1		85,5 71,5 68,1
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					17,3 25,9	2,3 2,6	80,4 71,5
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					86		

4.4.11 Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* in 24,5 % der Fälle eine Resistenz gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol gefunden. Nach der Literatur lagen die Anteile mit 17 % bis 82 % meist höher. Der Anteil der Resistenzen war bei MRSE im Vergleich zu MSSE stark erhöht (Anguita-Alonso et al. 2005, Farrel et al. 2009) (Tab. 32).

Tab. 32: Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	Land	Anmerkung	MHK_{50}	MHK_{90}	MHK_{min}	MHK_{max}	resistent	intermed.	sensibel
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,094	32	0,016	>32	24,5	5,7	69,8
EUCAST	Europa		0,5	16	0,064	16	64,4	0,0	35,6
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	>640	>640	0,64	>640	82		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					38 17		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	>2 <0,5	>2 >2	<0,5 <0,5	>2 >2	50,2 13,6		49,8 86,4

Eine Resistenz gegen Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht ermittelt. Nach den meisten Studien waren die Anteile ebenfalls niedrig. Nur in Australien wurde für MRSA ein hoher Anteil von 41,6 % gefunden, für MSSA lag der Anteil nur bei 1,9 % (Nimmo et al. 2011) (Tab. 33).

Tab. 33: Trimethoprim/Sulfamethoxazolresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,064	0,094	0,032	0,094	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,064	1	0,016	32	0,8	0,3	98,8
Sousa et al. 2010	Portugal	Knieprothesen					12,8		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSA, MSSA					5 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSA MSSA	<0,5 <0,5	<0,5 <0,5	<0,5 <0,5	>2 >2	1,8 1,9		98,2 98,1
Richter et al. 2011	USA, multi-zentrisch	hVISA					9		
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					41,6 1,9		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					0,8		
Eksi et al. 2011	Türkei	Krankenh., MRSA MSSA					10 1		

4.4.12 Vancomycinresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* nur in 1,9 % der Fälle eine Vancomycinresistenz ermittelt. Nach der Literatur war der Anteil mit 0,0% bis 0,1 % sogar noch niedriger (Tab. 34).

Tab. 34: Vancomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	1,5	2	0,38	6	1,9	0,0	98,1
EUCAST	Europa		2	2	0,125	8	0,0	0,0	100,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	1	2	0,25	4	0	0	100
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					0,1 0,1	0,1 0,0	99,9 99,8
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA						0,0	
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	2	3	0,5	3	0		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					0 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	2 1	2 2	0,25 0,25	4 4	0 0		100 100

Eine Vancomycinresistenz lag nach der eigenen Studie für *S. aureus* nicht vor. Auch nach der Literatur war eine Vancomycinresistenz extrem selten (Tab. 35).

Tab. 35: Vancomycinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	1	2	0,75	2	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		1	2	0,064	128	0,0	0,0	100,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	1	0,25	2	0,0 0,0 0,0		100,0 100,0 100,0
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					0,0 0,0		
ARMIN 2012	Nieder- sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					0,1 0,0	0,0 0,0	99,9 100,0
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA- MRSA					0,08		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	3 3	4 4	1 1,5	16 6	0 0		
Sousa et al. 2010	Portugal	Knieprothesen					0		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSA, MSSA					0 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi- zentrisch	MRSA MSSA	1 1	1 1	<0,12 0,5	2 2	0 0		100 100
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					0		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenh., MRSA MSSA					0 0		
Datta et al. 2011	Indien	MRSA MSSA					0 0		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					0		

4.4.13 Teicoplaninresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* in 15,1 % der Fälle eine Teicoplaninresistenz ermittelt. In Europa allgemein lag der Anteil mit 10,2 % in der gleichen Größenordnung (EUCAST). In einigen weiteren europäischen Studien und einer amerikanischen Studie wurden allerdings wesentlich geringere Anteile gefunden (Tab. 36).

Tab. 36: Teicoplaninresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	1,5	7,2	0,064	12	15,1	0,0	84,9
EUCAST	Europa		2	8	0,125	64	10,2	0,0	89,8
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	2	8	0,25	16	2,1	15,4	82,5
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					0,4 0,5	0,8 2,5	98,9 97,0
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					2,1		
Saegeman et al. 2007	Belgien	Gewebetransplantate Orthopädie, KNS					0 2		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	<2 <2	8 16	<2 <2	>16 16	1,0 0,0		94,5 98,8

Es wurde in der eigenen Studie keine Teicoplaninresistenz für *S. aureus* ermittelt. In den meisten Studien wurde ebenfalls keine Resistenz ermittelt oder die Anteile waren niedrig. Nur in einer Studie fand sich für MRSA ein verhältnismäßig oder Anteil von 7,6 % (van Griethuysen et al. 2003) (Tab. 37).

Tab. 37: Teicoplaninresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	1	2	0,5	2	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,5	1	0,032	64	1,6	0,0	98,4
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	0,5	1	0,25	2	0,0 0,0 0,0		100,0 100,0 100,0
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					0,1 0,0	0,0 0,0	99,9 100,0
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,2		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	3 3	8 4	0,25 1	96 4	7,6 0		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSA MSSA	<2 <2	<2 <2	<2 <2	4 4	0 0		100 100

.

4.4.14 Rifampicinresistenz

In der eigenen Studie fand sich für *S. epidermidis* nur einer geringer Anteil mit Rifampicinresistenz von 3,8 %. Nach den meisten Studien waren die Anteile ebenfalls niedrig. Nur in Schweden wurde bei Gelenkinfektionen ein hoher Anteil von 39 % gefunden (Hellmark et al. 2009) (Tab. 38).

Tab. 38: Rifampicinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,006	0,018	<0,002	>32	3,8	3,8	92,5
EUCAST	Europa		0,016	256	0,004	512	14,4	0,3	85,4
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	<0,06	0,25	<0,06	16	9,5	1,7	88,9
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					1,7 5,5	7,5 8,4	90,8 86,1
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA							
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	0,003	>32	<0,002	>32	39		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MRSE, MSSE					5 0		

Eine Resistenz gegen Rifampicin wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht ermittelt. Nach den meisten Studien erfolgte ebenfalls kein Nachweis beziehungsweise die Anteile waren niedrig. Nur in den Niederlanden wurde für MRSA ein hoher Anteil von 23,2 % ermittelt (van Griethuysen et al. 2003) (Tab. 39).

Tab. 39: Rifampicinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,008	0,056	0,003	0,094	0,0	5,9	94,1
EUCAST	Europa		0,008	0,016	0,002	512	4,4	0,6	95,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	<0,06	<0,06	<0,06	16	1,2 1,7 0,7		97,7 95,6 95,6
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					2,4 0,3		
ARMIN 2012	Niedersachsen	Niedergelassen Krankenhaus					0,3 0,5	0,1 0,3	99,5 99,2
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,8		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	0,016 <0,02	>256 <0,02	0,094 <0,02	>256 0,064	23,2 0,0		
Sousa et al. 2010	Portugal	Knieprothesen					6,8		
Anguita-Alonso et al. 2005	USA	Knieprothesen MSSA					0		
Nimmo et al. 2011	Australien, multizentrisch	MRSA MSSA					3,3 0,2		
Shouval et al. 2011	Israel	Pädiatrie, MSSA					0		

4.4.15 Fosfomycinresistenz

In der eigenen Studie wurde für *S. epidermidis* bei 6 % der Isolate eine Fosfomycinresistenz ermittelt. Deutlich höher waren die Anteile in zwei Studien aus dem deutschsprachigen Raum (ARMIN 2012, Kresken et al. 2007) (Tab. 40).

Tab. 40: Fosfomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,25	16	<0,064	>1024	5,7		94,3
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	2	256	1	256	21,5		78,5
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					47,7 43,8	0,4 0,0	52,0 56,2

Eine Resistenz gegen Fosfomycin wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht ermittelt. Nach weiteren europäischen Studien lagen die Anteile ebenfalls niedrig (Tab. 41).

Tab. 41: Fosfomycinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	2	16	0,75	32	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		4	16	0,125	512	4,4	0,0	95,6
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	1	8	1	256	0 1,7 1,5		100,0 98,3 98,5
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					0,0 0,5		
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus					1,9 2,6	0,0 0,0	98,1 97,4
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,6		

4.4.16 Daptomycinresistenz

In der eigenen Studie fand sich für *S. epidermidis* nur einer geringer Anteil mit Daptomycinresistenz von 1,9 %. In Europa allgemein erfolgte kein Nachweis (EUCAST) und in Schweden lag der Anteil nur bei 3 % (Hellmark et al. 2009). Sehr wenige Resistenzen fanden sich auch in den USA (Farrel et al. 2009) (Tab. 42).

Tab. 42: Daptomycinresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,19	0,5	0,032	1,5	1,9	0,0	98,1
EUCAST	Europa		0,25	0,5	0,064	1	0,0	0,0	100,0
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	0,25	0,75	0,094	1,5	3		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	0,25 0,25	0,5 0,5	<0,06 <0,06	2 4			99,5 98,8

Eine Daptomycinresistenz wurde in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht nachgewiesen. Auch nach der Literatur kam eine Daptomycinresistenz nur selten vor (Tab. 43).

Tab. 43: Daptomycinresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,125	0,55	0,125	0,75	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,25	0,5	0,016	2	0,0	0,0	100,0
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					0,0 0,2		
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					1,6		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSA MSSA	0,25 0,25	0,5 0,5	0,12 <0,06	4 1	0,2 0,0		99,8 100,0
Richter et al.	USA, multi-zentrisch	hVISA					9		

4.4.17 Tigecyclineresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* in 7,5 % der Fälle eine Tigecyclineresistenz ermittelt. In Europa allgemein lag der Anteil mit 1,8 % niedriger (EUCAST) und in Schweden wurden keine Resistenzen ermittelt (Hellmark et al. 2009) (Tab. 44).

Tab. 44: Tigecyclineresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,19	0,5	0,023	0,75	7,5	0,0	92,5
EUCAST	Europa		0,125	256	0,016	256	1,8	0,0	98,2
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	0,125	25	0,047	0,5	0		

In der eigenen Studie wurde für *S. aureus* keine Tigecyclineresistenz nachgewiesen. Auch nach weiteren Studien war eine Tigecyclineresistenz sehr selten (Tab. 45).

Tab. 45: Tigecyclineresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,125	0,38	0,064	0,38	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		0,125	0,25	0,032	2	0,3	0,0	99,7
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,12		
Richter et al.	USA, multi-zentrisch	hVISA					0		

4.4.18 Linezolidresistenz

In der eigenen Studie wurde bei *S. epidermidis* keine Linezolidresistenz festgestellt. Dies ist im Einklang mit europäischen Studien und einer Studie aus den USA (Tab. 46).

Tab. 46: Linezolidresistenz bei *S. epidermidis* beziehungsweise KNS

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	0,5	0,9	0,19	1,5	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		1	2	0,064	16	0,0	0,0	100,0
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	multizentrisch	1	2	0,25	4	0		100
ARMIN 2012	Nieder-sachsen	Niedergelassen Krankenhaus, KNS					0,0 0,1	0,0 0,0	100,0 99,1
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,0		
Hellmark et al. 2009	Schweden	Gelenkinfektionen	0,19	0,25	0,047	0,38	0		
Farrel et al. 2009	USA, multi-zentrisch	MRSE MSSE	1 1	1 1	0,12 <0,06	>8 2			97,7 100,0

Eine Linezolidresistenz konnte in der eigenen Studie für *S. aureus* nicht nachgewiesen werden. Auch nach einer Reihe von europäischen und außereuropäischen Studien war eine Linezolidresistenz ausgesprochen selten (Tab. 47).

Tab. 47: Linezolidresistenz bei *S. aureus*

Studie	**Land**	**Anmerkung**	**MHK_{50}**	**MHK_{90}**	**MHK_{min}**	**MHK_{max}**	**resistent**	**intermed.**	**sensibel**
eigene Studie	Deutschland	Orthopädie	1	1,5	0,38	1,5	0,0	0,0	100,0
EUCAST	Europa		2	2	0,064	32	0,1	0,0	99,9
Kresken et al. 2007	Deutschland, Österreich, Schweiz	Ambulant Allgemeinstation Intensivstation	2	4	0,25	4	0,0 0,0 0,0		100,0 100,0 100,0
Kresken 2012	Deutschland, Österreich, Schweiz	MRSA MSSA					0,0 0,0		
ARMIN 2012	Niedersachsen	Niedergelassen Krankenhaus					0,0 0,0	0,0 0,0	100,0 100,0
GERMAP 2011	Deutschland, multizentrisch	Krankenhaus, HA-MRSA					0,08		
van Griethuysen et al. 2003	Niederlande	MRSA MSSA	2 1	2 1,5	0,25 0,075	>8 2	0 0		
Sousa et al. 2010	Portugal	Knieprothesen					0		
Farrel et al. 2009	USA, multi- zentrisch	MRSA MSSA	2 2	2 2	0,25 0,25	>8 2			99,8 100
Richter et al.	USA, multi- zentrisch	hVISA					0		
Arora et al. 2010	Indien	Krankenh., MRSA MSSA					1,7 0,0		
Datta et al. 2011	Indien	MRSA MSSA					0,0 0,0		
Phakade et al. 2012	Indien	Krankenhaus					0,0		

4.5 Zeitliche Entwicklung der Resistenzen

Es zeigt sich, das sowohl bei den publizierten wie auch den hier erhobenen Daten die Anteile resistenter und empfindlicher Isolate bezogen auf die getesteten Substanzen sehr unterschiedlich sind (siehe Kap. 4.4). Daher ist es nicht möglich, in der Zusammenschau der Datensätze gegebenenfalls zeitliche Trends in der Entwicklung der Antibiotikaempfindlichkeit abzuleiten. Diese Informationen müssen daher aus den wenigen Längsschnittstudien gewonnen werden.

Kresken et al. (2007) ermittelten zwischen 2004 und 2007 nur geringe Veränderungen im Resistenzverhalten von *S. aureus* und KNS. So nahm bei *S. aureus* in diesem Zeitraum die Resistenzen gegen Oxacillin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin leicht zu (> 1 %), während bei Penicillin, Erythromycin und Gentamicin eine leichte Abnahme des Anteils resistenter Stämme beobachtet werden konnte. Bei den übrigen Antibiotika lagen die Veränderungen noch unter 1 %. Bei den KNS kam es im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 zu einer leichten Abnahme der Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Moxifloxacin, während der Anteil resistenter Stämme bei Oxacillin, Clindamycin, Erythromycin, Doxycycline, Gentamicin und Fosfomycin zunahm (Tab. 48).

Tab. 48: Entwicklung der Resistenzen bei *S. aureus* und KNS im Zeitraum von 2004 bis 2007 im deutschsprachigen Raum (Kresken et al. 2007)

Antibiotikum	***S. aureus***				**KNS**			
	2004		**2007**		**2004**		**2007**	
	resistent	**sensibel**	**resistent**	**sensibel**	**resistent**	**sensibel**	**resistent**	**sensibel**
Penicillin	76,2	23,8	75,1	24,9	89,4	10,6	88,9	11,1
Oxacillin	17,5	82,5	20,3	79,7	77,1	22,9	73,8	26,2
Clindamycin	16,4	82	17,1	80,1	49	49,3	47,5	51,3
Erythromycin	31,3	56,6	28,5	65,5	71,5	24,2	67,8	28,4
Doxycycline	3,2	93,9	3,1	95,3	11,5	73,7	9,5	79,4
Gentamicin	10,3	89,7	7,8	92,2	49,7	50,3	44,7	55,3
Ciprofloxacin	23,2	76,8	27,7	72,3	64,8	35,2	66,7	33,3
Moxifloxacin	19,4	79	24,2	74,3	40,1	43,7	42,8	40,2
Vancomycin	0	100	0	100	0,2	99,4	0	100
Rifampicin	0,7	97,3	1,4	96,2	9,6	89	9,5	88,9
Fosfomycin	1,5	98,5	1,3	98,7	24,8	75,2	21,5	78,5
Linezolid	0	100	0	100	0	100	0	100

Im Rahmen des ARMIN (Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen) Projekts wurden zwischen 2006 und 2011 ebenfalls meist nur geringe Veränderungen im Resistenzverhalten von *S. aureus* und KNS dokumentiert. Bei *S. aureus* nahm in dem Zeitraum die Resistenz gegen Penicillin im Krankenhaus deutlich ab und gegen Clindamycin leicht ab. Für Erythromycin wurde in beiden Bereichen eine leichte Abnahme der Resistenzen ermittelt. Für Oxacillin wurde in beiden Bereichen eine leichte Zunahme der Resistenzen festgestellt. Bei Ciprofloxacin fand sich im niedergelassenen Bereich eine deutliche Zunahme der Resistenzen. Für Moxifloxacin wurde im niedergelassenen Bereich eine Zunahme und im Krankenhaus eine Abnahme der Resistenzen ermittelt. Bei den übrigen Antibiotika lagen die Veränderungen in den beiden Bereichen jeweils unter 1 %.

Für KNS nahm die Resistenz gegen Penicillin im niedergelassenen Bereich deutlich zu. Bei Gentamicin lag im Krankenhaus eine Zunahme der Resistenzen vor. Für Oxacillin, Erythromycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin und Fosfomycin fand sich in beiden Bereichen eine Zunahme der Resistenzen. Bei Clindamycin wurde in beiden Bereichen eine drastische Abnahme der Resistenzen ermittelt. Die Veränderungen der übrigen Antibiotika lagen in den beiden Bereichen jeweils unter 1 % (Tab. 49).

Tab. 49: Entwicklung der Resistenzen bei *S. aureus* und KNS im Zeitraum von 2006 bis 2011 in Niedersachsen (ARMIN 2012)

Antibiotikum	***S. aureus***				**KNS**			
	Niedergelassen		**Krankenhaus**		**Niedergelassen**		**Krankenhaus**	
	2006	**2011**	**2006**	**2011**	**2006**	**2011**	**2006**	**2011**
Penicillin	75,6	75,8	83,9	74,4	63,1	70,1	77,6	78,1
Oxacillin	9,7	11,5	21,0	22,0	27,4	28,8	48,4	52,7
Clindamycin	16,9	17,2	27,6	25,0	47,2	31,6	55,6	43,0
Erythromycin	19,3	17,8	27,9	25,2	45,9	52,1	52,2	58,3
Gentamicin	2,9	2,2	3,9	3,0	14,9	14,2	27,7	30,1
Ciprofloxacin	14,1	18,5	31,9	30,8	22,1	24	34,4	41,4
Moxifloxacin	14,4	17,3	30	25,9	9,5	16,4	18,8	22,9
Vancomycin	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0	0,1
Teicoplanin	0,2	0,1	0,0	0,0	0,4	0,4	0,5	0,5
Rifampicin	0,3	0,3	0,5	0,5	0,5	1,7	2,1	5,5
Fosfomycin	1,8	1,9	1,8	2,6	32,8	47,7	41,6	43,8
Linezolid	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1

4.6 Schlussfolgerungen

Das Problem der Infektionen des Gelenkersatzes wurde bereits eingangs sehr ausführlich dargestellt (siehe Einleitung, Kap. 1.1.1). Für die Entwicklung einer Infektion stellt die Kolonisierung des Patienten mit MRSA einen bedeutenden Risikofaktor dar (Shams und Rapp 2004). Dabei hat der Anteil von MRSA an *S. aureus* von 1976 bis 2001 stark zugenommen. Seit 2007 hat sich der Anteil bei etwa 20 % stabilisiert (siehe Einleitung, Kap. 1.3.3, Abb. Abb. 4). Auch das Resistenzniveau der KNS hat sich seit 2001 kaum verändert. Dabei bestanden aber erhebliche regionale Unterschiede (GERMAP 2011).

Um dieses Risiko einer Infektion mit einem MRSA zu minimieren, ist es Standard im mikrobiologischen Labor, alle *S. aureus* Isolate systematisch auf das Vorliegen einer Oxacillinresistenz hin zu untersuchen (Shams und Rapp 2004). Die verschiedenen Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung sind mit Vor- und Nachteilen verbunden. Der E-Test ist am teuersten. Der Vorteil liegt der geringsten Beeinflussung durch technische Fehler. Demgegenüber ist der Oxacillin-Screening-Test besonders empfindlich.

Aufgrund der Multiresistenz der MRSA sind nicht nur die therapeutischen Möglichkeiten der β-Lactamantibiotika, sondern auch die von zahlreichen weiteren Antibiotika eingeschränkt, insbesondere die der Fluorchinolone, Makrolide und Lincosamide. Der therapeutische Einsatz der Glykopeptide und Linezolid wurde dagegen praktisch nicht beeinträchtigt. Zudem stehen mit Daptomycin und Tigecyclin seit 2006 zwei neue Therapieoptionen mit guter Wirksamkeit gegen Staphylokokken einschließlich MRSA und Oxacillin (Methicillin)-resistenter KNS zu Verfügung. Damit ist die Resistenzsituation bei den Staphylokokken heute insgesamt günstiger als vor 10 Jahren (GERMAP 2011). Dies deckt sich im Wesentlichen mit den eigenen Ergebnissen in Verbindung mit der Auswertung der Literatur (Kap. 4.4 und als zusammenfassende Darstellung Tab. 50).

Wenn vor dem Gelenkersatz eine nasale MRSA-Kolonisation nachgewiesen wird, kann mit Mupirocin eine Dekolonisierung vorgenommen werden und Vancomycin am Tag der Operation gegeben werden (Goyal et al. 2012).

Tab. 50: Eignung der verschiedenen Antibiotika bei MSSA, MRSA und KNS nach den eigenen Ergebnissen in Verbindung mit der Auswertung der Literatur (siehe Kap. 4.4)

Antibiotikum	**MSSA**	**MRSA**	**KNS**
Penicillin	nein	nein	nein
Oxacillin	ja	nein	nein
Clindamycin	eingeschränkt	nein	nein
Erythromycin	nein	nein	nein
Doxycycline	eingeschränkt	eingeschränkt	nein
Gentamicin	nein	nein	nein
Trimethoprim	nein	nein	nein
Kanamycin	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Ciprofloxacin	nein	nein	nein
Moxifloxacin	nein	nein	nein
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	ja	nein	nein
Vancomycin	ja	ja	ja
Teicoplanin	ja	eingeschränkt	nein
Rifampicin	ja	nein	nein
Fosfomycin	ja	ja	nein
Daptomycin	ja	ja	ja
Tigecycline	ja	ja	eingeschränkt
Linezolid	ja	ja	ja

ja: In allen Studien wurde ein geringer Anteil (< 5 %) von Resistenzen nachgewiesen.

eingeschränkt: In höchstens einer von mehreren Studien wurde ein hoher Anteil (> 5 %) von Resistenzen nachgewiesen.

nein: In mehr als einer Studie wurde ein hoher Anteil (> 5 %) von Resistenzen nachgewiesen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende experimentelle Studie wurde 2012 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Als Untersuchungsmaterial standen 84 verschiedene Staphylokokken-Isolate zur Verfügung, die in der ENDO-Klinik Hamburg bei Patienten mit Infektionen nach Hüft- oder Knieendoprothesenimplantationen isoliert wurden. Dabei handelte es sich um 53 *Staphylococcus epidermidis*, 17 *Staphylococcus aureus*, sechs *Staphylococcus capitis*, fünf *Staphylococcus lugdunensis* und jeweils ein Isolat *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus haemolyticus* und *Staphylococcus warnerii*. Untersucht wurde die Empfindlichkeit der Staphylokokken-Isolate gegenüber 18 verschiedenen Antibiotika und zwar Penicillin, Oxacillin, Clindamycin, Erythromycin, Doxycycline, Gentamicin, Trimethoprim, Kanamycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Vancomycin, Teicoplanin, Rifampicin, Fosfomycin, Daptomycin, Tigecycline und Linezolid. Eingesetzt wurde der Disk-Approximationstest (D-Test), Oxacillin-Screening-Test und Epsilometer-Test (E-Test). Hierbei konnte im Vergleich der Methoden zum Teil erhebliche Diskrepanzen in den Testergebnissen dokumentiert werden. Dies gilt insbesondere für die Detektion der Oxacilliresistenz bei *S. aureus*. Dieses Problem ist weiterhin von großer klinischer Relevanz.

Die hier erhobenen Ergebnissen zur Empfindlichkeit von Staphylokokken aus Endoprothesen-assoziierten Infektionen in Verbindung mit publizierten Daten weisen darauf hin, dass für die Behandlung von Methicillin-sensiblen Staphlokokken weiterhin Penicillinase-feste Penicilline wie Flucloxacillin sehr gut geeignet sind. Aufgrund niedriger Resistenzraten können diese gut mit Rifampicin oder Fosfomycin kombiniert werden. Für eine orale Sequenztherapie stellt Trimethoprim/Sulfamethoxazol eine interessante Substanz dar. Bei Methicillin-resistenten Isolaten muss eine Behandlung mit Vancomycin durchgeführt werden. Die Rate Vancomycin-resisteneter Isolate ist weiterhin niedrig. Alternativ stehen hier Linezolid, Daptomycin oder Tigecyclin zur Verfügung. Auch für diese Substanzen wurfen keine Resistenzen dokumentiert.

6 Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit
CA-MRSA	community associated MRSA-Stämme
CFU	colony-forming units
CRP	C-reaktives Protein
DNase	Desoxyribonuklease
Eap	extracellular adherence protein
ebpS	Elastin-binding protein
FNBP	fibronectin-binding protein
HA-MRSA	hospital-associated MRSA-Stämme
HCA-MRSA	hospital-acquired community associated MRSA
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
KPS	koagulasepositive Staphylokokken
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHK	minimale Hemmkonzentration
MHK_{50}	niedrigste Konzentration, bei der ≥50 % der Stämme gehemmt werden
MHK_{90}	niedrigste Konzentration, bei der ≥90 % der Stämme gehemmt werden
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	methicillinresistente *Staphylococcus aureus*
MRSE	methicillinresistente *Staphylococcus epidermidis*
MSSA	methicillinsensible *Staphylococcus aureus*
MSSE	methicillinsensible *Staphylococcus epidermidis*
PBP	penicillinbindende Proteine
PIA	interzelluläres Polysaccharid-Adhäsin
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
Trim/Sulfa	Trimethoprim/Sulfamethoxazol
VISA	Vancomycin-intermediär-sensible *Stapyhlococcus aureus*
VRSA	Vancomycin-resistente *Stapyhlococcus aureus*

7 Literaturverzeichnis

1. Adam D (2006)
Antibiotikatherapie: Fortschritte und Resistenzentwicklung.
Internist 47(7): 758-763.

2. Akiyama H, Ueda M, Kanzaki H, Tada J, Arata J (1997)
Biofilm formation of *Staphylococcus aureus* strains isolated from impetigo and furuncle: role of fibrinogen and fibrin.
J Dermatol Sci. 16(1): 2-10.

3. Anand KB, Agrawal P, Kumar S, Kapila K (2009)
Comparison of cefoxitin disc diffusion test, oxacillin screen agar, and PCR for *mecA* gene for detection of MRSA.
Indian J Med Microbiol. 27(1): 27-29

4. Anguita-Alonso P, Hanssen AD, Osmon DR, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R.
High rate of aminoglycoside resistance among staphylococci causing prosthetic joint infection (2005)
Clin Orthop Relat Res. 439: 43-47.

5. Apfalter P, Assadian O, Kalczyk A, Lindenmann V, Makristathis A, Mustafa S, Rotter M, Hirschl AM (2002)
Performance of a new chromogenic oxacillin resistance screen medium (Oxoid) in the detection and presumptive identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Diagn Microbiol Infect Dis. 44(2): 209-211.

6. AQUA-Institut (2009, 2010, 2011)
Qualitätsreport.
http://www.sqg.de/themen/qualitaetsreport (Zugriff am 16.01.2013).

7. Arciola CR, Campoccia D, An YH, Baldassarri L, Pirini V, Donati ME, Pegreffi F, Montanaro L (2006)
Prevalence and antibiotic resistance of 15 minor staphylococcal species colonizing orthopedic implants.
Int J Artif Organs. 29(4): 395-401.

8. ARMIN (2012)
Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen. Stand: Juli 2012.
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt.
http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=6599&article_id=19418 Zugriff am 20.02.2013.

9. Arora S, Devi P, Arora U, Devi B (2010)
Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in a Tertiary Care Hospital in Northern India.
J Lab Physicians. 2(2): 78-81.

10. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM (1999)
The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance.
Proc Natl Acad Sci U S A. 96(3): 1152-1156.

11. Baddour MM, AbuElKheir MM, Fatani AJ (2007)
Comparison of *mecA* polymerase chain reaction with phenotypic methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Curr Microbiol. 55(6): 473-479.

12. Barber M (1961)
Methicillin-resistant staphylococci.
J Clin Pathol 14: 385-393.

13. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B (2003)
Pharmacological indices in antibiotic therapy.
J Antimicrob Chemother. 52(6): 893-898.

14. Becker K, Peters G (2012)
Staphylococcus (koagulasenegativ).
In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller K (Hrsg.) Springer, Berlin, S. 818-822.

15. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR (1998)
Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study.
Clin Infect Dis. 27(5): 1247-1254.

16. Bodén MK, Flock JI (1992)
Evidence for three different fibrinogen-binding proteins with unique properties from *Staphylococcus aureus* strain Newman.
Microb Pathog. 12: 289-298.

17. Boles BR, Horswill AR (2008)
Agr-mediated dispersal of *Staphylococcus aureus* biofilms.
PLoS Pathog. 4(4): e1000052.

18. Boyle-Vavra S, Daum RS (2007)
Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin.
Lab Invest. 87(1): 3-9.

19. BQS-Institut (2006, 2007, 2008)
BQS-Qualitätsreport.
http://www.bqs-qualitaetsreport.de/ (Zugriff am 16.01.2013).

20. Braff MH, Jones AL, Skerrett SJ, Rubens CE (2007)
Staphylococcus aureus exploits cathelicidin antimicrobial peptides produced during early pneumonia to promote staphylokinase-dependent fibrinolysis.
J Infect Dis. 195(9): 1365-1372.

21. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJ, Degener JE; European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2002)
A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance.
Emerg Infect Dis. 8(3): 278-282.

22. Bugg TD, Wright GD, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P, Walsh CT (1991)
Molecular basis for vancomycin resistance in Enterococcus faecium BM4147: biosynthesis of a depsipeptide peptidoglycan precursor by vancomycin resistance proteins VanH and VanA.
Biochemistry. 30(43): 10408-10415.

23. Burandt E-C (2007)
Epidemiologie phänotypischer und genetischer Determinanten der Staphylokokken-Biofilmbildung bei Endoprotheseninfektionen.
Medizinische Dissertation, Universität Hamburg.

24. Caierão J, Musskopf M, Superti S, Roesch E, Dias CG, d'Azevedo PA (2004)
Evaluation of phenotypic methods for methicillin resistance characterization in coagulase-negative staphylococci (CNS).
J Med Microbiol. 53(Pt 12): 1195-1199.

25. Camargo IL, Gilmore MS (2008)
Staphylococcus aureus – probing for host weakness?
J Bacteriol. 190: 2253-2256.

26. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR (2006)
The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance.
Biomaterials.27(11): 2331-2339.

27. Cauwelier B, Gordts B, Descheemaecker P, Van Landuyt H (2004)
Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 microg) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 23(5): 389-392.

28. Chambers HF (1997)
Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications.
Clin Microbiol Rev. 10: 781-791.

29. Chua K, Laurent F, Coombs G, Grayson ML, Howden BP (2011)
Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA – its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy.
Clin Infect Dis. 52(1): 99-114.

30. Collen D, Lijnen HR (1994)
Staphylokinase, a fibrin-specific plasminogen activator with therapeutic potential?
Blood. 84(3): 680-686.

31. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999)
Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.
Science. 284(5418): 1318-1322.

32. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G (2003)
The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections.
J Clin Invest. 112(10): 1466-1477.

33. Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, Hanaki H, Hiramatsu K (2000)
Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50.
Antimicrob Agents Chemother. 44: 2276-2285.

34. Datta P, Gulati N, Singla N, Rani Vasdeva H, Bala K, Chander J, Gupta V (2011)
Evaluation of various methods for the detection of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and susceptibility patterns.
J Med Microbiol. 60(Pt 11): 1613-1616.

35. Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr (1986)
Usefulness of a test for slime production as a marker for clinically significant infections with coagulase-negative staphylococci.
J Infect Dis. 153(2): 332-339.

36. Davison MM, Derow MA, Walker BS (1949)
Staphylococcal hyaluronidase.
J Bacteriol. 58(6): 717-722.

37. Deighton MA, Balkau B (1990)
Adherence measured by microtiter assay as a virulence marker for *Staphylococcus epidermidis* infections.
J Clin Microbiol. 28(11): 2442-2447.

38. Diaz-Mitoma F, Harding GK, Hoban DJ, Roberts RS, Low DE (1987)
Clinical significance of a test for slime production in ventriculoperitoneal shunt infections caused by coagulase-negative staphylococci.
J Infect Dis. 156(4): 555-560.

39. Eksi F, Gayyurhan ED, Bayram A, Karsligil T (2011)
Determination of antimicrobial susceptibility patterns and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* strains recovered from southeastern Turkey.
J Microbiol Immunol Infect. 44(1): 57-62.

40. EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2012)
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init (Zugriff am 23.12.2012).

41. Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN (2009)
Linezolid surveillance program results for 2008 (LEADER Program for 2008).
Diagn Microbiol Infect Dis. 65(4): 392-403.

42. Federspil P, Federspil PA, Geipel U (2009)
Methicillinresistente Staphylokokken (MRSA, MRSE) im Nasen-, Nasennebenhöhlen-bereich und Sputum.
HNO 57(4): 395-407.

43. Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I (2002)
Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-screen latex agglutination test.
J Clin Microbiol. 40(8): 2766-2771.

44. Ferreira RB, Iorio NL, Malvar KL, Nunes AP, Fonseca LS, Bastos CC, Santos KR (2003)
Coagulase-negative staphylococci: comparison of phenotypic and genotypic oxacillin susceptibility tests and evaluation of the agar screening test by using different concentrations of oxacillin.
J Clin Microbiol. 41(8): 3609-3614.

45. Firsov AA, Smirnova MV, Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH (2006)
Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model.
J Antimicrob Chemother. 58(6): 1185-1192.

46. Flayhart D, Hindler JF, Bruckner DA, Hall G, Shrestha RK, Vogel SA, Richter SS, Howard W, Walther R, Carroll KC (2005)
Multicenter evaluation of BBL CHROMagar MRSA medium for direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from surveillance cultures of the anterior nares.
J Clin Microbiol. 43(11): 5536-5540.

47. Flock JI, Fröman G, Jönsson K, Guss B, Signäs C, Nilsson B, Raucci G, Höök M, Wadström T, Lindberg M (1987)
Cloning and expression of the gene for a fibronectin-binding protein from *Staphylococcus aureus*.
EMBO J. 6(8): 2351-2357.

48. Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ (2001)
Molecular detection of antimicrobial resistance.
Clin Microbiol Rev. 14(4): 836-871.

49. Foster TJ (2005)
Immune evasion by staphylococci.
Nat Rev Microbiol. 3(12): 948-958.

50. Frebourg NB, Nouet D, Lemee L, Martin E, Lemeland JF (1998)
Comparison of ATB staph, rapid ATB staph, Vitek, and E-test methods for detection of oxacillin heteroresistance in staphylococci possessing *mecA*.
J Clin Microbiol 36(1): 52-57.

51. Friesecke C, Wodtke J (2006)
Die periprothetische Kniegelenkinfektion. Einzeitiger Wechsel.
Orthopäde 35(9): 937-945.

52. Friesecke C, Wodtke J (2008)
Management des Protheseninfektes.
Chirurg. 79: 777-794.

53. Frommelt L (2009)
Diagnostik und Therapie implantatassoziierter Infekte.
Orthopäde. 38: 806-811.

54. Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S (2004)
The basis for resistance to beta-lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
J Biol Chem. 279(39): 40802-40806.

55. Gatermann S (2012)
Staphylokokken.
In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg.), 7. Aufl.
Springer, Berlin, S. 187-243.

56. Geipel U, Herrmann M (2004)
Das infizierte Implantat. Teil 1: Bakteriologie.
Orthopäde. 33(12): 1411-1428.

57. Geiss HK, Mack D, Seifert H (2004)
Identifizierung von speziellen Resistenzmechanismen und Interpretation von Ergebnissen der Antibiotika-Empfindlichkeitstestung bei grampositiven und gramnegativen Erregern.
Chemotherapie J. 13(1):1-16.

58. Geiss HK (2012)
Antibiotikaresistenz: Entstehung, Mechanismen und klinische Bedeutung.
In: Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller K (Hrsg.):
Springer, Berlin, S. 32-35.

59. GERMAP (2011):
Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rheinbach; Infektiologie Freiburg (Hrsg.).
1. Aufl.
http://media.econtext.de/v1/stream/16-284/f6f560d090f7fae5ed23f9228dfd9317/1323952034/16/284.econtext (Zugriff am 08.01.2013).

60. Gordon RJ, Lowy FD (2008)
Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.
Clin Infect Dis. 46(Suppl 5): S350-S359.

61. Götz F (2002)
Staphylococcus and biofilms.
Mol Microbiol. 43(6): 1367-1378.

62. Götz F (2004)
Staphylococci in colonization and disease: prospective targets for drugs and vaccines.
Curr Opin Microbiol. 7(5): 477-487.

63. Goyal N, Aggarwal V, Parvizi J (2012)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening in total joint arthroplasty: a worthwhile endeavor.
J Knee Surg. 25(1): 37-43.

64. Gradl G, Horn C, Postl LKL, Miethke T, Gollwitzer H (2011)
Antibiotische Infektionsprophylaxe in der Primär- und Revisionsendoprothetik der Hüfte. Was ist erwiesen?
Orthopäde. 40(6): 520-527.

65. Haaker R, Senge A, Krämer J, Rubenthaler F (2004)
Osteomyelitis nach Endoprothesen.
Orthopäde. 33(4): 431-438.

66. Haggar A, Hussain M, Lönnies H, Herrmann M, Norrby-Teglund A, Flock JI (2003)
Extracellular adherence protein from *Staphylococcus aureus* enhances internalization into eukaryotic cells.
Infect Immun. 71(5): 2310-2317.

67. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P (2004)
Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases.
Nat Rev Microbiol. 2(2): 95-108.

68. Heizmann P, Heizmann WR, Hetzer R (2005)
MRSA: Resistenzmechanismen, Epidemiologie, Risikofaktoren, Prophylaxe, Therapie.
Z Herz- Thorax- Gefäßchir. 19(2): 78-88.

69. Hellmark B, Unemo M, Nilsdotter-Augustinsson A, Söderquist B (2009)
Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene.
Clin Microbiol Infect. 15(3): 238-244.

70. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA (1996)
The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures.
Clin Infect Dis. 22(1): 14-20.

71. Holzgrabe U (2010)
Rückkehr in das Vor-Semmelweis-Zeitalter – MRSA, NDM-1 und was kommt noch?
Pharm Unserer Zeit. 39(6): 426-427.

72. Horstkotte MA (2003)
Genotypische und phänotypische Detektion Nachweisverfahren der Methicillinresistenz bei Koagulase-negativen Staphylokokken.
Medizinsische Dissertation, Universität Hamburg.

73. Ishak MA, Gröschel DH, Mandell GL, Wenzel RP (1985)
Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia.
J Clin Microbiol. 22(6): 1025-1029.

74. Jain A, Agarwal A, Verma RK (2008)
Cefoxitin disc diffusion test for detection of meticillin-resistant staphylococci.
J Med Microbiol. 57(Pt 8): 957-961.

75. Kaneko J, Kamio Y (2004)
Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes.
Biosci Biotechnol Biochem. 68(5): 981-1003.

76. Karakawa WW, Sutton A, Schneerson R, Karpas A, Vann WF (1988)
Capsular antibodies induce type-specific phagocytosis of capsulated *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leukocytes.
Infect Immun. 56(5): 1090-1095.

77. Kayser FK, Böttger EC (2010)
Bakterien als Krankheitserreger. Staphylococcus.
In: Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. Kayser FK, Böttger EC, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P (Hrsg.)
Stuttgart, Thieme, S. 245-250

78. Kleeman KT, Bannerman TL, Kloos WE (1993)
Species distribution of coagulase-negative staphylococcal isolates at a community hospital and implications for selection of staphylococcal identification procedures.
J Clin Microbiol. 31(5): 1318-1321.

79. Kloos WE, Bannerman TL (1994)
Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci.
Clin Microbiol Rev. 7(1): 117-140.

80. Kloos WE, George CG, Olgiate JS, Van Pelt L, McKinnon ML, Zimmer BL, Muller E, Weinstein MP, Mirrett S (1998)
Staphylococcus hominis subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., a novel trehalose- and *N*-acetyl-D-glucosamine-negative, novobiocin- and multiple-antibiotic-resistant subspecies isolated from human blood cultures.
Int J Syst Bacteriol. 48(Pt 3): 799-812.

81. Knobloch JK, Von Osten H, Horstkotte MA, Rohde H, Mack D (2002)
Minimal attachment killing (MAK): a versatile method for susceptibility testing of attached biofilm-positive and -negative *Staphylococcus epidermidis*.
Med Microbiol Immunol. 191(2): 107-114.

82. Kola A, Kirschner P, Gohrbandt B, Chaberny IF, Mattner F, Strüber M, Gastmeier P, Suerbaum S (2007)
An infection with linezolid-resistant S. aureus in a patient with left ventricular assist system.
Scand J Infect Dis. 39(5): 463-465.

83. Korczak D, Schöffmann C (2010)
Medizinische Wirksamkeit und Kosten-Effektivität von Präventions- und Kontrollmaßnahmen gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-lnfektionen im Krankenhaus.
DIMDI, Köln (Hrsg.), Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 100, 1. Aufl.
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta263_bericht_de.pdf (Zugriff am 17.01.2013).

84. Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus TA (2004):
PEG-Resistenzstudie 2007.
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg.)
www.p-e-g.org/ag_resistenz/PEG-Studie-2007.pdf (Zugriff am 23.12.2012).

85. Kresken M (2012)
PEG-Resistenzstudie – Teilprojekte H, N & C.
http://www.peg-symposien.org/tl_files/tagungen/jahrestagung_2012/Kresken.pdf (Zugriff am 11.04.2013).

86. Lambert LH, Cox T, Mitchell K, Rosselló-Mora RA, Del Cueto C, Dodge DE, Orkand P, Cano RJ (1998)
Staphylococcus succinus sp. nov., isolated from Dominican amber.
Int J Syst Bacteriol. 48(Pt 2): 511-518.

87. Lehner B, Witte D, Suda AJ, Weiss S (2009)
Revisionsstrategie bei der Protheseninfektion.
Orthopäde. 38: 681-689.

88. Lentino JR (2003)
Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists.
Clin Infect Dis. 36(9): 1157-1161.

89. Lenz M, Hofmann GO,·Mückley T (2012)
Diagnose und Therapie periprothetischer Infektionen.
Unfallchirurg. 115: 496-502.

90. Linde H, Lehn N (2005)
Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*: Bedeutung des Pathogenitätsfaktors Panton-Valentine Leukozidin.
Dtsch Med Wochenschr. 130(42): 2397-2401.

91. Llewelyn M, Sriskandan S, Peakman M, Ambrozak DR, Douek DC, Kwok WW, Cohen J, Altmann DM (2004)
HLA class II polymorphisms determine responses to bacterial superantigens.
J Immunol. 172(3): 1719-1726.

92. Lohmann CH, Krüger AP (2011)
Revisionsendoprothetik des Kniegelenks.
In: Diagnostik und therapeutisches Vorgehen beim Knieprotheseninfekt. Trieb K, Heller K-D, Wirtz C (Hrsg.)
Berlin, Springer, S. 177-195.

93. Louie L, Matsumura SO, Choi E, Louie M, Simor AE (2000)
Evaluation of three rapid methods for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*.
J Clin Microbiol. 38(6): 2170-2173.

94. Louie L, Majury A, Goodfellow J, Louie M, Simor AE (2001)
Evaluation of a latex agglutination test (MRSA-Screen) for detection of oxacillin resistance in coagulase-negative staphylococci.
J Clin Microbiol. 39(11): 4149-4151.

95. Luteijn JM, Hubben GA, Pechlivanoglou P, Bonten MJ, Postma MJ (2011)
Diagnostic accuracy of culture-based and PCR-based detection tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis.
Clin Microbiol Infect. 17(2): 146-154.

96. Mack D, Horstkotte MA, Rohde H, Knobloch JKM (2006a)
Coagulase-Negative Staphylococci.
In: Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy. Pace JL, Rupp ME, Finch RG (eds.).
Boca Raton, CRC Press, pp 109-115.

97. Mack D, Rohde H, Harris LG, Davies AP, Horstkotte MA, Knobloch JK (2006b)
Biofilm formation in medical device-related infection.
Int J Artif Organs. 29(4): 343-359.

98. Malchiodi EL, Eisenstein E, Fields BA, Ohlendorf DH, Schlievert PM, Karjalainen K, Mariuzza RA (1995)
Superantigen binding to a T cell receptor beta chain of known three-dimensional structure.
J Exp Med. 182(6): 1833-1845.

99. Mathews AA, Thomas M, Appalaraju B, Jayalakshmi J (2010)
Evaluation and comparison of tests to detect methicillin resistant *S. aureus*.
Indian J Pathol Microbiol. 53(1): 79-82.

100. Maurer TB, Ochsner PE (2006)
Infekt nach Knietotalprothesenimplantation. Zweizeitiger Wechsel als Element des Liestaler Behandlungsalgorithmus.
Orthopäde. 35(9): 917-928.

101. Merlino J, Watson J, Rose B, Beard-Pegler M, Gottlieb T, Bradbury R, Harbour C (2002)
Detection and expression of methicillin/oxacillin resistance in multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Central Sydney, Australia.
J Antimicrob Chemother. 49(5): 793-801.

102. Militz M, Bühren V (2010)
Wechsel infizierter Knie- und Hüftendoprothesen.
Chirurg. 81(4): 310-320.

103. Mimica MJ, Berezin EN, Carvalho RL, Mimica IM, Mimica LM, Sáfadi MA, Schneider E, Caiaffa-Filho HH (2007)
Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from pediatric patients: is the cefoxitin disk diffusion test accurate enough?
Braz J Infect Dis. 11(4): 415-417.

104. Mimica MJ, Carvalho RL, Berezin EN, Damaceno N, Caiaffa-Filho HH (2012)
Comparison of five methods for oxacillin susceptibility testing of *Staphylococcus aureus* isolates from cystic fibrosis patients.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 54(6): 305-306.

105. Monsen T, Abd H, Leonardsson K, Edebro H, Wistrom J (2002)
Prediction of *mecA*-positive coagulase-negative staphylococci: assessment of different phenotypic methods, breakpoints, culture media and culture conditions.
J Antimicrob Chemother. 49(1): 197-200.

106. Ní Eidhin D, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Höök M, Foster TJ (1998)
Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*.
Mol Microbiol. 30(2): 245-257.

107. Nimmo GR, Pearson JC, Collignon PJ, Christiansen KJ, Coombs GW, Bell JM, McLaws ML; Australian Group on Antimicrobial Resistance. (2011)
Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from hospital inpatients, 2009: report from the Australian Group on Antimicrobial Resistance.
Commun Dis Intell. 35(3): 237-243.

108. O'Brien LM, Walsh EJ, Massey RC, Peacock SJ, Foster TJ (2002)
Staphylococcus aureus clumping factor B (ClfB) promotes adherence to human type I cytokeratin 10: implications for nasal colonization.
Cell Microbiol. 4(11): 759-770.

109. Ochs BG, Kommerell M, Geiss HK, Simank HG (2005)
Mikrobiologische Diagnostik in der septisch-orthopädischen Chirurgie.
Vergleichsstudie bei Patienten unter Antibiotikatherapie.
Orthopäde. 34(4): 345-351.

110. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R (2000)
Biofilm formation as microbial development.
Annu Rev Microbiol. 54: 49-79.

111. Otto M (2010)
Looking toward basic science for potential drug discovery targets against community-associated MRSA.
Med Res Rev. 30(1): 1-22.

112. Palma M, Haggar A, Flock JI (1999)
Adherence of *Staphylococcus aureus* is enhanced by an endogenous secreted protein with broad binding activity.
J Bacteriol. 181(9): 2840-2805.

113. Palmqvist N, Foster T, Tarkowski A, Josefsson E (2002)
Protein A is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* arthritis and septic death.
Microb Pathog. 33(5): 239-249.

114. Park PW, Rosenbloom J, Abrams WR, Rosenbloom J, Mecham RP (1996)
Molecular cloning and expression of the gene for elastin-binding protein (*ebpS*) in *Staphylococcus aureus*.
J Biol Chem. 271(26): 15803-15809.

115. Patti JM, Jonsson H, Guss B, Switalski LM, Wiberg K, Lindberg M, Höök M (1992)
Molecular characterization and expression of a gene encoding a *Staphylococcus aureus* collagen adhesin.
J Biol Chem. 267(7): 4766-4772.

116. Paulsson M, Liang OD, Ascencio F, Wadström T (1992)
Vitronectin-binding surface proteins of *Staphylococcus aureus*.
Zentralbl Bakteriol. 277(1): 54-64.

117. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF (2012)
Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective?
Antimicrob Agents Chemother. 56(5): 2386-2391.

118. Périchon B, Courvalin P (2009)
VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Antimicrob Agents Chemother. 53(11): 4580-4587.

119. Perka C, Haas N (2011)
Periprothetische Infektion.
Chirurg. 82(3): 218-226.

120. Phakade RS, Nataraj G, Kuyare SS, Khopkar US, Mehta PR (2012)
Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in community acquired skin and soft tissue infections? Experience from a tertiary care centre in Mumbai.
J Postgrad Med. 58(1): 3-7.

121. Place RB, Hiestand D, Gallmann HR, Teuber M (2003)
Staphylococcus equorum subsp. *linens*, subsp. nov., a starter culture component for surface ripened semi-hard cheeses.
Syst Appl Microbiol. 26(1): 30-37.

122. Probst AJ, Hertel C, Richter L, Wassill L, Ludwig W, Hammes WP (1998)
Staphylococcus condimenti sp. nov., from soy sauce mash, and *Staphylococcus carnosus* (Schleifer and Fischer 1982) subsp. *utilis* subsp. nov.
Int J Syst Bacteriol. 48 (Pt 3): 651-658.

123. Reipert A, Ehlert K, Kast T, Bierbaum G (2003)
Morphological and genetic differences in two isogenic *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibilities to vancomycin.
Antimicrob Agents Chemother. 47(2): 568-576.

124. Richter SS, Satola SW, Crispell EK, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Costello AJ, Diekema DJ, Doern GV (2011)
Detection of *Staphylococcus aureus* isolates with heterogeneous intermediate-level resistance to vancomycin in the United States.
J Clin Microbiol. 49(12): 4203-4207.

125. Rodloff A, Bauer T, Ewig S, Kujath P, Müller E (2008)
Sensibel, intermediär und resistent – Wirkintensität von Antibiotika.
Dtsch Arztebl. 105(39): 657-662.

126. Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, Frommelt L, Burdelski C, Wurster S, Scherpe S, Davies AP, Harris LG, Horstkotte MA, Knobloch JK, Ragunath C, Kaplan JB, Mack D (2007)
Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections.
Biomaterials. 28: 1711-1720.

127. Rupp ME, Ulphani JS, Fey PD, Bartscht K, Mack D (1999):
Characterization of the importance of polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model.
Infect Immun. 67(5): 2627-2632.

128. Rupp ME, Fey PD, Heilmann C, Götz F (2001)
Characterization of the importance of *Staphylococcus epidermidis* autolysin and polysaccharide intercellular adhesin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model.
J Infect Dis. 183(7): 1038-1042.

129. Saegeman V, Lismont D, Verduyckt B, Ectors N, Stuyck J, Verhaegen J (2007)
Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci on tissue allografts and isolates from orthopedic patients.
J Orthop Res. 25(4): 501-507.

130. Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, DeGirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q (2001)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of susceptibility testing methods and analysis of *mecA*-positive susceptible strains.
J Clin Microbiol. 39(11): 3946-3951.

131. Schierholz JM, Morsczeck C, Brenner N, König DP, Yücel N, Korenkov M, Neugebauer E,·Rump AFE,·Waalenkamp G, Beuth, Pulverer, Arens S (2004)
Besonderheiten der implantatassoziierten Infektion in der orthopädischen Chirurgie. Von der Pathophysiologie zu maßgeschneiderten Präventionsstrategien.
Orthopäde. 33(4): 397-404.

132. Schneider CM, Serr A (2010)
Klassifizierung und Nachweis multiresistenter Erreger:
Ophthalmologe. 107(4): 306-312.

133. Seifert J, Apostel S, Frank M, Stengel D, Ekkernkamp A (2010)
Grenzen klinischer Behandlungspfade. Die implantatassoziierten Infektionen.
Orthopäde. 39(8): 777-784.

134. Shams WE, Rapp RP (2004)
Methicillin-resistant staphylococcal infections: an important consideration for orthopedic surgeons.
Orthopedics. 27(6): 565-568.

135. Shouval DS, Samra Z, Shalit I, Livni G, Bilavsky E, Ofir O, Gadba R, Amir J (2011)
Inducible clindamycin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients.
Isr Med Assoc J. 13(10): 605-608.

136. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW (2005)
Prosthetic joint infections.
Infect Dis Clin North Am. 19(4): 885-914.

137. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J (2003)
Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro.
Clin Infect Dis. 37(9): 1257-1260.

138. Sousa R, Pereira A, Massada M, da Silva MV, Lemos R, Costa e Castro J (2010)
Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections.
Acta Orthop Belg. 76(2): 254-259.

139. Spink WW, Ferris V (1945)
Quantitaive action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strains of staphylococci.
Science. 102(2644): 221-223.

140. Srinivasan A, Dick JD, Perl TM (2002)
Vancomycin resistance in staphylococci.
Clin Microbiol Rev. 15(3): 430-438.

141. Stewart GT, Holt RJ (1963)
Evolution of natural resistance to the newer penicillins.
Br Med J. 1(5326): 308-311.

142. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW (2002)
Biofilms as complex differentiated communities.
Annu Rev Microbiol. 56: 187-209.

143. Stoodley P, Ehrlich GD, Sedghizadeh PP, Hall-Stoodley L, Baratz ME, Altman DT, Sotereanos NG, Costerton JW, Demeo P (2011)
Orthopaedic biofilm infections.
Curr Orthop Pract. 22(6): 558-563.

144. Széll M, Hofmann S, Pietsch M,·Gerhart E, Wenisch C (2006)
Perioperative antibiotische Prophylaxe. Einsatz in der Orthopädie.
Orthopäde. 35(7): 805-814.

145. Takahashi T, Satoh I, Kikuchi N (1999)
Phylogenetic relationships of 38 taxa of the genus *Staphylococcus* based on 16S rRNA gene sequence analysis.
Int J Syst Bacteriol. 49(Pt 2): 725-728.

146. Thakker M, Park JS, Carey V, Lee JC (1998)
Staphylococcus aureus serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model.
Infect Immun. 66(11): 5183-5189.

147. Trampuz A, Zimmerli W (2005)
Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment.
Swiss Med Wkly. 135(17-18): 243-251.

148. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, Moellering RC, Ferraro MJ (2001)
Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*.
Lancet. 358(9277): 207-208.

149. Udo EE, Al-Mufti S, Albert MJ (2009)
The prevalence of antimicrobial resistance and carriage of virulence genes in *Staphylococcus aureus* isolated from food handlers in Kuwait City restaurants.
BMC Res Notes. 2: 108.

150. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB (1993)
Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia.
J Hosp Infect. 25(2): 97-108.

151. Vadyvaloo V, Otto M (2005)
Molecular genetics of *Staphylococcus epidermidis* biofilms on indwelling medical devices.
Int J Artif Organs. 28(11): 1069-1078.

152. Van Griethuysen A, Van ’t Veen A, Buiting A, Walsh T, Kluytmans J (2003)
High percentage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to glycopeptides in The Netherlands.
J Clin Microbiol. 41(6): 2487-2491.

153. Velasco D, del Mar Tomas M, Cartelle M, Beceiro A, Perez A, Molina F, Moure R, Villanueva R, Bou G (2005)
Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*.
J Antimicrob Chemother. 55(3): 379-382.

154. von Eiff C, Jansen B, Kohnen W, Becker K (2005)
Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis.
Drugs. 65(2): 179-214.

155. Vuong C, Gerke C, Somerville GA, Fischer ER, Otto M (2003)
Quorum-sensing control of biofilm factors in *Staphylococcus epidermidis*.
J Infect Dis. 188(5): 706-718.

156. Walsh EJ, O'Brien LM, Liang X, Hook M, Foster TJ (2004)
Clumping factor B, a fibrinogen-binding MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) adhesin of *Staphylococcus aureus*, also binds to the tail region of type I cytokeratin 10.
J Biol Chem. 279(49): 50691-50699.

157. Widmer AF (2001)
New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants.
Clin Infect Dis. 33(Suppl 2): S94-S106.

158. Wiedemann B (2007)
Antibiotikaanwendung und Resistenzentwicklung.
Krankenhaushygiene up2date; 2(1): 21-36.

159. Witte W, Strommenger B, Klare I,·Werner G (2004)
Bakterielle Erreger von Krankenhausinfektionen mit besonderen Resistenzen und Multiresistenzen. Teil I: Diagnostik und Typisierung.
Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 47(4): 352-362.

160. Wodtke J, Klüber D, Frommelt L, Löhr JF (2005)
Die infizierte Gelenkendoprothese.
Trauma Berufskrankh 7(Suppl 1): S134-S138.

161. Wodtke J, Löhr JF (2008)
Das infizierte Implantat.
Orthopäde. 37(3): 257-269

162. Woods CR (2009)
Macrolide-inducible resistance to clindamycin and the D-test.
Pediatr Infect Dis J. 28(12): 1115-1118.

163. Yamazumi T, Marshall SA, Wilke WW, Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN (2001)
Comparison of the Vitek Gram-Positive Susceptibility 106 card and the MRSA-screen latex agglutination test for determining oxacillin resistance in clinical bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*.
J Clin Microbiol. 39(1): 53-56.

164. Younger JJ, Christensen GD, Bartley DL, Simmons JC, Barrett FF (1987)
Coagulase-negative staphylococci isolated from cerebrospinal fluid shunts: importance of slime production, species identification, and shunt removal to clinical outcome.
J Infect Dis. 156(4): 548-554.

165. Ziebuhr W, Heilmann C, Götz F, Meyer P, Wilms K, Straube E, Hacker J (1997)
Detection of the intercellular adhesion gene cluster (*ica*) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates.
Infect Immun. 65(3): 890-896.

166. Ziesing S, Fille M (2012):
Resistenz.
In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF (Hrsg.), 7. Aufl.
Berlin, Springer, S. 699-701.

167. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA (1984)
Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect.
J Clin Invest. 73(4): 1191-1200.

168. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004)
Prosthetic-joint infections.
N Engl J Med. 351(16): 1645-1654.

8 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Aepfelbacher bedanke ich mich für die mir zur Verfügung gestellten Räumlichkeiten und Geräte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Holger Rohde. Er stand mir während der gesamten Doktorarbeit mit Rat und Tat zur Seite und war eine sehr große Hilfe bei der Beantwortung meiner ständigen Fragen, bei der Ausarbeitung neuer Ideen, beim Durchführen der Experimente und beim Verfassen der Dissertationsschrift. Vielen, vielen Dank dafür. Seine Freude an der wissenschaftlichen Arbeit, an der Forschung und an der Betreuung seiner Doktoranden kann nur als vorbildlich bezeicht werden.

Herrn Dr. med. Nicolaus Siemssen und Herrn Dr. med. Lars Frommelt danke ich für die Idee zu dieser Doktorarbeit und für die zu Verfügung gestellten Staphylokokkenisolate, sowie das stets offene Ohr bei Fragen zur Thematik.

Ferner bedanke ich mich bei der Stiftung Endoprothetik (ehemals ENDO-Stiftung) für die finanzielle Unterstützung, mit deren Hilfe die Materialien dieser Arbeit zur Verfügung gestellt werden konnten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Afsoon und meinem Sohn Julius, die immer für mich da waren und mich großzügig in allen Dingen unterstützt, motiviert und immer an mich geglaubt haben.

Ebenso danke ich meinen Eltern Dr. med. Holger Thieme und Jutta Thieme, die mich immer gefördert und an mich geglaubt haben. Ohne die Hilfe, Aufmunterung und Motivation von ihnen wäre diese Arbeit nicht so geworden, wie sie ist.

9 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, 28.04.2014 Olaf Thieme

11 Anhang

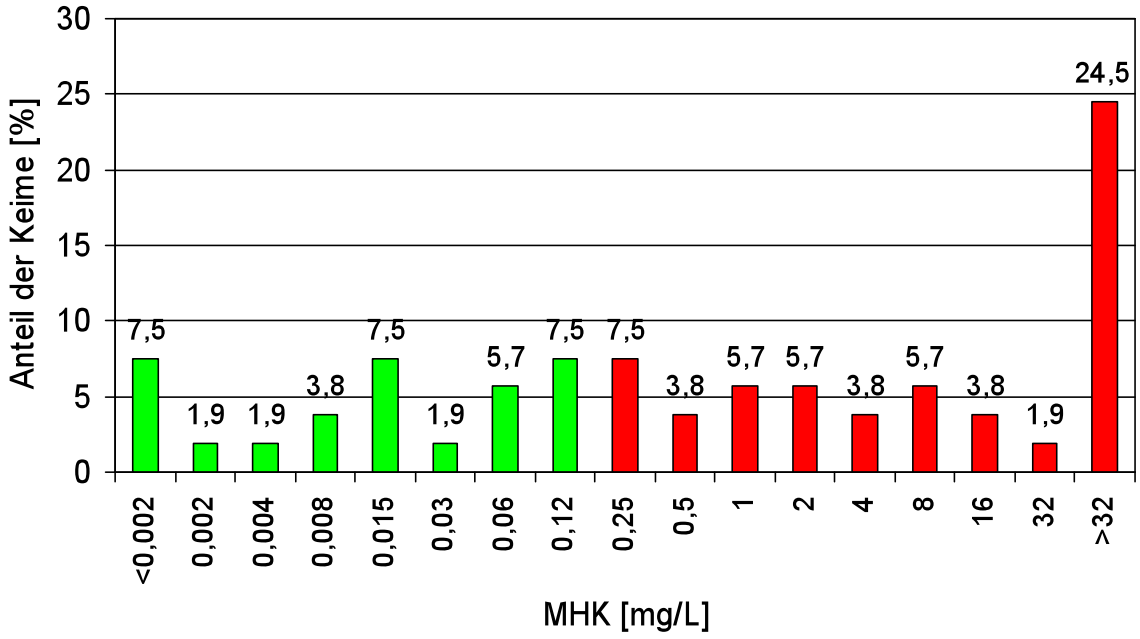

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Penicillin (n=53)

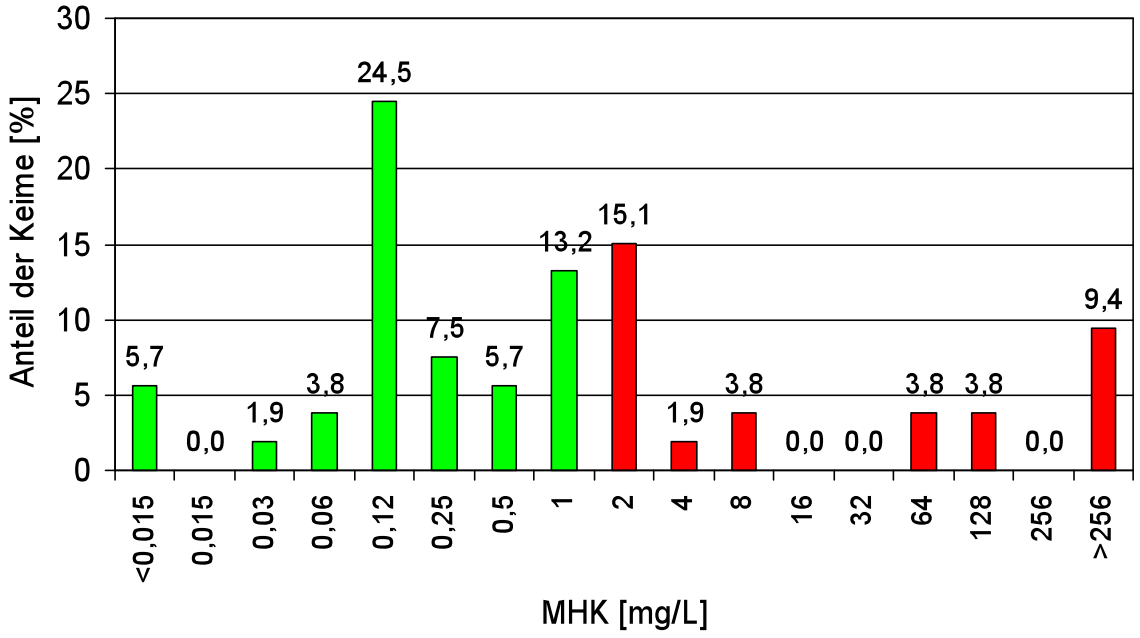

Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Oxacillin (n=53)

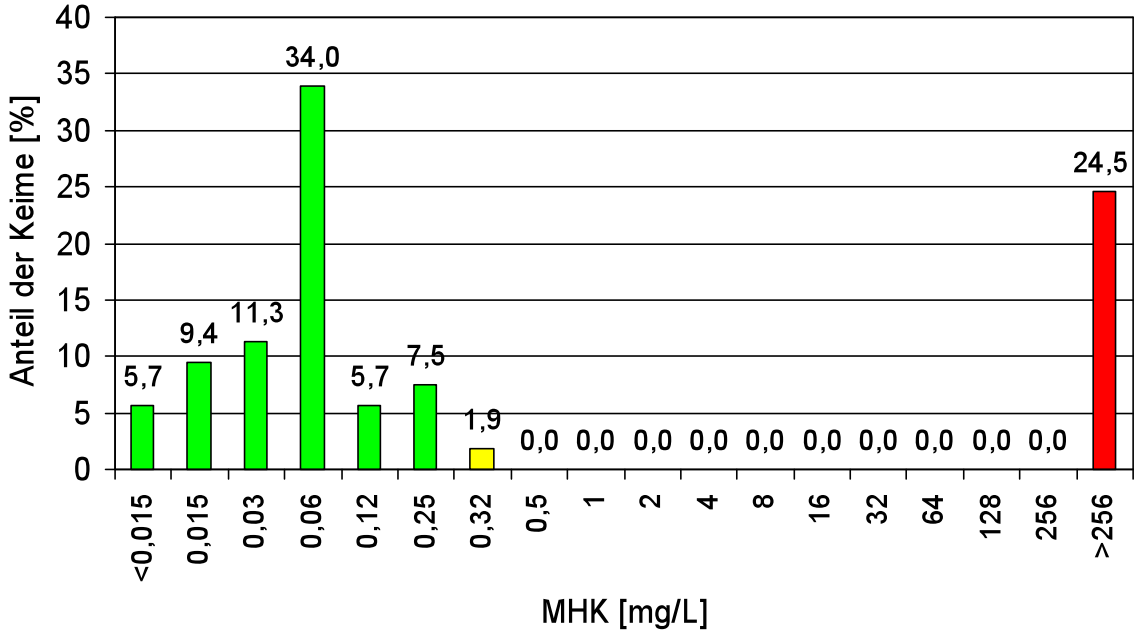

Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Clindamycin (n=53)

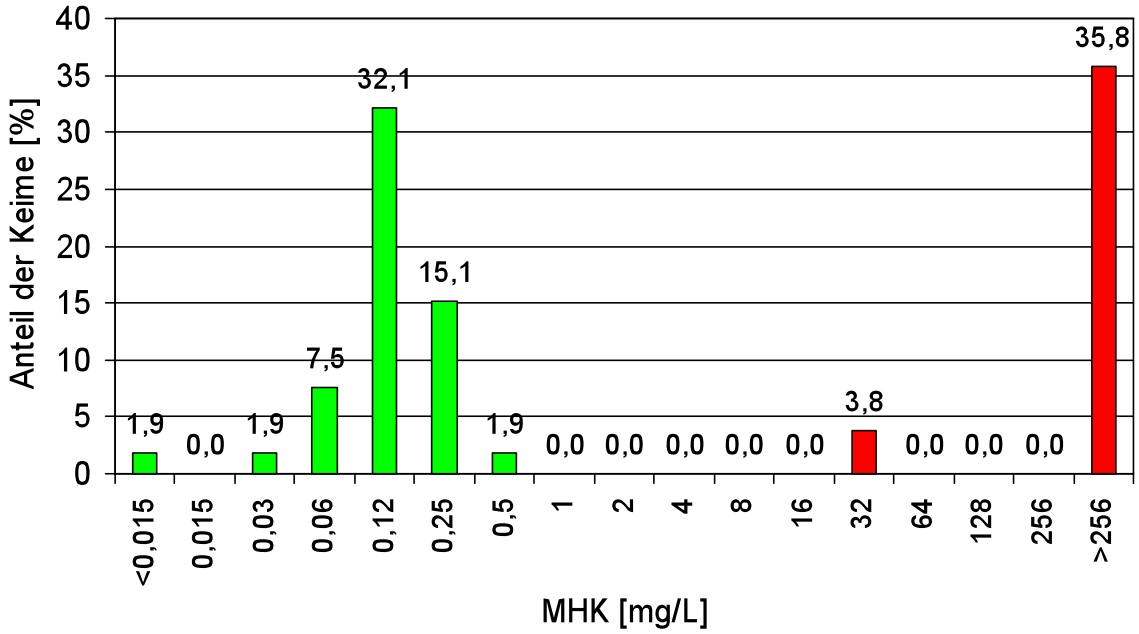

Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. epidermidis* gegen Erythromycin (n=53)

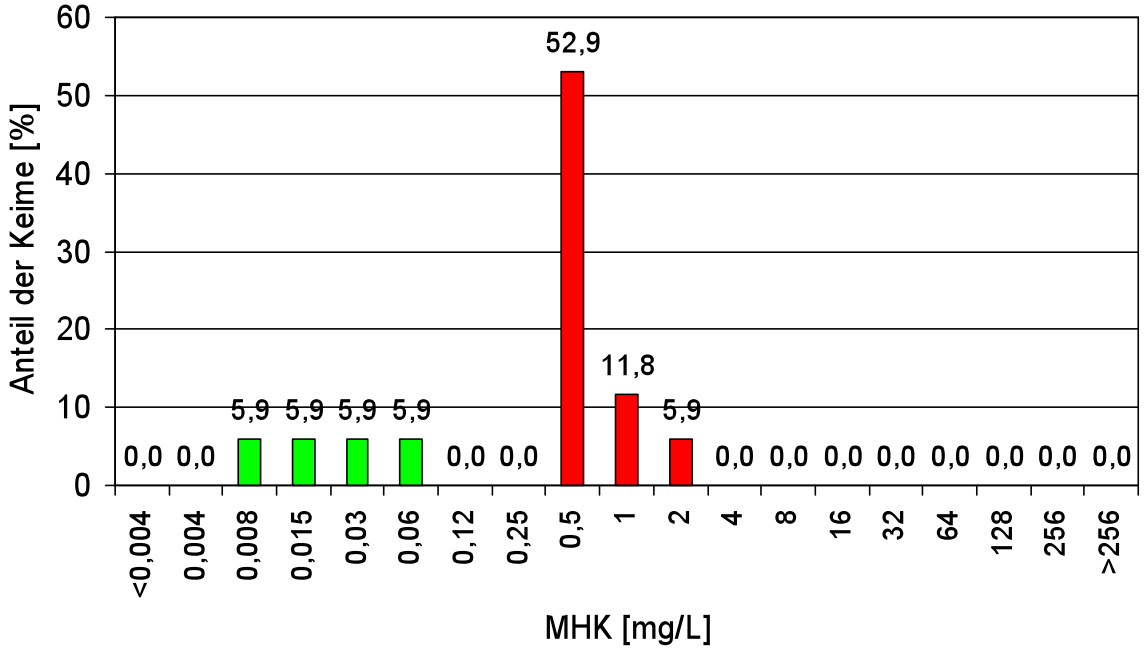

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von S. aureus gegen Penicillin (n=17). Die Zahlen über den Balken geben den Anteil der Isolate an, die eine bestimmte MHK aufweisen.

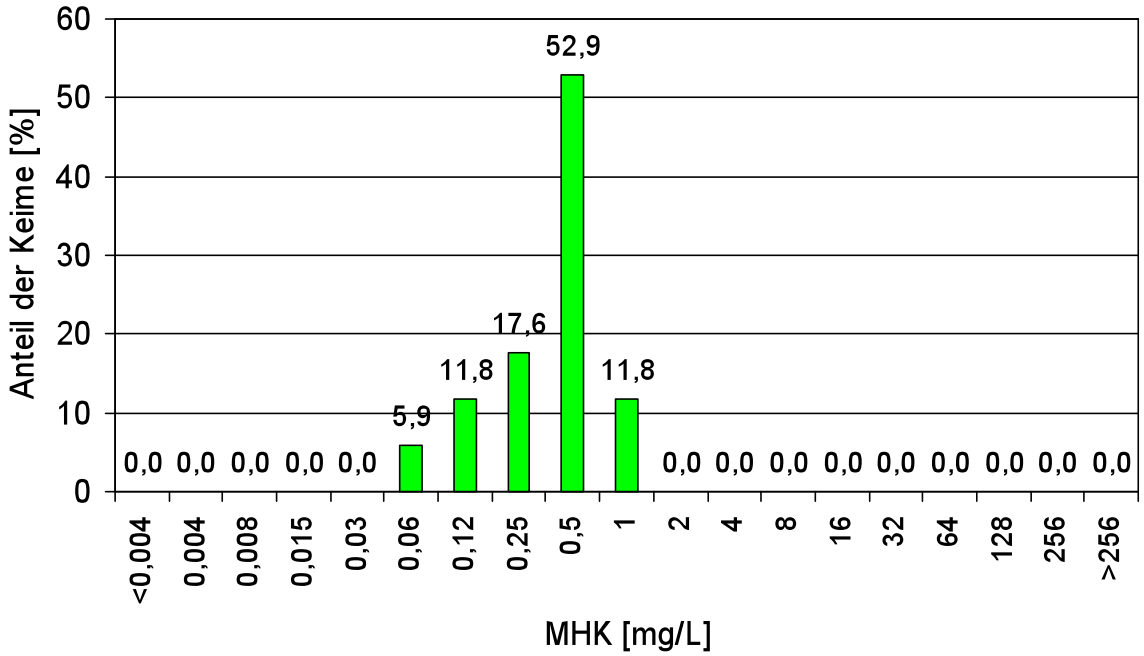

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Oxacillin (n=17)

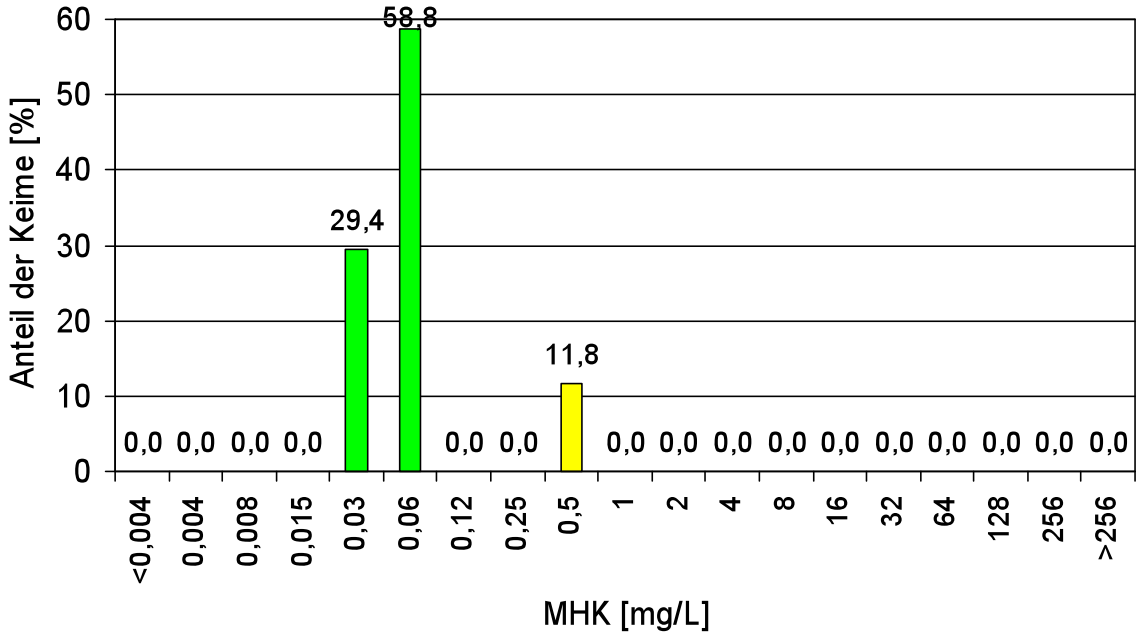

Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Clindamycin (n=17)

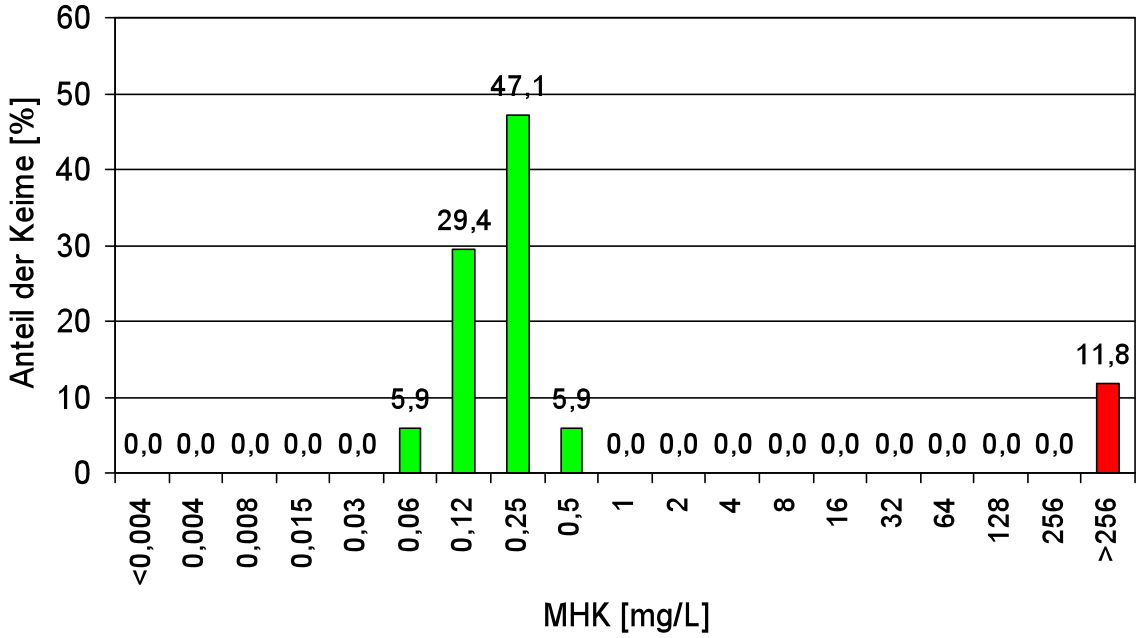

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Empfindlichkeit von *S. aureus* gegen Erythromycin (n=17)