

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

**Mikrobiologische Untersuchungen eines dermatologischen, geriatrischen Patientenkollektivs – eine Krankenhaus-basierte, retrospektive Studie**

Judith Viktoria Lammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. WenChieh Chen
2. Prof. Dr. Tilo Biedermann

Die Dissertation wurde am 03.04.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern

## I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv .....	25
Abbildung 2: Verteilung der Altersgruppen .....	25
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientenkollektiv (w= weiblich, m=männlich) .....	26
Abbildung 4: Altersverteilung der männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten.....	26
Abbildung 5: Anteil der Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin- resistenten (MRSA) <i>Staphylococcus aureus</i> im Gesamtkollektiv	27
Abbildung 6: Verteilung der Methicillin-sensiblen,(MSSA), Methicillin- resistenten (MRSA)- und multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) <i>Staphylococcus aureus</i> in den verschiedenen Altersgruppen .....	28
Abbildung 7: Verteilung der Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin- resistenten (MRSA) <i>Staphylococcus aureus</i> nach dem Geschlecht .....	30
Abbildung 8: Verteilung der multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) <i>Staphylococcus aureus</i> nach dem Geschlecht.....	30
Abbildung 9: Verteilung des mittleren Alters in den verschiedenen Diagnosen .....	34

## II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem <i>Staphylococcus aureus</i> -positivem Abstrich ab einem Lebensalter von 60 Jahren .....	24
Tabelle 2: Prävalenz der Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resistenten (MRSA) und multiresistenten Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> (mr-MSSA) in den Altersgruppen sowie statistische Altersabhängigkeiten (p-Werte) .....	29
Tabelle 3: Verteilung der Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resistenten (MRSA) und multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) <i>Staphylococcus aureus</i> nach dem Geschlecht und statistische Geschlechtsabhängigkeiten.....	31
Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung bestimmter Diagnosen nach Auswertung der Krankenakten .....	32
Tabelle 5: Verteilung des mittleren Alters in den verschiedenen Diagnosen	33
Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Diagnosen .....	34
Tabelle 7: Verteilung der Diagnosen, der Prävalenz multiresistenter Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i> (mr-MSSA) und der statistischen Assoziation zwischen den potentiellen Risikofaktoren und einer Trägerschaft (p-Werte) .....	36
Tabelle 8: Verteilung Diagnosen, der Prävalenz Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) und der statistischen Assoziation zwischen den potentiellen Risikofaktoren und einer Trägerschaft (p-Werte).....	37
Tabelle 9: Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für Risikofaktoren für multiresistente Methicillin-sensible (mr-MSSA) und Methicillin-resistente (MRSA) <i>Staphylococcus aureus</i> .....	38
Tabelle 10: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate im Gesamtkollektiv.....	41

Tabelle 11: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate im Gesamtkollektiv.....	42
Tabelle 12: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate der Patienten mit einem Ulkus ...	43
Tabelle 13: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate der Patienten mit einem Ulkus ...	44
Tabelle 14: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-sensiblen <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate der Patienten mit atopischem Ekzem.....	45
Tabelle 15: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> -Isolate der Patienten mit atopischem Ekzem.....	46

## III Abkürzungsverzeichnis

AIM 2.....*absent in melanoma 2*

CCL..... CC-Chemokin-Ligand

CD80..... *Cluster of differentiation 80*

COPD ..... *chronic obstructive pulmonary disease*

CTLA4.....*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*

DNA.....*deoxyribonucleic acid*

DNase ..... Desoxyribonuklease

dsDNA.....Doppelstrang-DNA

EARS-Net ... *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

*E. coli* ..... *Escherichia coli*

ESBL..... *Extended-Spectrum-Betalaktamasen*

EUCAST ..... *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

GISA.....*glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*

HALT.....*Healthcare-associated infections in long-term care facilities*

ICAM-1..... *intercellular adhesion molecule 1*

ICOS.....*Inducible T-cell Co-Stimulator*

IFN.....Interferon

IgE ..... Immunglobulin E

KC.....	<i>Keratinocyte chemoattractant</i>
KI .....	Konfidenzintervall
MCP-1.....	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MHK.....	minimale Hemmkonzentration
MIP-2.....	<i>Macrophage inflammatory protein 2</i>
mr-MSSA....	multiresistenter Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA.....	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA .....	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NETs.....	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
OR .....	<i>Odds Ratio</i>
ORSA.....	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PAMPs .....	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PBP 2a.....	<i>Penicillin binding protein 2a</i>
PCR .....	<i>Polymerase chain reaction</i>
PEG .....	perkutane endoskopische Gastrostomie
PRRs .....	<i>pattern recognition receptor</i>
RIG-I.....	<i>retinoic acid inducible gene I</i>
<i>S. aureus</i> ....	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCCmec .....	<i>Staphylococcus cassette chromosome mec</i>
TLR.....	<i>toll-like-receptor</i>

TNF $\alpha$ ..... Tumornekrosefaktor- $\alpha$

TSST-1 ..... *Toxic-shock-syndrome-Toxin 1*

VRE ..... Vancomycin-resistenter *Enterococcus*

VISA..... *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*

VRSA ..... Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus*

WHO.....*World Health Organization*



## IV Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis .....	II
II	Tabellenverzeichnis.....	III
III	Abkürzungsverzeichnis .....	V
IV	Inhaltsverzeichnis .....	VIII
1	Einleitung.....	1
1.1	Demographische Entwicklung.....	1
1.2	Immunoseneszenz und Infektionen im Alter.....	2
1.3	Problem der Antibiotikaresistenz.....	6
1.4	Definition Kolonisation, Infektion, Kontamination, Keimträger ...	7
1.5	<b><i>Staphylococcus aureus</i> als zentraler Infektionserreger .....</b>	<b>8</b>
1.5.1	Mikrobiologische und epidemiologische Eigenschaften von <i>Staphylococcus aureus</i> .....	8
1.5.2	<i>Staphylococcus aureus</i> in der Dermatologie.....	10
1.5.3	Antibiotikaempfindlichkeit von <i>Staphylococcus aureus</i> .....	11
1.6	<b>Screening auf Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> ....</b>	<b>14</b>
1.6.1	Maßnahmen zur Erkennung von Trägern Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> .....	14
1.6.2	Risikofaktoren für das Vorkommen Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> .....	16
2	Fragestellung.....	18

---

<b>3</b>	<b>Material und Methode .....</b>	<b>20</b>
3.1	<b>Einschlusskriterien und Einteilung der <i>Staphylococcus aureus</i>- Isolate .....</b>	<b>20</b>
3.2	<b>Auswertung der Antibiogramme .....</b>	<b>20</b>
3.3	<b>Analyse potentieller Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Methicillin-sensibler und Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>.....</b>	<b>21</b>
3.4	<b>Statistische Methodik .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
4.1	<b>Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientenkollektiv .....</b>	<b>24</b>
4.2	<b>Verteilung der Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> im Patientenkollektiv .....</b>	<b>27</b>
4.3	<b>Häufigkeit und Verteilung der untersuchten Diagnosen.....</b>	<b>31</b>
4.4	<b>Analyse verschiedener Risikofaktoren .....</b>	<b>35</b>
4.5	<b>Diabetes als Risikofaktor für gramnegative Keime .....</b>	<b>38</b>
4.6	<b>Resistenzprofile von Methicillin-sensiblen und Methicillin- resistenten <i>Staphylococcus aureus</i>.....</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
5.1	<b>Antibiotikaresistenzen von <i>Staphylococcus aureus</i> beim älteren Menschen.....</b>	<b>47</b>
5.2	<b>Definition multiresistenter Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>.....</b>	<b>55</b>

<b>5.4 Prävalenz resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> beim älteren Menschen.....</b>	<b>58</b>
<b>5.5 Potentielle Risikofaktoren beim älteren Menschen .....</b>	<b>61</b>
5.5.1 Altern .....	61
5.5.2 Diabetes mellitus Typ II .....	64
5.5.3 Ulkus .....	71
5.5.4 Atopisches Ekzem.....	75
<b>6 Allgemeine Limitationen.....</b>	<b>83</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>9 Anhang.....</b>	<b>116</b>
<b>10 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>122</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>123</b>
<b>12 Danksagung.....</b>	<b>125</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Demographische Entwicklung

Durch die Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung und den Rückgang der Geburtenrate erlebt die Weltbevölkerung einen demographischen Wandel. Die Entwicklung der letzten 100 Jahre zeigt eine Verdopplung der Lebenszeit, die in erster Linie auf den medizinischen und sozialen Fortschritt zurückzuführen ist (Statistisches Bundesamt 2015). Ein langes Leben wird immer mehr zur Realität und das Alter zwischen 80 und 100 Jahren in den Industrienationen von der Ausnahme zur Regel. Während die Bevölkerung in den Industrienationen bereits ein relativ hohes Alter erreicht, vollziehen sich jetzt auch in den Entwicklungsländern Umbrüche mit hoher Geschwindigkeit (Müller und Kuhlmeier 2008). Der WHO (*World Health Organization*) zufolge werden weltweit bis 2050 zirka 2000 Millionen Menschen über 60 Jahre alt sein, davon 400 Millionen über 80. Achtzig Prozent dieser über 60-jährigen werden in Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen leben. In Europa wird man mehr als dreißig Prozent über 60-jährige zählen (Beard, Officer et al. 2016).

Für Deutschland prophezeit eine Analyse des Statistischen Bundesamtes ein starkes Wachstum der Bevölkerungsgruppe über 65 Jahre. Laut einer Vorausberechnung wird bis 2060 die Anzahl der Menschen älter als 65 Jahre bis zu 23 Millionen betragen. Während 2013 jeder fünfte und damit 21% zu dieser Altersgruppe gehörte, wird man 2060 bereits jeden dritten, also 33%, dazu zählen können. Besonders deutlich schlägt sich die demographische Alterung in den Zahlen der Hochbetagten nieder. 2013 lebten 4,4 Millionen über 80-Jährige in Deutschland. 2060 werden es ca. 9 Millionen sein. Ihr Anteil an der Gesamtbevölkerung wird sich damit im Vergleich zu heute mehr als verdoppeln (Statistisches Bundesamt 2015).

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung wächst die Anzahl alter Menschen mit hohem Morbiditätsrisiko (Walter, Schneider et al. 2006, Schafer, Hansen et al. 2012, Weston, Gilkes et al. 2016). Sämtliche Organfunktionen unterliegen einem kontinuierlichen Alterungsprozess, der zu einer Abnahme der Organreserve führt. Immer häufiger trifft man auf ein Nebeneinander von behandelbaren Krankheiten, chronischen Einschränkungen und unaufhaltsamen Rückbildungsprozessen. Deshalb stellt die medizinische Versorgung der geriatrischen Patienten ein zunehmend wichtiges Thema dar (Bilgili, Karadag et al. 2012, Thapa, Jha et al. 2012).

### **1.2 Immunoseneszenz und Infektionen im Alter**

Auch wenn Altern ein physiologischer Prozess ist, geht es mit einer erhöhten Inzidenz verschiedener Krankheiten einher. Dazu gehören auch Infektionen (Fulop, Kotb et al. 2010, Poland, Ovsyannikova et al. 2014, Elewa, Abdallah et al. 2015). So beeinflussen neben disponierenden Grunderkrankungen oder Medikamenten anatomisch-physiologische Veränderungen die erhöhte Infektionsneigung (Füssle und Sziegoleit 2004, Ruscher, Schaumann et al. 2012). Der Alterungsprozess ist mit einer Schwächung des Immunsystems verbunden, die sowohl die unspezifische (z. B. eine verminderte Speichelsekretion oder ein Anstieg des pH-Wertes der Magensäure) als auch die spezifische Abwehr (verminderte Antikörperproduktion und T-Zell-Proliferation) betrifft (Castle 2000).

Immunoseneszenz spielt wohlmöglich eine Schlüsselrolle in der altersassoziierten Abnahme sämtlicher Organfunktionen (Beirne, Delahay et al. 2014). Altern führt zu einer Dysregulation zahlreicher Komponenten des Immunsystems, was in der erhöhten Infektionsneigung resultiert (Metcalf, Cubas et al. 2015). Dieser Prozess umfasst Veränderungen der angeborenen und der erworbenen Immunabwehr. So zeigen veröffentlichte Daten über altersassoziierte Veränderungen der erworbenen Immunabwehr eine schrittweise Ab-

nahme der Zellen des erworbenen Immunsystems wie der T- und B-Zellen (Weng 2006, van der Geest, Abdulahad et al. 2014). Auch findet man neben einem Shift von naiven T-Zellen zu Gedächtnis-T-Zellen, einer verringerten T-Zellantwort auf *in vitro*-Stimulation und einer oligoklonalen Expansion von B- und T-Zellen eine reduzierte Keimzentrumsreaktion auf verschiedene Antigene (Nikolich-Zugich 2008, Mullen, Chamberlain et al. 2015, van der Geest, Abdulahad et al. 2015). Ferner hat Altern einen Einfluss auf multiple co-stimulatorische und inhibitorische Moleküle und ihrer Liganden auf T- und B-Zellen sowie Antigen-präsentierenden Zellen. Dies umfasst unter anderem sowohl die CD80-Expression auf Monozyten als auch die ICOS und CTLA-4-Expression auf T-Zellen (Leng, Bentwich et al. 2002, van Duin, Allore et al. 2007, Canaday, Parker et al. 2013).

Es kommt ebenfalls zu einer altersbedingten Abnahme der Zellen des angeborenen Immunsystems (Monozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen), einer verminderten Rekrutierung dieser Zellen an den jeweiligen Infektionsorten und zu einer verringerten Phagozytose durch Monozyten und Makrophagen (Gomez, Boehmer et al. 2005). Im angeborenen Immunsystem dienen sogenannte PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) der Erkennung von Bakterien, Parasiten, Pilzen und Viren (Takeuchi und Akira 2010). Die Immunantwort wird über verschiedene Rezeptoren, den sogenannten PRRs (*pattern recognition receptor*) vermittelt. Damit sind PRRs wesentliche Bestandteile des angeborenen Immunsystems und entscheidend für die Infektabwehr des Organismus (Mullen, Chamberlain et al. 2015). Da ältere Menschen eine höhere Morbidität und Mortalität aufgrund einer höheren Infektionsgefahr aufweisen, geht man davon aus, dass altersbedingte Veränderungen des angeborenen Immunsystems unter anderem unzureichenden Immunantworten zugrunde liegen (Gavazzi und Krause 2002, Goldstein 2012). So berichten Studien über veränderte TLR-Signale von Monozyten und von dendritischen Zellen im fortgeschrittenen Alter (Panda, Qian et al. 2010, Metcalf, Cubas et al. 2015). Metcalf, Cubas et al. (2015)

zeigten, dass bei über 65-Jährigen eine verzögerte und veränderte Immunantwort auf die Stimulation mit TLR4, TLR7/8 und RIG-I-Agonisten im Vergleich zu unter 40-Jährigen stattfindet. Die verzögerte Immunantwort resultierte in einer verringerten Produktion proinflammatorischer und antiviraler Zytokine und Chemokine wie TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , CCL2 und CCL7. Es findet sich auch eine altersbedingte verringerte Expression und Aktivierung des DNA-Sensors AIM 2. Die resultiert in einer verringerten Freisetzung von Zytokinen als Antwort auf freie dsDNA zum Beispiel von Viren und Bakterien. Das kann erklären, weshalb ältere Menschen öfter von bakteriellen und viralen Infekten betroffen sind (Tan, Wistuba-Hamprecht et al. 2016).

Neutrophile Granulozyten spielen für die Dynamik der inflammatorischen Phase der Wundheilung, der Makrophagenrekrutierung, der Bakterien-Clearance und des Wundverschlusses eine wichtige Rolle. Auch hier zeigen sich altersassoziierte Defizite (Brubaker, Rendon et al. 2013). Die Reparatur kutaner Wunden ist ein komplexer Prozess, der durch Infiltration von Immunzellen, Entzündung, Proliferation von Fibroblasten und Keratinozyten, Angiogenese und Remodelling der extrazellulären Matrix gekennzeichnet ist (Radek, Baer et al. 2008, Roy, Khanna et al. 2008, Kim, Curry et al. 2009, Daley, Brancato et al. 2010, Brubaker, Schneider et al. 2011). Im Zusammenhang mit der Immundysfunktion weisen ältere Patienten Wundheilungsstörungen mit erhöhten Raten an Wunddehiszenzen und chronischen Wunden auf. Nicht-heilende Wunden in dieser Patientenpopulation sind mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende Infektionen verbunden. In einem Mausmodell zeigten Brubaker, Rendon et al. (2013), dass Altern mit einer erhöhten bakteriellen Besiedlung sowie einer verzögerten Wundheilung als Folge einer verminderten Rekrutierung von Zellen des angeborenen Immunsystems einhergeht. Trotz hoher Level an KC, MIP-2 und MCP-1 Chemokinen kam es bei den älteren Mäusen zu einer verminderten Migrationsantwort von Neutrophilen und Makrophagen zum Infektionsherd im Vergleich zu den jüngeren. Zudem zeigte die Studie eine altersassoziierte Abnahme der Hochre-

gulation des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 in den Endothelzellen, was zu einer Beeinträchtigung der Adhäsion und Diapedese von Neutrophilen führt. Patienten mit einer reduzierten Anzahl oder Funktion neutrophiler Granulozyten weisen ein erhöhtes Risiko besonders für Infektionen mit katalasepositiven Bakterien wie *S. aureus* auf (Harrison 2009, Lanoix, Pluquet et al. 2011). Im Alter besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko für invasive *S. aureus*-Erkrankungen nach Haut- und Weichteilinfektionen (Tseng, Kyme et al. 2012). Um die Ausbreitung von Pathogenen einzudämmen, bilden neutrophile Granulozyten sogenannte NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), welche DNA, Histone, Enzymgranula und antimikrobielle Komponenten enthalten (Brinkmann, Reichard et al. 2004, Clark, Ma et al. 2007, Ermert, Urban et al. 2009). NETs binden Mikroorganismen und fördern die Phagozytose der Mikroben (Wartha, Beiter et al. 2007). Tseng, Kyme et al. (2012) untersuchten im Mausmodell den Einfluss des Alters auf die angeborene Immunantwort bei einer MRSA-Hautinfektion. Insgesamt entwickelten die älteren Mäuse mehr invasive MRSA-Infektionen als die jüngeren. Neben einer verminderten Chemokinsekretion und Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten führte man die zunehmende systemische Ausbreitung der Bakterien auf eine verminderte und fehlerhafte Ausbildung von NETs im Alter zurück.

Infektionen zählen zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in der geriatrischen Bevölkerung (Hepper, Sieber et al. 2013, Liang 2016). An erster Stelle stehen Harnwegsinfekte, gefolgt von respiratorischen Infekten sowie Haut-, Weichteil- und Wundinfektionen. Seltener sind die bakterielle Endokarditis und Meningitis (Nau, Djukic et al. 2015). In den vergangenen Jahren kam es zu einem starken Anstieg der potenziell lebensbedrohlichen, durch *Clostridium difficile* verursachten intestinalen Infektionen. Alte Menschen sind besonders gefährdet: Etwa die Hälfte der Patienten mit symptomatischer *Clostridium difficile*-Infektion sind 75 Jahre und älter (Murphy, Avery et al. 2012).



In Alters- und Pflegeheimen zählt man auf 100 Patienten bis zu 10-20 Infektionen pro Monat (Tragl 2012). Neben der Erkrankungshäufigkeit steigen im Alter auch die Komplikationen und die Letalität. Die klinische Manifestation von Infektionskrankheiten zeigt hier oftmals spezifische Besonderheiten. So kann ein asymptomatischer bzw. symptomarmer Verlauf wie z. B. eine fehlende Leukozytose oder ein fehlender Fieberanstieg eine frühzeitige Diagnose und eine gezielte Therapieeinleitung erschweren (Beckett, Harbarth et al. 2015, Nau, Djukic et al. 2015). Stattdessen beobachtet man atypische Manifestationen wie Verwirrtheitszustände, allgemeine Schwäche oder Anorexie (Ruscher 2014). Auch eine Neigung zu septischen Verläufen, verminderte Funktionsreserven, vermehrte Krankenhausaufenthalte, Multimorbidität, Therapie Nebenwirkungen und eine erhöhte Anzahl multiresistenter Erreger tragen zu der schlechteren Prognose im Alter bei (Nau, Djukic et al. 2015).

### 1.3 Problem der Antibiotikaresistenz

Seit mehreren Jahrzehnten nehmen Infektionen mit multiresistenten Erregern weltweit zu. Sie sind assoziiert mit einem verzögerten Beginn einer effektiven Therapie, einer höheren Mortalität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten (Jans, Schoevaerds et al. 2013). Neben multiresistenten Keimen wie z. B. Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) oder Extended-Spectrum-Betalaktamasen-produzierenden Enterobakterien (ESBL) entwickelten sich besonders multiresistente grampositive Kokken zu einem medizinischen und wirtschaftlichen Problem (Dissemond, Schmid et al. 2004, Gruber, Heudorf et al. 2013).

Von besonderer therapeutischer Bedeutung ist die Fähigkeit von *S. aureus*, Resistenzen gegen potenziell wirksame Antibiotika zu entwickeln bzw. zu erwerben (Becker und Sunderkötter 2012). Aufgrund vielfältiger Resistenzmechanismen zählt *S. aureus* zu den Problemkeimen und ist für einen großen Anteil der Morbidität und Mortalität, insbesondere bei Krankenhausinfektionen, verantwortlich (Mempel, Kerzl et al. 2008, Becker und Sunderkötter

2012).

*S. aureus* stellt in der Dermatologie einen zentralen Infektionserreger und einen wichtigen Aggravationsfaktor chronischer Dermatosen dar (Mempel, Kerzl et al. 2008, Becker und Sunderkotter 2012). Wie bereits erwähnt, gehören Haut- und Weichteilinfektionen zu den häufigsten diagnostizierten Infektionserkrankungen im Alter. Da die Anzahl der älteren Patienten in den nächsten Jahrzehnten immer weiter ansteigen wird, werden Krankheitsprävention, Diagnose und Management von Dermatosen zunehmend wichtige Themen sein (Makrantonaki, Liakou et al. 2012, Ruscher, Schaumann et al. 2012). Neben einer Vielzahl von Toxinen und Virulenzfaktoren machen Resistenzmechanismen *S. aureus* zu einem potenziell lebensbedrohlichen Bakterium. Aufgrund der hohen Letalität bei Systeminfekten ist daher die Kenntnis der Diagnostik, Therapie und Prävention dieses Problemkeims essenziell (Mempel, Kerzl et al. 2008).

### **1.4 Definition Kolonisation, Infektion, Kontamination, Keimträger**

Folgende Definitionen stammen aus dem Fachwörterbuch für Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts:

Als mikrobielle **Kolonisation** bezeichnet man eine Besiedlung von Haut, Schleimhaut, Körperhöhlen und Hohlorganen mit verschiedenen, meist apathogenen oder fakultativ pathogenen Mikroorganismen. Hier unterscheidet man zwischen einer physiologischen mikrobiellen Besiedlung mit der Standortflora ohne Eindringen in das Gewebe und ohne pathogenes Wirken und einer pathologischen Besiedlung mit potenziellen Infektionserregern. Diese können bei bestimmten Veränderungen der natürlichen Bedingungen am Standort (z. B. Resistenzminderung, Antibiotikatherapie) selektiert werden und ihre Wirkungen entfalten. Solange klinische Symptome fehlen, ist es keine Infektion.

Als **Infektion** bezeichnet man den Vorgang des Eindringens und der Entwicklung oder Vermehrung eines infektiösen Agens in einen Organismus. Das Ausmaß der klinischen Folgen einer Infektion reicht von der völligen Inapparenz bis hin zum tödlichen Verlauf einer manifesten Erkrankung. Bei der manifesten Erkrankung ist eine Lokalinfektion von einer Allgemeininfektion zu unterscheiden.

Davon muss man die **Kontamination** abgrenzen, unter der die Anwesenheit von Infektionserregern in der unbelebten Umgebung (auf Gegenständen, Kleidung, Instrumenten, Oberflächen, in Wasser, Milch, Lebensmitteln u.a.) als Status einer mikrobiellen Verunreinigung zu verstehen ist.

**Keimträger** sind Personen ohne Krankheitszeichen, die einen Infektionserreger in oder an sich tragen. Gründe dafür können eine asymptomatische Infektion, die Inkubation oder Rekonvaleszenz einer Infektionskrankheit oder eine Kolonisation sein. Keimträger können als potenzielle Infektionsquellen eine wichtige Rolle spielen (Robert Koch-Institut 2015).

### 1.5 *Staphylococcus aureus* als zentraler Infektionserreger

#### 1.5.1 Mikrobiologische und epidemiologische Eigenschaften von *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* ist ein unbewegliches, grampositives Kugelbakterium von zirka 0,8- 1,2 µm Durchmesser, das keine Sporen bildet. Betrachtet man die Anordnung der Bakterien unter dem Lichtmikroskop, ergibt sich ein haufen- oder traubenförmiges Gebilde. Die Kolonien zeigen ein typisches Erscheinungsbild mit goldgelber bzw. porzellanweißer oder elfenbeinfarbener Pigmentierung. Bei Anzucht auf Blutagar sind sie oft von einem schmalen Hämolysenhof umgeben. Die Katalase-positiven Kokken sind bei 37 Grad Celsius auf gewöhnlichen Nährmedien gut kultivierbar. Sie sind chemoorganotroph und fakultativ anaerob (Hof und Dörries 2009). Sie zeichnen sich durch eine hohe Tenazität gegenüber Umwelteinflüssen aus und tolerieren deshalb

Austrocknung, Sonnenlicht, Hitze, pH-Veränderungen und Salzgehalt relativ gut.

*S. aureus* besitzt eine Reihe von Pathogenitätsfaktoren, die in Prozesse der Adhäsion, Aggression, Invasion, Persistenz sowie Evasion der angeborenen und erworbenen Immunabwehr involviert sind (Ruscher 2014). Dazu gehören unter anderem die Koagulase, Proteinase, die hitzebeständige DNAse, die Hyaluronidase, Hämolyse, Enterotoxine oder das TSST-1 (Hof und Dörries 2009).

Das Bakterium aus der Familie der *Micrococcaceae* besiedelt als natürlicher Bestandteil der Standortflora die Haut bei 20-50% der gesunden Bevölkerung (Ruscher 2014). Es sind vor allem der Bereich des vorderen Nasenvorhofes und des Perineums, aber auch die Schleimhäute und Hände betroffen (Williams 1963, Hübner 2004, Wos-Oxley, Plumeier et al. 2010). Von dort aus ist es leicht exogen und endogen übertragbar. Kolonisierte und infizierte Patienten sind die primäre Quelle für den Ein- und Austrag von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) oder Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) in bzw. aus Gesundheitseinrichtungen. Auch kolonisiertes Personal liefert durch die Hände als wichtigsten Übertragungsweg einen Beitrag zur Ausbreitung (Albrich und Harbarth 2008, Ruscher 2014). Staphylokokken zeichnen sich durch eine hohe Tenazität aus. Sie können damit auf unbelebten Flächen wochenlang nachweisbar sein. Daher kommt nicht nur der persönlichen, hier insbesondere der Händehygiene, sondern auch der Reinigung und Desinfektion der Kontaktflächen eine große Bedeutung zur Vermeidung der Weiterverbreitung zu (Ruscher 2014, Heudorf, Farber et al. 2015).

Die Kolonisierung bleibt meist unbemerkt und hat zunächst keinen Krankheitswert. Erst unter bestimmten Rahmenbedingungen wie zum Beispiel dem Verlust einer intakten Hautbarriere oder einem nachlassenden Immunsystem kommt seine Pathogenität zum Vorschein. Deshalb kann der Keim gerade beim älteren Patienten vom einfachen Kommensalen der Standortflora zu

einem der häufigsten Erreger von Hautinfektionen werden (Ruscher 2014). *S. aureus* ruft eine Vielzahl von Infektionen sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses hervor. Abhängig von der lokalen Abwehrlage sowie der Erregervirulenz kommt es zu lokal begrenzten Infektionen, tiefen Weichgewebeeinfektionen, Abszessen oder systemischen Verläufen mit Bakteriämie und Organmanifestationen (Becker und Sunderkotter 2012). Zum breiten Spektrum seiner klassischer Infektionskrankheiten gehören unter anderem Otitis media, Parotitis, Sinusitis, Meningitis, Pneumonie, Osteomyelitis, Endokarditis, Katheter-, PEG- und fremdkörperassoziierte Infektionen bis hin zur Sepsis. Ferner kann *S. aureus* toxinvermittelte Erkrankungen wie Lebensmittelintoxikationen, das *Toxic-Shock-Syndrome* und das *Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrome* verursachen (Ruscher 2014).

### 1.5.2 *Staphylococcus aureus* in der Dermatologie

Die Haut ist zum einen der Kolonisationsstandort von *S. aureus* und zum anderen nach Überwindung der Hautbarriere auch der Ort der primären Infektion. Darüber hinaus ist die Haut Manifestationsorgan für toxinvermittelte *S. aureus*-Syndrome. Zusammen mit *Streptococcus pyogenes* bildet er den häufigsten bakteriellen Erreger von Haut- und Weichgewebeeinfektionen (Becker und Sunderkotter 2012). Dabei können MRSA-Isolate die gleichen pyogenen Infektionen wie MSSA-Isolate verursachen (Becker und Sunderkotter 2012, Ruscher, Pfeifer et al. 2014).

Hautinfektionen durch *S. aureus* werden in oberflächliche und tiefe Pyodermien unterteilt. Zu den oberflächlichen, nichtfollikulären *S.-aureus*-Pyodermien gehört die Impetigo contagiosa, die durch Erosionen mit honigfarbenen Krusten auf erythematösem Grund gekennzeichnet ist. Das Panarium bezeichnet eine eitrig einschmelzende Infektion der Fingerkuppe, die Paronychie eine Infektion des lateralen oder proximalen Nagelfalzes. Bei der Bulla repens handelt es sich um eine sich unter der Epidermis an den Fingerkuppen ausbreitende Infektion. Daneben gehören zu dieser Kategorie

sekundäre Infektionen vorbestehender Dermatosen mit defekter epithelialer Barriere wie Ekzeme, Wunden oder erodierte Bläschen bei Herpesinfektionen (Becker und Sunderkotter 2012).

Zu den oberflächlichen, follikulären *S.-aureus*-Pyodermien zählen Follikulitiden, bei denen es sich um in die Haarfollikel vordringende *S.-aureus*-Infektionen mit begleitender Entzündung des perifollikulären Gewebes handelt. Das Furunkel bezeichnet eine den gesamten Haarfollikel betreffende, abszessartige, eitrig einschmelzende Infektion. Beim Zusammenschmelzen mehrerer Furunkel spricht man von einem Karbunkel (Becker und Sunderkotter 2012).

Zu den tiefen Infektionen zählen kutane Abszesse. Diese stellen abgekapselte, mit Eiter gefüllte Hohlräume in Korium oder in der Subkutis dar, die sich klinisch als erythematöse, fluktuierende, schmerzhafte Schwellungen präsentieren. „Begrenzte“ Phlegmonen sind dagegen nicht abszedierende, eher diffuse Weichgewebeeinfektionen. Davon abzugrenzen sind schwere Phlegmonen, die tief bis zur Faszie oder gar zum Muskel reichen. Nekrotisierende Weichgewebeeinfektionen verursachen schmerzhafte, ausgeprägte Gewebenekrosen durch toxinbedingte Ischämien. Sie verlaufen meist äußerst akut und foudroyant (Becker und Sunderkotter 2012).

### **1.5.3 Antibiotikaempfindlichkeit von *Staphylococcus aureus***

Der steigende Selektionsdruck durch den häufigen und oft unkritischen Gebrauch von Antibiotika sowie unzureichende Hygienemaßnahmen im medizinischen Bereich führten nicht nur zu einer Selektion und Verbreitung von *S. aureus*-Stämmen, sondern auch zu einer zunehmenden Ausbildung von Resistenzen gegen verschiedene Antibiotikawirkstoffklassen. Dabei existieren verschiedene Mechanismen, wie sich die Bakterien der Wirkung von Antibiotika entziehen können. Heute besitzen die meisten *S. aureus*-Stämme eine oder mehrere Resistenzen gegenüber Antibiotika (Dissemond, Schmid et al. 2004).

Infolge der breiten Anwendung von Penicillin seit den 1940ern entwickelten sich rasch nach dessen Einführung Stämme, die gegen das Antibiotikum nicht mehr empfindlich waren (Mempel, Kerzl et al. 2008). Diese Resistenz wird durch das Enzym Betalaktamase vermittelt, das den Betalaktamring spaltet und so Penicillin inaktiviert (Dissemond, Schmid et al. 2004). Heute weisen zirka 70-80% eine Resistenz gegenüber Betalaktamase-empfindliche Penicilline wie z.B. Benzylpenicillin auf (Ruscher 2014). Im Gegensatz dazu sind Penicillinase-feste Penicilline wie z. B. Methicillin oder Oxacillin aufgrund ihrer Struktur als Substrat für die Betalaktamase ungeeignet und bleiben antimikrobiell aktiv (Dissemond, Schmid et al. 2004).

Doch fand man 1961 in England erste *S. aureus*-Isolate, die auch hier gegenüber hohen Konzentrationen unempfindlich waren. Man bezeichnete sie als Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) oder synonym Oxacillin-resistente *S. aureus* (ORSA) (Boyce, Cookson et al. 2005). Ende der 1980er kam es weltweit zu einer relevanten Zunahme dieser Stämme. In Deutschland stieg ihr Anteil in den Jahren 1990 -1993 von weniger als 2% auf 13% und erreichte 2004 fast 23%. Seit 2007 ist die Methicillin-Resistenz jedoch erneut rückläufig (Kresken, Hafner et al. 2009). Aktuellen Daten des EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) zufolge fand man im Jahr 2012 eine Methicillin-Resistenz bei 15,4 % der *S. aureus*-Blutkulturen und im Jahr 2013 bei 12,7% (European Centre for Disease Prevention and Control 2015).

Der Resistenzmechanismus beruht auf einem veränderten Penicillinbindprotein (PBP2a) mit nur geringer Affinität zu Betalaktam-Antibiotika. Die genetische Grundlage für PBP2a bildet das *mecA*-Gen. Es ist Teil des *mec*-Gen-Komplexes, der sich innerhalb eines mobilen genetischen Elements, der sog. „*Staphylococcus cassette chromosome mec* (SCCmec)“, befindet (Ruscher 2014). Deshalb sind hier Penicilline, Carbapeneme und Cephalosporine der 1. bis 4. Generation wirkungslos. Gleichzeitig bestehen stamm- und isolatabhängig weitere Resistenzen gegenüber anderen Substanzklas-

sen (Ruscher 2014). MRSA weisen eine solche Multiresistenz auf, indem sie weitere resistenzkodierende, mobile genetische Elemente akquiriert haben oder entsprechende Resistenzmutationen generiert wurden (Becker und Sunderkotter 2012).

Laut aktuellen Daten des Robert-Koch-Instituts sind in Mitteleuropa zirka 25,4% aller *S. aureus* und davon 72% aller MRSA resistent gegen Erythromycin, 56% resistent gegen Clindamycin. Erythromycin-resistente *S. aureus* zeigen sich aufgrund des Resistenzmechanismus auch als potenziell resistent gegen Clindamycin. In diesem Fall stellt es keine therapeutische Alternative dar. Eine Gentamicin-Resistenz wurde bei 11,2% aller *S. aureus* insgesamt und 24% aller MRSA gefunden. Es besteht eine potenzielle Kreuzresistenz gegen Amikazin und Netilmicin. Bei MRSA in Deutschland liegen die Häufigkeiten der Resistenzen gegen Rifampicin bei 1,9%, gegen Fusidinsäure-Natrium bei 2,4%, gegen Trimethoprim/Sulfonamid bei 3,6% und gegen Mupirocin bei 1,7%. Man fand in den vergangenen 5 Jahren bei 19.048 untersuchten MRSA keine Resistenz gegen Linezolid. Diese wurde jedoch für einzelne Isolate aus den USA und Großbritannien berichtet. Glykopeptid-intermediär-empfindliche *S. aureus* (GISA) sind nach wie vor selten (Robert Koch-Institut 2016).

Mittel der Wahl in der Therapie von MRSA-vermittelten Infektionen sind Glykopeptide wie Vancomycin. Auch wenn in Deutschland im Jahr 2014 die Resistenz bei nur 0,03% lag, steigt auch hier weltweit die Anzahl der Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit (VRSA) (Rotun, McMath et al. 1999, Robert Koch-Institut 2015). So berichtete man 1996 erstmals in Japan über Stämme mit verminderter Vancomycinempfindlichkeit (VISA) (Hiramatsu, Hanaki et al. 1997), gefolgt von Fällen Vancomycin-resistenter *S. aureus* (VRSA) in Frankreich und in den USA (Rotun, McMath et al. 1999, Fridkin 2001). Die Multiresistenz schränkt die Therapieoptionen deutlich ein und erfordert einen Rückgriff auf die Reserveantibiotika Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin (Mempel, Kerzl et al. 2008). Während in Deutschland gegen Tigecyclin und



Linezolid bisher kaum Resistenzen beschrieben wurden, betrug die Rate der Daptomycin-Resistenz im Jahr 2014 2,9%. Diese Isolate waren häufig mehrfachresistent und wiesen teilweise auch erhöhte MHK-Werte gegen Glycopeptide auf (Robert Koch-Institut 2015).

In der Literatur taucht vereinzelt der Begriff der multiresistenten MSSA (mr-MSSA) auf. Autoren berichten, dass diese MSSA-Stämme eine größere Anzahl an Resistenzgenen tragen als sie normalerweise bei MSSA gefunden werden (Boyle-Vavra, Ereshefsky et al. 2005). Einige Studien führen deren mögliche Entstehung auf eine vollständige oder partielle Deletion von SCCmec aus multiresistenten MRSA zurück. So kann es unter den entstandenen MSSA-Isolaten zu mehrfachen Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika kommen (Donnio, Louvet et al. 2002, Donnio, Oliveira et al. 2005). Bei einigen MRSA-Stämmen kann SCCmec unter bestimmten Bedingungen instabil werden (Boyle-Vavra, Ereshefsky et al. 2005, Berglund und Soderquist 2008). So wird zum Beispiel eine verlängerte Therapie mit nicht-Betalaktam-Antibiotika als eine mögliche Ursache genannt, die zur Deletion von SCCmec beitragen kann (Lindqvist, Isaksson et al. 2012). Auch führt möglicherweise die Exposition von MRSA gegenüber dem Glykopeptid Vancomycin zu einer *mecA*-Exzision (O'Brien, Lim et al. 2004).

Im Vergleich zu MRSA sind jedoch Prävalenz und Risikofaktoren dieser mr-MSSA weitgehend unerforscht.

### **1.6 Screening auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus***

#### **1.6.1 Maßnahmen zur Erkennung von Trägern Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus***

Trotz eines zu beobachtenden Rückgangs von MRSA in einigen europäischen Ländern ist ein frühzeitiges und zuverlässiges Screening zur Verhinderung der Transmission nach wie vor unerlässlich (Engemann, Carmeli et al. 2003, Wijaya, Hsu et al. 2006). Beim Screening werden Abstriche von

definierten Prädilektionsstellen für MRSA-Besiedlungen (Nasenvorhöfe, Rachen, vorhandene Wunden, ggf. Perineum und Leiste) durchgeführt und mikrobiologisch untersucht. Die Prädilektionsstellen von MSSA und MRSA unterscheiden sich nicht. Die diagnostische Basis beruht auf dem kulturellen Nachweis des Erregers. Nur dieses Verfahren ermöglicht neben dem Nachweis auch die notwendige Charakterisierung wie die Identifizierung und Empfindlichkeitsbestimmung gegenüber Antibiotika sowie weitergehende Untersuchungen wie Typisierungen für epidemiologische Untersuchungen oder ggf. die Bestimmung von Virulenzfaktoren. PCR-basierte Screeningverfahren bieten zusätzlich den Vorteil einer erheblichen Zeitreduktion. Ergebnisse von solchen MRSA-„Schnelltests“ sind jedoch als vorläufig einzustufen. Sie sind zwar nicht zum Nachweis von MRSA-Infektionen und zur Kontrolle von MRSA-Sanierungsmaßnahmen geeignet, doch können sie als vorläufige Grundlage für abzuleitende krankenhaushygienische Maßnahmen dienen (Ruscher 2014).

Ziel ist es, asymptomatische MRSA-Träger zu identifizieren, um über die Basishygiene hinausgehende Hygiene- und Dekolonisierungsmaßnahmen zeitnah einleiten zu können (Ruscher 2014). Davon profitieren sowohl die betroffenen Patienten als auch diejenigen, die in engem Kontakt zu ihnen stehen (Tacconelli, De Angelis et al. 2009). Es soll nicht nur eine Infektion des Patienten mit dem besiedelnden Isolat verhindert werden, sondern auch die Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf andere Patienten und das medizinische Personal (Ruscher 2014). Eine Reihe von Untersuchungen belegen, dass eine rechtzeitige Kenntnis des MRSA-Status das Übertragungs- bzw. Infektionsrisiko minimieren kann (Tubbicke, Hubner et al. 2012). Sie führt zu einer Senkung nosokomialer Infektionsraten und stellt eine wirksame Maßnahme zur Verhinderung der Transmission dar (Chaberny, Bindseil et al. 2008, Gurieva, Bootsma et al. 2012). Auch weisen Studien darauf hin, dass sich eine Reduktion der Besiedlungsdichte positiv auf das individuelle Infektionsrisiko auswirken kann. Es kommt zu einer signifikanten Reduktion der

MRSA-Bakteriämieraten und postoperativer Wundinfektionen (Tacconelli, De Angelis et al. 2009). Durch eine Dekolonisierung nach erfolgreichem Screening werden das erhöhte Risiko für eine MRSA-Infektion und die damit verbundene erhöhte Mortalität deutlich reduziert (Robicsek, Beaumont et al. 2009, Lucet und Regnier 2010, Miller, Tan et al. 2012).

### **1.6.2 Risikofaktoren für das Vorkommen Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus***

Die Kenntnis der Prävalenz und der Risikofaktoren ist wichtig für sinnvolle Screening-Programme bei alten Menschen, um Risikopatienten zu identifizieren sowie Vorsorgemaßnahmen und die Therapie einleiten zu können (Mempel, Kerzl et al. 2008). Für die Entscheidung, Patienten in ein MRSA-Aufnahmescreening einzuschließen, spielen mehrere Aspekte eine Rolle (Ruscher 2014). In Deutschland empfiehlt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts ein Screening, basierend auf dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren. Aufgrund der derzeit vorliegenden epidemiologischen Kenntnisse besteht laut Angaben des Robert-Koch-Instituts bei folgenden Patienten ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Kolonisation: Gefährdet sind zum einen Personen mit bekannter MRSA-Anamnese oder aus Regionen/Einrichtungen mit hoher MRSA-Prävalenz. Auch Dialysepatienten und Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt von länger als 3 Tagen in den zurückliegenden 12 Monaten sowie Patienten mit chronischen Wunden oder Hautläsionen sind vermehrt betroffen. Pflegebedürftigkeit (Immobilität, Störungen bei der Nahrungsaufnahme, Inkontinenz oder Pflegestufe), direkter Kontakt zu MRSA-Trägern oder zu landwirtschaftlichen Nutztieren begünstigen ebenfalls eine Besiedlung. Eine Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten und liegende Katheter werden als zusätzliche Risikofaktoren aufgeführt (Ruscher 2014).

Eine Vielzahl von Studien beschäftigte sich mit den Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MRSA assoziiert sind (Forster, Oake et al. 2013). So werden in der Literatur unter anderem Krankenhausaufenthalte, männliches Geschlecht, funktioneller Status, Inkontinenz, Ulzerationen, Wunden, Magensonden, Dialyse, Antibiotikatherapie in der Vorgeschichte und das Vorhandensein von Kathetern als Risikofaktoren für eine Trägerschaft beschrieben (Taylor und Oppenheim 1998, Jans, Schoevaerds et al. 2013, Barrufet, Vendrell et al. 2014). Jedoch variiert die Prävalenz je nach geographischem Gebiet, Gesundheitseinrichtung und den Charakteristika der Bevölkerung (Cox und Bowie 1999, Barrufet, Vendrell et al. 2014). Bezüglich mr-MSSA mangelt es hier bisher an Daten.

Die geographische Verteilung in den deutschen Bundesländern zeigt ein deutliches Gefälle zwischen dem Nordwesten mit einem hohen MRSA-Anteil von über 25% und dem Südosten mit einem niedrigeren Anteil von weniger als 10-15% (Robert Koch-Institut 2016). Ein Vergleich innerhalb Europa zeigt in Ländern wie Deutschland, Spanien, Frankreich, England, Tschechien, Ungarn einen Anteil von unter 10-25%. In Italien, Portugal, Griechenland und Slowakei liegt er bei über 25 % und in Rumänien sogar bei über 50%. Hervorzuheben sind die Niederlande, Skandinavien, Estland, Island, die diesen Anteil auf unter 5 % beschränken konnten (European Centre for Disease Prevention and Control 2014).

## 2 Fragestellung

Aufgrund der ständigen Veränderungen der Epidemiologie und der Resistenzmuster von *S. aureus* ist erhöhte Wachsamkeit wichtig. Eine Vielzahl von Studien untersuchte die Prävalenz und die Risikofaktoren von *S. aureus* und MRSA in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Doch ist das Vorkommen mr-MSSA größtenteils unerforscht. Es mangelt ebenfalls an Daten, die sich auf ältere Menschen aus einem dermatologischen Patientengut beziehen.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, das Vorkommen von mr-MSSA und MRSA bei Menschen über 60 Jahren zu untersuchen, die sich an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in Behandlung befanden. Dabei sollte die Prävalenz der Keime in den verschiedenen Altersgruppen bestimmt werden.

Durch eine Auswertung der Resistenzprofile der *S. aureus*-Isolate aus verschiedenen mikrobiologischen Abstrichen sollte die Resistenzsituation von MSSA und MRSA beim älteren Menschen aufgezeigt werden.

Zusätzlich lag ein Fokus auf der Analyse potentieller Risikofaktoren für das Vorhandensein von MRSA und mr-MSSA im geriatrischen Patientenkollektiv. Zu diesem Zweck sollten neben demographischen auch klinische Daten der älteren Patienten gesammelt werden. Es stellte sich unter anderem die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Altern und einer Trägerschaft von resistenten *S. aureus* gibt. Auch sollte die Rolle von Diabetes mellitus Typ II als potentieller Risikofaktor für ein vermehrtes Vorkommen von mr-MSSA und MRSA untersucht werden. Da beim Screening besonderes Augenmerk auf chronische Dermatosen gelegt werden soll, betrachtete man die Patienten mit Ulzera und mit atopischem Ekzem genauer. Auch hier stellte sich die Frage, ob diese mehr von den resistenten Keimen betroffen waren als die anderen.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse und einem Vergleich mit weiteren Daten aus der Literatur sollte die Situation beim alten Menschen veranschaulicht werden.

### 3 Material und Methode

#### 3.1 Einschlusskriterien und Einteilung der *Staphylococcus aureus*-Isolate

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Krankenhaus-basierte Studie. Sie wurde innerhalb des Zeitraums von August 2013 bis März 2017 durchgeführt. Es wurden Patienten über 60 Jahren untersucht, die sich von Januar 2009 bis Dezember 2013 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München in ambulanter oder stationärer Behandlung befanden.

Die Selektion erfolgte anhand dokumentierter bakteriologischer Abstriche. Die Abstriche stammten von verschiedenen Hautläsionen, den Nasenvorhöfen, der Mundschleimhaut, den Axillae oder der Leistenregion. In die Studie wurden nur Personen ab einem Lebensalter von 60 Jahren eingeschlossen, deren Abstrich eine positive *S. aureus*-Kultur aufwies. Patienten jünger als 60 Jahre oder ohne *S. aureus*-Nachweis wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen *S. aureus*-Kultur differenzierte man zwischen Methicillin-sensiblen *S. aureus* und Methicillin-resistenten *S. aureus*. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen einer Kolonisation und einer Infektion unterschieden.

Durch eine Auswertung der Krankenakten sammelte man zusätzlich demographische und klinische Daten der *S. aureus*-positiven Patienten. Dabei konnten wichtige Patientendaten sowie verschiedene Haupt- und Nebendiagnosen erfasst werden.

#### 3.2 Auswertung der Antibiogramme

Die Abstriche wurden im Rahmen der klinischen Routine mittels eines Tupfers der Firma Nerbe Plus von Nase, Rachen und verschiedenen Körperstellen mit gesunder oder kranker Haut entnommen. Es folgte eine 16-20 stündi-

ge Bebrütung einer Columbia-Blutagar-Platte mit 5% Schafblut der Firma bioMérieux bei 37°C. Im Falle eines Wachstums wurden die Kolonien auf einen Müller-Hinton-E-Agar der Firma bioMérieux übertragen. Nach Aufbringung von Oxoid-Antibiotika-Testplättchen erfolgte eine erneute Bebrütung bei 37°C für 18-24 Stunden. Zu den getesteten Substanzen gehörten Piperacillin, Oxacillin/Flucloxacillin, Cefotiam, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefuroxim, Ceftazidim, Doxycyclin, Gentamycin, Tobramycin, Erythromycin, Clindamycin, Vancomycin, Fusidinsäure, Mupirocin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Cotrimoxazol. Zur Bestimmung der spezifischen Resistenzen bewertete man die minimale Hemmkonzentration nach DIN. Dabei orientierte man sich an den EUCAST-Leitlinien (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). EUCAST standardisierte für die Erstellung klinischer Breakpoints die Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration und erstellte für jedes Antibiotikum und für jeden Zielmikroorganismus Tabellen (Bille und Zbinden 2013). Die Tabelle für *S. aureus* findet sich im Anhang.

Bei der Auswertung der jeweiligen Antibiogramme wurden die antimikrobiellen Resistenzprofile getrennt für MSSA und MRSA untersucht. Neben der Auswertung der Antibiogramme von MSSA und MRSA für das gesamte Patientenkollektiv erfolgte zusätzlich die Analyse der Resistenzlage bei den Patienten mit einem Ulkus und mit atopischem Ekzem.

### **3.3 Analyse potentieller Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Methicillin-sensibler und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus***

Ziel der Studie war es, die Prävalenz sowie potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von mr-MSSA und MRSA beim älteren Menschen zu analysieren.

Abhängig von der Anzahl der Resistenzen gegen vorher definierte Substanzklassen wurde innerhalb der MSSA-Isolate eine zusätzliche Kategorie gebildet. Man definierte sie als mr-MSSA. Diese Stämme wiesen Resistenzen gegenüber mehr als zwei der folgenden Antibiotika auf: Cefuroxim,



Clindamycin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Ciprofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin.

Mit Hilfe der aus den Krankenakten gewonnenen Informationen untersuchte man in bestimmten Patientengruppen, ob diese vermehrt mr-MSSA und MRSA aufwiesen. Folgende Variablen wurden als potentielle Risikofaktoren in die Analyse eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus Typ II, Insulintherapie, Adipositas (Body-Mass-Index  $\geq 30$ ), Nikotinabusus (nicht genauer definiert), arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Niereninsuffizienz, chronische Lebererkrankung (Hepatitis B, Hepatitis C, Zirrhose und Steatosis hepatis zusammengefasst), chronische Lungenerkrankung (COPD und Emphysem zusammengefasst) und Demenz. Zu den untersuchten dermatologischen Diagnosen gehörten das atopische Ekzem und das Ulkus. Unter ‚Ulkus‘ wurden arterielle, venöse, gemischt arteriovenöse Ulzera, Stauungsdermatitis, diabetische Ulzerationen sowie anderweitig klassifizierte Ulzerationen zusammengefasst und in den Auswertungen nicht separat berücksichtigt. Anschließend korrelierte man die MSSA- und MRSA-Ergebnisse mit den verschiedenen Variablen und Diagnosen.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem Vorkommen von mehr als zwei gramnegativen Keimen untersucht. Dazu wurden anhand der dokumentierten Begleitflora der *S. aureus*-positiven Abstriche die gramnegativen Keime notiert. Unter ihnen fand man die Gattungen *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Burgholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pantoea*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Rhizobium*, *Serratia*, *Stentrophomonas*, *Delftia*. Diese wurden in der Auswertung nicht im einzelnen berücksichtigt, sondern lediglich deren Eigenschaft ‚gramnegativ‘.

#### 3.4 Statistische Methodik

Für die Auswertung der verwendeten Datengrundlage wurden Mehrfachuntersuchungen eines Patienten in geeigneter Weise aggregiert, um eine Ana-

lyse auf Patientenebene gewährleisten zu können. Zudem wurde ein hinsichtlich des Patientenalters homogenes Kollektiv ausgewählt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren.

Quantitative Größen wie das Alter wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend, auch in Untergruppen dargestellt. Der Großteil der hier in dieser Arbeit betrachteten Parameter hatte ein ordinales oder nominales Skalenniveau. Zu Größen dieser Skalierung wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben und je zwei in Kontingenztafeln gegenübergestellt, so dass mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft werden konnte, ob eine Abhängigkeit bestand. Bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten wurde alternativ der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Diese Art der Berechnung wurde auch in Untergruppen durchgeführt, insbesondere, um ein mögliches Risiko in bestimmten Konstellationen abschätzen zu können. Um die ermittelten Abhängigkeiten zu quantifizieren, wurden zusätzlich Odds Ratios mit 95%-Vertrauensbereich berechnet.

Es wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% ( $p < 0,05$ ) zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientenkollektiv

In den zugrundeliegenden Daten befinden sich nur Patienten ab einem Lebensalter von 60 Jahren, deren mikrobiologischer Abstrich eine Kolonisation oder Infektion mit *S. aureus* zeigte.

Insgesamt wurden 1436 Patienten in die Studie eingeschlossen. Unter ihnen waren 753 (52,4%) Frauen und 683 (47,6%) Männer. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 61 und 103 Jahre alt. Das mittlere Alter lag insgesamt bei  $75,85 \pm 8,022$  Jahren. Bei den Frauen betrug es  $76,76 \pm 8,700$ , bei den Männern  $74,84 \pm 7,071$ .

Die Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientenkollektiv wird in der Tabelle 1 sowie in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem *Staphylococcus aureus*-positivem Abstrich ab einem Lebensalter von 60 Jahren

Anzahl der Patienten		n	%
<b>Geschlecht</b>	Männlich	683	47,6
	Weiblich	753	52,4
<b>Alter beim letzten Besuch</b>	61-70 Jahre	424	29,5
	71-80 Jahre	588	40,9
	81-90 Jahre	364	25,0
	91-100 Jahre	58	4,0
	>100 Jahre	2	0,1
<b>Gesamt</b>		<b>1436</b>	<b>100,0</b>

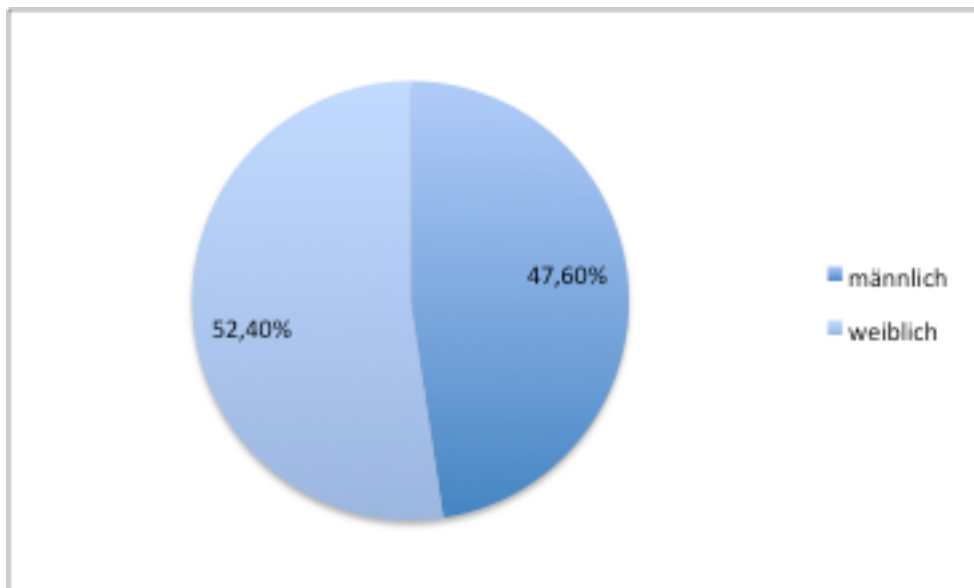


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv

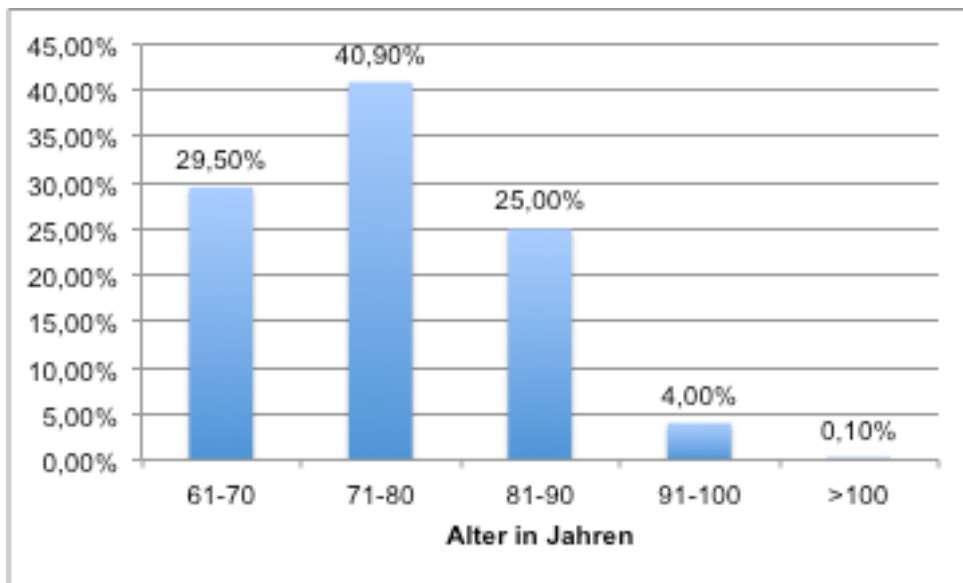


Abbildung 2: Verteilung der Altersgruppen

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Verteilung der verschiedenen Altersgruppen beim männlichen und weiblichen Geschlecht.

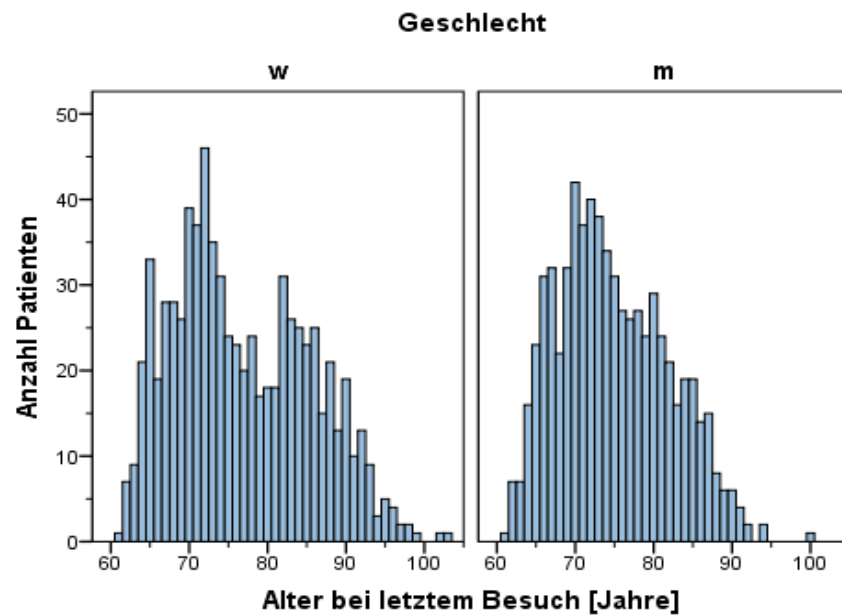


Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientenkollektiv (w= weiblich, m=männlich)

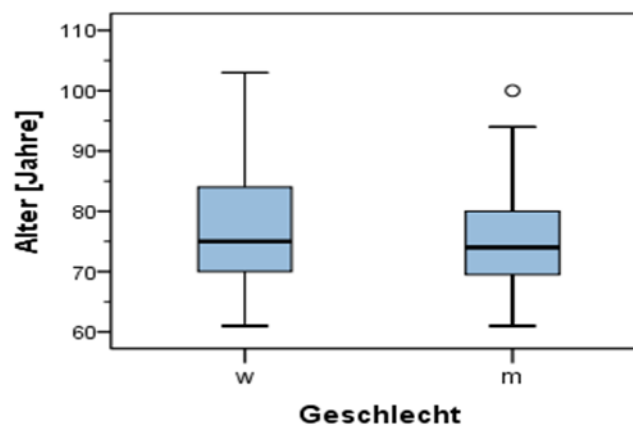


Abbildung 4: Altersverteilung der männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten

#### 4.2 Verteilung der Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* im Patientenkollektiv

Von insgesamt 1436 *S. aureus*-positiven Patienten erbrachte das Ergebnis der jeweiligen Abstriches in 1324 Fällen einen MSSA-Nachweis. MRSA wurden bei insgesamt 112 Patienten gefunden. Die MSSA-Prävalenz betrug damit 92,2%, die MRSA-Prävalenz 7,8%.

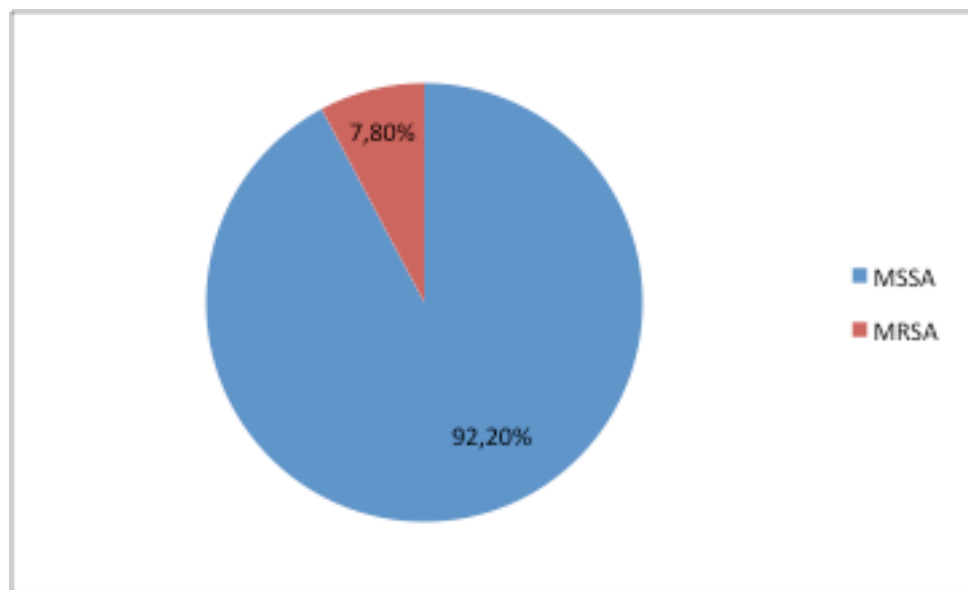


Abbildung 5: Anteil der Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) *Staphylococcus aureus* im Gesamtkollektiv

Unter den MSSA wurden die Stämme mit mehr als zwei Antibiotikaresistenzen gegen vorher definierte Substanzklassen als mr-MSSA definiert. Hier konnten aufgrund der zum Teil lückenhaften Angaben nicht alle Patienten in die Auswertung miteinbezogen werden. Bezogen auf die vorhandenen Fälle aller *S. aureus*-Isolate (n=1254) wurden diese bei 71 Personen (5,7%) gefunden. Das entspricht einem Anteil von 6,0% unter den hier auswertbaren MSSA-positiven Patienten (n= 1186).

Das mittlere Alter aller MSSA-Träger lag bei  $75,74 \pm 8,008$  Jahren. Patienten mit mr-MSSA oder MRSA waren durchschnittlich etwas älter. So betrug das mittlere Alter der Personen mit mr-MSSA  $77,21 \pm 8,576$  Jahre, das der MRSA-positiven  $77,20 \pm 8,437$  Jahre.

Abbildung 6 zeigt die Prävalenz der MSSA-, MRSA- und der mr-MSSA-Isolate in den verschiedenen Altersgruppen.

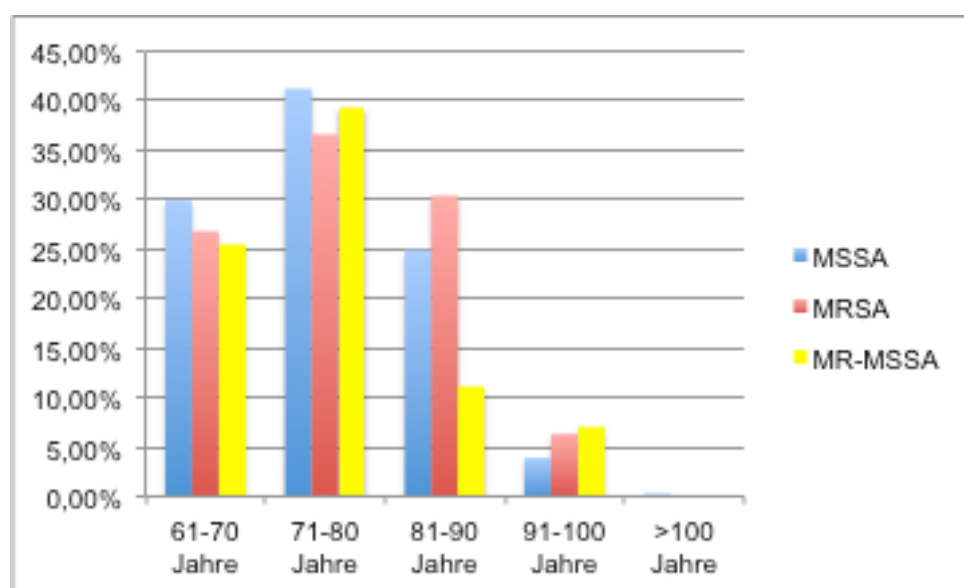


Abbildung 6: Verteilung der Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resistenten (MRSA)- und multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) *Staphylococcus aureus* in den verschiedenen Altersgruppen

Unter den MSSA-Trägern zeigte sich hinsichtlich des Alters eine signifikante Abhängigkeit ( $p=0,040$ ). Im Falle der MRSA ( $p=0,127$ ) und der mr-MSSA ( $p=0,178$ ) waren dagegen keine signifikanten Altersabhängigkeiten nachweisbar (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Prävalenz der Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resistenten (MRSA) und multiresistenten Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (mr-MSSA) in den Altersgruppen sowie statistische Altersabhängigkeiten (p-Werte)

Erreger	Patientenalter											p-Wert <sup>2</sup>
	Gesamt	61-70 Jahre		71-80 Jahre		81-90 Jahre		91-100 Jahre		> 100 Jahre		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>MSSA</b>	1368	409	29,9	563	41,2	340	24,9	54	3,9	2	0,15	<b>0,040</b>
<b>MRSA</b>	112	30	26,8	41	36,6	34	30,4	7	6,3	0	0	0,127
<b>mr-MSSA<sup>1</sup></b>	71	18	25,4	28	39,4	20	11,1	5	7	0	0	0,178

<sup>1</sup> mr-MSSA, <sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend

Unter den 1368 MSSA-Trägern befanden sich 713 Frauen (52,1%) und 655 (47,9%) Männer. Von den 112 MRSA-positiven Patienten waren 63 (55,7%) weiblich und 49 (43,8%) männlich. Unter den 71 mr-MSSA-Trägern zählte man 40 Frauen (56,3%) und 31 Männer (43,7%). Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Verteilung der Isolate beim weiblichen und männlichen Geschlecht.



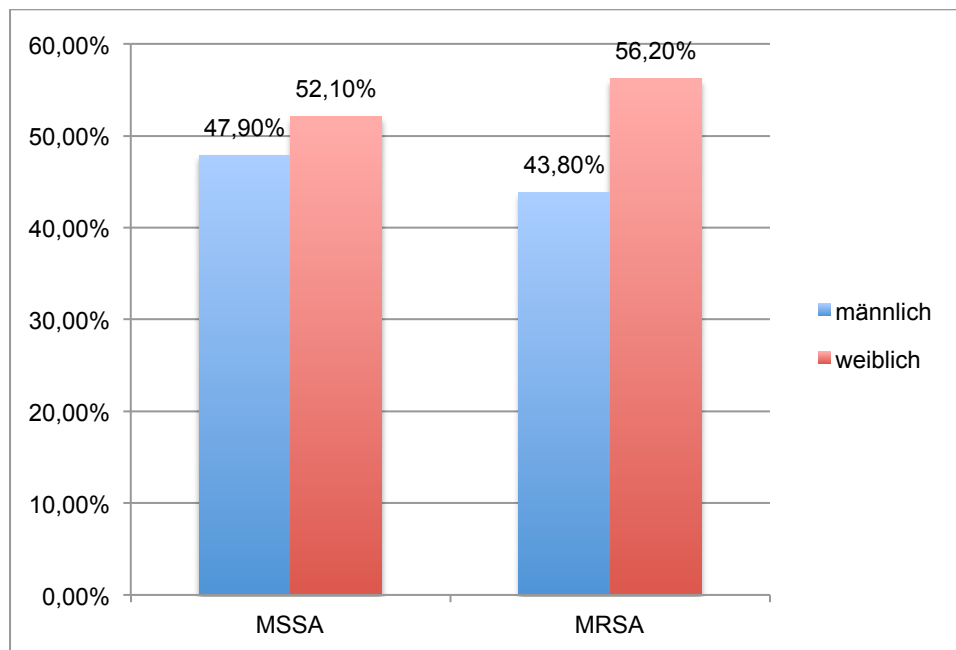


Abbildung 7: Verteilung der Methicillin-sensiblen (MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) *Staphylococcus aureus* nach dem Geschlecht

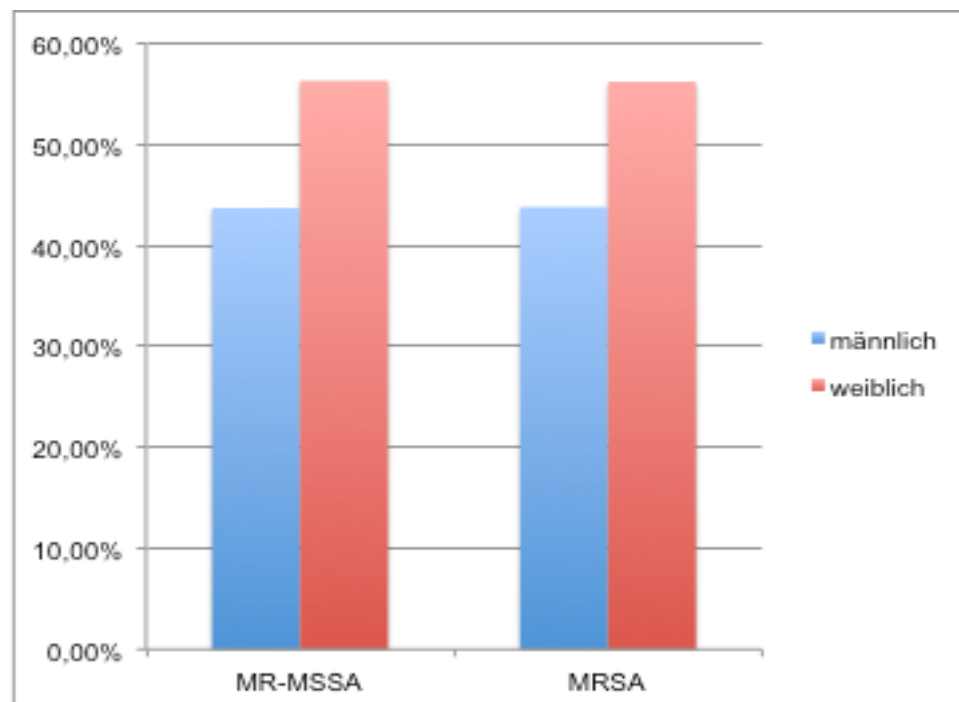


Abbildung 8: Verteilung der multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) *Staphylococcus aureus* nach dem Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts waren weder für MSSA ( $p=0,280$ ) noch für MRSA ( $p=0,400$ ) und mr-MSSA ( $p=0,436$ ) signifikanten Abhängigkeiten nachweisbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verteilung der Methicillin-sensiblen (MSSA), Methicillin-resistenten (MRSA) und multiresistenten Methicillin-sensiblen (mr-MSSA) *Staphylococcus aureus* nach dem Geschlecht und statistische Geschlechtsabhängigkeiten

Erreger	männlich		weiblich		p-Wert <sup>2</sup>	
	Gesamt	n	%	n		%
MSSA	1368	655	47,9	713	52,1	0,280
MRSA	112	49	43,8	63	56,2	0,400
mr-MSSA <sup>1</sup>	71	31	43,7	40	56,3	0,436

<sup>1</sup> mr-MSSA, <sup>2</sup> exakter Test nach Fisher

### 4.3 Häufigkeit und Verteilung der untersuchten Diagnosen

Bei der Auswertung der Krankenakten wurden verschiedene Haupt- und Nebendiagnosen erfasst. Im untersuchten Kollektiv fanden sich 125 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Davon erhielten 29 Patienten eine Insulintherapie. Bei 83 Personen notierte man Adipositas, bei 280 arterielle Hypertonie und bei 37 Hypercholesterinämie. 63 litten an einer Niereninsuffizienz, 19 an einer chronischen Lebererkrankung (chronische Hepatitis B, chronische Hepatitis C, Zirrhose, Steatosis hepatis) und 37 an einer chronischen Lungenerkrankung (COPD, Emphysem). Bei 27 Patienten lag eine Demenz vor. Bei 62 Personen wurde ein Ulkus (Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris mixtum, Stauungsdermatitis, Ulcus cruris nicht anderweitig spezifiziert) und bei 52 ein atopisches Ekzem aufgeführt. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Verteilung der Diagnosen.

Tabelle 4: Übersicht über die Verteilung bestimmter Diagnosen nach Auswertung der Krankenakten

Verteilung der Diagnosen	ja		nein		Gesamt
	n	%	n	%	n
Diabetes mellitus Typ II	125	15	708	85	833
mit Insulintherapie	29	23,2	96	76,8	125
Adipositas	83	10	748	90	831
Nikotinabusus	10	1,2	821	98,8	831
Arterielle Hypertonie	280	33,7	522	66,3	832
Hypercholesterinämie	37	4,4	795	95,6	831
Niereninsuffizienz	63	7,6	768	92,4	831
Chronische Lebererkrankung	19	2,3	812	97,7	831
Chronische Lungenerkrankung	37	4,5	794	95,5	831
Demenz	27	3,2	804	96,8	831
Atopisches Ekzem	52	6,2	789	93,8	841
Ulkus	62	7,4	775	92,6	837

In Tabelle 5 und Abbildung 9 wird jeweils das mittlere Alter der Patienten sortiert nach den einzelnen Diagnosen dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung des mittleren Alters in den verschiedenen Diagnosen

Diagnose	Mittleres Alter	Standardabweichung
Nikotinabusus	70,90	5,109
Chronische Lebererkrankung	73,11	7,287
Atopisches Ekzem	74,19	7,159
Adipositas	75,73	6,911
Ulkus	76,08	6,776
Insulintherapie	76,10	7,514
Diabetes mellitus Typ II	76,84	7,394
Hypercholesterinämie	77,08	7,308
Arterielle Hypertonie	78,09	7,861
Chronische Lungenerkrankung	78,81	7,564
Niereninsuffizienz	80,73	7,243
Demenz	83,56	6,216

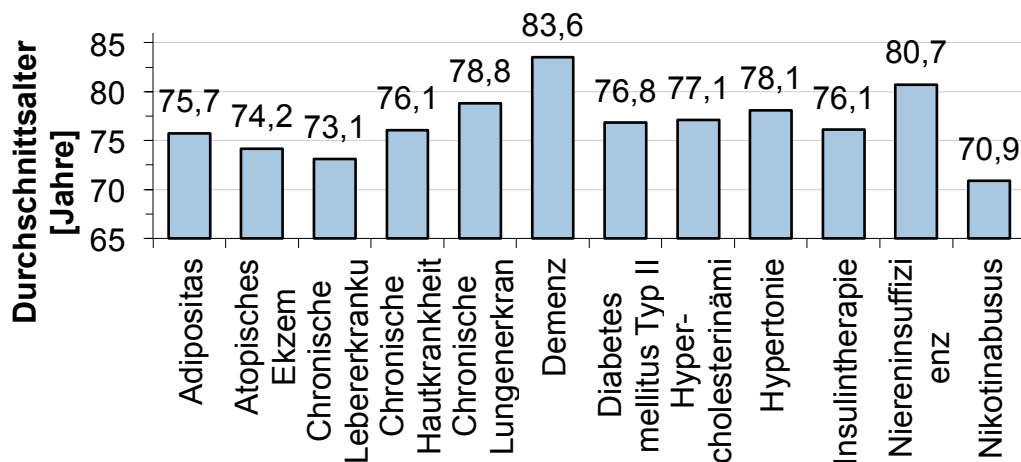


Abbildung 9: Verteilung des mittleren Alters in den verschiedenen Diagnosen

Tabelle 6 zeigt die Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Diagnosen.

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Diagnosen

Verteilung der Diagnosen	männlich		weiblich		Gesamt
	n	%	n	%	
Diabetes mellitus Typ 2	66	52,8	59	47,2	125
Insulintherapie	13	44,8	16	55,2	29
Adipositas	32	38,6	51	61,4	83
Nikotinabusus	6	60	4	40	10
Arterielle Hypertonie	109	38,9	171	61,1	280
Hypercholesterinämie	20	54,1	17	45,9	37
Niereninsuffizienz	26	41,3	37	58,7	63
Chronische Lebererkrankung	6	31,6	13	68,4	19
Chronische Lungenerkrankung	15	40,5	22	59,5	37
Demenz	10	37	17	63	27
Atopisches Ekzem	26	50	26	50	52
Ulkus	32	51,6	30	48,4	62

### 4.4 Analyse verschiedener Risikofaktoren

Alle Patienten wurden auf potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von mr-MSSA und MRSA untersucht. Aufgrund fehlender Daten konnten nicht alle Proben in die statistische Analyse eingeschlossen werden.

Im untersuchten Kollektiv waren Alter, Geschlecht, Adipositas, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Demenz, atopisches Ekzem, Lungenerkrankung nicht mit einem vermehrten Vorkommen von mr-MSSA assoziiert. Jedoch zeigten sich bei den Variablen Diabetes mellitus Typ II ( $p = 0,016$ ), Niereninsuffizienz ( $p = 0,049$ ), Ulkus ( $p = 0,006$ ), Lebererkrankung ( $p = 0,004$ ) signifikante Abhängigkeiten.

Im Falle von MRSA konnte die Untersuchung bei einem Großteil der analysierten Variablen keinen Zusammenhang zu einer Trägerschaft nachweisen. So waren Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, chronische Leber- und Lungenerkrankungen, Demenz, atopisches Ekzem nicht mit MRSA assoziiert. Nur bei den Patienten mit Vorliegen eines Ulkus bestätigte sich in der Auswertung eine signifikante Abhängigkeit ( $p = 0,005$ ).

Die deskriptiven Ergebnisse und die Analyse der potentiellen Risikofaktoren sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. Die aus den p-Werten resultierenden signifikanten Abhängigkeiten sind entsprechend fett markiert.

Tabelle 7: Verteilung der Diagnosen, der Prävalenz multiresistenter Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (mr- MSSA) und der statistischen Assoziation zwischen den potentiellen Risikofaktoren und einer Trägerschaft (p-Werte)

Variablen	MR- MSSA		Total n	p-Wert
	n	%		
Diabetes mellitus Typ II	15	2,20	681	<b>0,016</b> <sup>1</sup>
Insulintherapie	6	5,77	104	0,999 <sup>2</sup>
Adipositas	9	1,33	679	0,115 <sup>1</sup>
Nikotinabusus	2	0,29	679	0,419 <sup>1</sup>
Arterielle Hypertonie	24	3,53	680	0,123 <sup>1</sup>
Hypercholesterinämie	3	0,44	680	0,741 <sup>2</sup>
Niereninsuffizienz	8	1,18	679	<b>0,049</b> <sup>2</sup>
Chronische Lebererkrankung	5	0,74	679	<b>0,004</b> <sup>2</sup>
Chronische Lungenerkrankung	4	0,59	679	0,313 <sup>2</sup>
Demenz	2	0,29	679	0,701 <sup>2</sup>
Atopisches Ekzem	6	0,87	689	0,266 <sup>2</sup>
Ulkus	10	1,46	685	<b>0,006</b> <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson, <sup>2</sup> Exakter Test nach Fisher

Tabelle 8: Verteilung Diagnosen, der Prävalenz Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und der statistischen Assoziation zwischen den potentiellen Risikofaktoren und einer Trägerschaft (p-Werte)

Variablen	MRSA		Total n	p-Wert
	n	%		
Diabetes mellitus Typ II	17	17,50	97	0,460 <sup>1</sup>
Insulintherapie	6	35,29	17	0,229 <sup>2</sup>
Adipositas	14	14,40	97	0,120 <sup>2</sup>
Nikotinabusus	2	2,10	97	0,329 <sup>2</sup>
Arterielle Hypertonie	34	38,14	97	0,757 <sup>1</sup>
Hypercholesterinämie	5	5,15	97	0,609 <sup>2</sup>
Niereninsuffizienz	9	9,28	97	0,502 <sup>1</sup>
Chronische Lebererkrankung	5	5,15	97	0,060 <sup>2</sup>
Chronische Lungenerkrankung	6	6,19	97	0,427 <sup>2</sup>
Demenz	5	5,15	97	>0,999 <sup>2</sup>
Atopisches Ekzem	7	7,22	97	0,653 <sup>1</sup>
Ulkus	14	14,43	97	<b>0,005<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson, <sup>2</sup> Exakter Test nach Fisher



Zusätzlich wurden für alle signifikante Abhängigkeiten ( $p < 0,05$ ) die Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervall berechnet, um das Chancenverhältnis zu beschreiben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für Risikofaktoren für multiresistente Methicillin-sensible (mr-MSSA) und Methicillin-resistente (MRSA) *Staphylococcus aureus*

Risikofaktoren		OR (95%KI) <sup>1</sup>
MR- MSSA	<b>Diabetes mellitus Typ II</b>	2,147 (1,141 - 4,038)
	<b>Niereninsuffizienz</b>	2,429 (1,079 - 5,483)
	<b>Chronische Lebererkrankung</b>	6,688 (2,161 - 29,703)
	<b>Ulkus</b>	3,038 (1,432 - 6,446)
MRSA	<b>Ulkus</b>	2,432 (1,286 - 4,600)

<sup>1</sup> Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)

#### 4.5 Diabetes als Risikofaktor für gramnegative Keime

Ferner wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem Vorkommen von mehr als zwei gramnegativen Keimen untersucht. Die statistische Auswertung ergab für die Variable Diabetes mellitus Typ II eine signifikante Abhängigkeit sowohl bei den Patienten mit einem Ulkus ( $p=0,022$ ) als auch im Gesamtkollektiv ( $p=0,038$ ). Es zeigte sich, dass bei den Nicht-Diabetikern die Chance für  $\leq 2$  gramnegative Keime 7mal größer war als bei den Typ II- Diabetikern mit einem Ulkus (OR 7.091, 95% KI:1,144- 43,962).

Zusätzlich zeigte sich, dass es unter den Typ II-Diabetikern mit Insulintherapie ( $n = 29$ ) kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von mehr als zwei gramnegativen Keimen im Verhältnis zu den Typ II-Diabetikern ohne Insulintherapie ( $n = 94$ ) gibt ( $p = 0,391$ ).

### 4.6 Resistenzprofile von Methicillin-sensiblen und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*

Ziel dieser Studie war es, anhand der Auswertung der mikrobiologischen Abstriche, die Resistenzmuster von MSSA und MRSA zu analysieren. Die antimikrobiellen Resistenzprofile wurden getrennt für MSSA und MRSA untersucht. Eine genaue Übersicht der Resistenzraten bieten die Tabellen 10 und 11. Sie fassen die Häufigkeiten des Auftretens von Resistenzen gegen Indikator-Substanzen verschiedener Antibiotikagruppen zusammen.

Unter den MSSA-Isolaten zeigte Tobramycin mit 33,3% den höchsten Anteil resistenter Stämme, gefolgt von Erythromycin mit 16,4%, Clindamycin mit 14,6% sowie Ofloxacin und Ciprofloxacin mit 11,4% bzw. 11,2%. Ansonsten lagen die Resistenzraten gegen die weiteren getesteten Antibiotika unter 10%. Bezüglich Fusidinsäure zählte man 7,9% resistente Stämme. Bezüglich der Cephalosporine der zweiten und dritten Generation erwies sich ein Großteil der MSSA mit über 95% sensibel. Im Fall von Doxycyclin betrug er sogar mit 99% (siehe Tabelle 10).

Dagegen zeigten sich alle 112 MRSA-Isolate gegen die getesteten Cephalosporine der zweiten und dritten Generation resistent. Im Falle der nicht-Betalaktam-Antibiotika wurden unter den MRSA die höchsten Resistenzraten gegen Erythromycin mit 69,6%, Clindamycin mit 68,8% sowie gegen die Fluorchinolone Ofloxacin mit 90,2% und Ciprofloxacin mit 89,3% gefunden. Auffällig hohe Resistenzraten unter den MRSA-Isolaten zählte man auch gegen Gentamicin und Fusidinsäure mit jeweils 17% sowie Mupirocin mit 13,4%. Der Anteil der MRSA mit Doxycyclin-Resistenz lag bei 1,8%, der mit Vancomycin-Resistenz bei 0,9% (siehe Tabelle 11).

Ferner analysierten wir gesondert die Antibiogramme von MSSA und MRSA bei den Patienten mit einem Ulkus und mit atopischem Ekzem. Die In-vitro Sensibilitäten der isolierten Bakterien sind in den Tabellen 12 bis 15 dargestellt.

Bei Vorliegen eines Ulkus zeigte die Analyse unter den MSSA-Isolaten die höchsten Resistenzraten gegen Erythromycin mit 28,8%, gegen Clindamycin mit 26,9% sowie gegen Ofloxacin und Ciprofloxacin mit jeweils 25% (siehe Tabelle 12).

Der Anteil resistenter MRSA lag bei den Patienten mit einem Ulkus deutlich höher. So zählte man gegen Erythromycin und Clindamycin jeweils 85,7% und gegen die getesteten Fluorchinolone sogar 92,9% resistente Stämme. Auffällig ist hier auch die hohe MRSA-Resistenzrate gegen Mupirocin mit 42,9% und gegen Fusidinsäure mit 35,7% (siehe Tabelle 13).

Genauso zeigte sich in Tabelle 14 bei Patienten mit atopischem Ekzem der höchste Anteil resistenter MSSA gegen Erythromycin mit 25,5%, Clindamycin mit 23,4% und Ofloxacin und Ciprofloxacin mit 17% bzw. 14,9%.

Auch hier lagen die Raten unter den resistenten MRSA deutlich höher. Gegen Erythromycin und Clindamycin fand man hier jeweils 85,7%. Gegen Ciprofloxacin und Ofloxacin war keines der getesteten Isolate sensibel (siehe Tabelle 15).

Sowohl bei den Patienten mit einem Ulkus als auch den Patienten mit atopischem Ekzem wiesen alle getesteten MSSA- und MRSA-Isolate eine vollständige Sensibilität bezüglich Doxycyclin auf (siehe Tabellen 12-15).

Tabelle 10: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Isolate im Gesamtkollektiv

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
Piperacillin	100,0	1	0,0	0	0,0	0	1
Oxacillin / Flucloacillin	96,0	1138	4,0	47	0,0	0	1185
Cefotiam	95,8	1133	4,1	49	0,1	1	1183
Ceftriaxon	95,8	1136	4,0	48	0,2	2	1186
Cefotaxim	95,8	1136	4,0	48	0,2	2	1186
Cefuroxim	95,9	1137	4,0	48	0,1	1	1186
Ceftazidim	100,0	5	0,0	0	0,0	0	5
Doxycyclin	99,0	1174	0,6	7	0,4	5	1186
Gentamicin	94,2	1117	5,6	67	0,2	2	1186
Tobramycin	66,7	4	33,3	2	0,0	0	6
Erythromycin	83,5	988	16,4	194	0,1	1	1183
Clindamycin	85,4	1012	14,6	173	0,0	0	1185
Vancomycin	99,7	1027	0,3	3	0,0	0	1030
Fusidinsäure	91,8	1087	7,9	94	0,3	3	1184
Mupirocin	98,5	1166	1,4	17	0,1	1	1184
Ofloxacin	88,6	1050	11,4	135	0,0	0	1185
Ciprofloxacin	88,8	1051	11,2	133	0,0	0	1184
Norfloxacin	100,0	5	0,0	0	0,0	0	5
Cotrimoxazol	97,6	40	2,4	1	0,0	0	41

Tabelle 11: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate im Gesamtkollektiv

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
<b>Piperacillin</b>	100,0	1	0,0	0	0,0	0	1
<b>Oxacillin / Flucloacillin</b>	0,0	0	100,0	112	0,0	0	112
<b>Cefotiam</b>	0,0	0	100,0	112	0,0	0	112
<b>Ceftriaxon</b>	0,0	0	100,0	112	0,0	0	112
<b>Cefotaxim</b>	0,0	0	100,0	112	0,0	0	112
<b>Cefuroxim</b>	0,0	0	100,0	112	0,0	0	112
<b>Ceftazidim</b>	100,0	1	0,0	1	0,0	0	1
<b>Doxycyclin</b>	98,2	110	1,8	2	0,0	0	112
<b>Gentamicin</b>	82,1	92	17,0	19	0,9	1	112
<b>Tobramycin</b>	100,0	1	0,0	1	0,0	0	1
<b>Erythromycin</b>	30,4	34	69,6	78	0,0	0	112
<b>Clindamycin</b>	30,4	34	68,8	77	0,9	1	112
<b>Vancomycin</b>	99,1	107	0,9	1	0,0	0	108
<b>Fusidinsäure</b>	83,0	93	17,0	19	0,0	0	112
<b>Mupirocin</b>	86,6	97	13,4	15	0,0	0	112
<b>Ofloxacin</b>	9,8	11	90,2	101	0,0	0	112
<b>Ciprofloxacin</b>	9,8	11	89,3	100	0,9	1	112
<b>Norfloxacin</b>	100,0	2	0,0	0	0,0	0	2
<b>Cotrimoxazol</b>	100,0	4	0,0	0	0,0	0	4

Tabelle 12: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Isolate der Patienten mit einem Ulkus

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
<b>Piperacillin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Oxacillin / Flucloacillin</b>	82,7	43	17,3	9	0,0	0	52
<b>Cefotiam</b>	82,7	43	17,3	9	0,0	0	52
<b>Ceftriaxon</b>	82,7	43	17,3	9	0,0	0	52
<b>Cefotaxim</b>	82,7	43	17,3	9	0,0	0	52
<b>Cefuroxim</b>	82,7	43	17,3	9	0,0	0	52
<b>Ceftazidim</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Doxycyclin</b>	100,0	52	0,0	0	0,0	0	52
<b>Gentamicin</b>	88,5	46	11,5	6	0,0	0	52
<b>Tobramycin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Erythromycin</b>	71,2	37	28,8	15	0,0	0	52
<b>Clindamycin</b>	73,1	38	26,9	14	0,0	0	52
<b>Vancomycin</b>	100,0	48	0,0	0	0,0	0	48
<b>Fusidinsäure</b>	92,3	48	7,7	4	0,0	0	52
<b>Mupirocin</b>	92,3	48	7,7	4	0,0	0	52
<b>Ofloxacin</b>	75,0	39	25,0	13	0,0	0	52
<b>Ciprofloxacin</b>	75,0	39	25,0	13	0,0	0	52
<b>Norfloxacin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Cotrimoxazol</b>	100,0	2	0,0	0	0,0	0	2

Tabelle 13: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate der Patienten mit einem Ulkus

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
Piperacillin	100,0	1	0,0	0	0,0	0	1
Oxacillin / Flucloacillin	0,0	0	100,0	14	0,0	0	14
Cefotiam	0,0	0	100,0	14	0,0	0	14
Ceftriaxon	0,0	0	100,0	14	0,0	0	14
Cefotaxim	0,0	0	100,0	14	0,0	0	14
Cefuroxim	0,0	0	100,0	14	0,0	0	14
Ceftazidim	keine Daten vorhanden						
Doxycyclin	100,0	14	0,0	0	0,0	0	14
Gentamicin	64,3	9	35,7	5	0,0	0	14
Tobramycin	keine Daten vorhanden						
Erythromycin	14,3	2	85,7	12	0,0	0	14
Clindamycin	14,3	2	85,7	12	0,0	0	14
Vancomycin	100,0	14	0,0	0	0,0	0	14
Fusidinsäure	64,3	9	35,7	5	0,0	0	14
Mupirocin	57,1	8	42,9	6	0,0	0	14
Ofloxacin	7,1	1	92,9	13	0,0	0	14
Ciprofloxacin	7,1	1	92,9	13	0,0	0	14
Norfloxacin	keine Daten vorhanden						
Cotrimoxazol	keine Daten vorhanden						

Tabelle 14: Auswertung der Antibiotogramme der Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus*-Isolate der Patienten mit atopischem Ekzem

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
<b>Piperacillin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Oxacillin / Flucloacillin</b>	89,4	42	10,6	5	0,0	0	47
<b>Cefotiam</b>	89,4	42	10,6	5	0,0	0	47
<b>Ceftriaxon</b>	89,4	42	10,6	5	0,0	0	47
<b>Cefotaxim</b>	89,4	42	10,6	5	0,0	0	47
<b>Cefuroxim</b>	89,4	42	10,6	5	0,0	0	47
<b>Ceftazidim</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Doxycyclin</b>	100,0	47	0,0	0	0,0	0	47
<b>Gentamicin</b>	93,6	44	6,4	3	0,0	0	47
<b>Tobramycin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Erythromycin</b>	74,5	35	25,5	12	0,0	0	47
<b>Clindamycin</b>	76,6	36	23,4	11	0,0	0	47
<b>Vancomycin</b>	100,0	43	0,0	0	0,0	0	43
<b>Fusidinsäure</b>	87,2	41	12,8	6	0,0	0	47
<b>Mupirocin</b>	97,9	46	2,1	1	0,0	0	47
<b>Ofloxacin</b>	85,1	40	14,9	7	0,0	0	47
<b>Ciprofloxacin</b>	83,0	39	17,0	8	0,0	0	47
<b>Norfloxacin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Cotrimoxazol</b>	100,0	2	0,0	0	0,0	0	2



Tabelle 15: Auswertung der Antibiogramme der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Isolate der Patienten mit atopischem Ekzem

	Sensibel		Resistent		Indifferent		Total
	%	n	%	n	%	n	n
<b>Piperacillin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Oxacillin / Flucloacillin</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Cefotiam</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Ceftriaxon</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Cefotaxim</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Cefuroxim</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Ceftazidim</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Doxycyclin</b>	100,0	7	0,0	0	0,0	0	7
<b>Gentamicin</b>	100,0	7	0,0	0	0,0	0	7
<b>Tobramycin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Erythromycin</b>	14,3	1	85,7	6	0,0	0	7
<b>Clindamycin</b>	14,3	1	85,7	6	0,0	0	7
<b>Vancomycin</b>	100,0	7	0,0	0	0,0	0	7
<b>Fusidinsäure</b>	100,0	7	0,0	0	0,0	0	7
<b>Mupirocin</b>	100,0	7	0,0	0	0,0	0	7
<b>Ofloxacin</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Ciprofloxacin</b>	0,0	0	100,0	7	0,0	0	7
<b>Norfloxacin</b>	keine Daten vorhanden						
<b>Cotrimoxazol</b>	keine Daten vorhanden						

## 5 Diskussion

### 5.1 Antibiotikaresistenzen von *Staphylococcus aureus* beim älteren Menschen

*S. aureus* ist einer der führenden Gründe für Infektionen weltweit. Sowohl Infektionen durch MSSA als auch MRSA sind mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und höheren Kosten verbunden (de Kraker, Davey et al. 2011).

Der Keim besitzt eine bemerkenswerte Fähigkeit, Resistenzen gegenüber Antibiotika zu erwerben (Caraciolo, Maciel et al. 2012). Diese beruht zum einen auf dem Erwerb extrinsischer Resistenzen wie zum Beispiel gegen Makrolide durch horizontalen Gentransfer von Plasmiden (Palmer, Kos et al. 2010), zum anderen auf intrinsischen Mechanismen wie Mutationen und Amplifikationen (Andersson und Hughes 2010). So kam es weltweit zu einer Selektion und Verbreitung von *S. aureus*-Stämmen und zu einer Zunahme von Resistenzen gegen die verschiedensten Antibiotikawirkstoffklassen (Dissemond, Schmid et al. 2004, Becker und Sunderkotter 2012). Neben älteren Substanzgruppen wie den Makroliden, Tetracyclinen, Chinolonen und Glykopeptiden können auch sog. „Reserve-Antibiotika“ bzw. Kombinationspartner mit guter Staphylokokkenwirksamkeit wie Fosfomycin, Fusidinsäure und Rifampicin betroffen sein (Becker und Sunderkotter 2012). Doch ist das Resistenzprofil beim älteren Menschen weitgehend unerforscht.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Resistenzen Methicillin-sensibler und Methicillin-resistenter *S. aureus* untersucht. Dabei variierten die Resistenzraten gegen die verschiedenen Antibiotika unter den MSSA zwischen 0,3% und 33,3%. Damit zeigte sich der Großteil der Stämme sensibel gegenüber den getesteten Substanzen. 4% - 4,1% der MSSA waren resistent gegen Cephalosporine der 2. und 3. Generation und 0,1-0,2% befanden sich im intermediären Bereich. Auch wenn die meisten beta-Laktame gegen Enterobakterien, *Acinetobacter* und Staphylokokken bereits an Wir-

kung einbüßten, gehörten sie in den In-vitro-Testungen zu den wirksamsten Antibiotikaklassen. Cephalosporine konnten bei der Mehrheit der Patienten effektiv gegen MSSA-Infektionen eingesetzt werden. Auch bei Caraciolo, Maciel et al. (2012) stellten die Substanzen weiterhin eine gute Option einer empirischen Therapie dar.

Auch wenn in der vorliegenden Auswertung Tobramycin mit 33,3% den höchsten Anteil resistenter MSSA aufwies, war dies wohl eher auf die geringe Fallzahl mit 2 von 6 untersuchten Isolaten zurückzuführen. Deshalb wurde es in der weiteren Ausführung auch nicht weiter berücksichtigt. Tobramycin ausgenommen, fanden sich bei den MSSA die höchsten Resistenzraten gegen Erythromycin, Clindamycin, Ofloxacin und Ciprofloxacin. Man zählte gegen Erythromycin mit 16,4% die meisten resistenten Stämme, gefolgt von Clindamycin mit 14,6% und den Fluorchinolonen Ofloxacin und Ciprofloxacin mit 11,4% bzw. 11, 2%. Resistenz gegen andere Antibiotika tritt bei *S. aureus* meist als Mehrfachresistenz auf (Dissemond, Schmid et al. 2004, Ruscher 2014). Bisher existieren dazu vor allem Daten über Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) (Dissemond, Schmid et al. 2004, Ruscher 2014). Doch rücken auch immer mehr die mr-MSSA in den Fokus. So untersuchte eine französische Studie insgesamt 247 MSSA-Isolate mit mehrfachen Resistenzen aus 60 verschiedenen Krankenhäusern. 94% der Isolate waren resistent gegenüber Makrolide, 88% gegenüber Fluorchinolone und 30% gegen Aminoglykoside (Donnio, Fevrier et al. 2007).

In der aktuellen Studie lagen unter den MRSA die höchsten Resistenzraten ebenfalls gegen Erythromycin, Clindamycin, Ofloxacin und Ciprofloxacin. Doch war der Anteil resistenter MRSA deutlich höher als bei den untersuchten MSSA. So waren von 112 MRSA-Isolaten die meisten neben einer vollständigen Resistenz gegen Oxacillin/Flucloxacillin und gegen die Cephalosporine mit 68,8% gegen Clindamycin, 69,6% gegen Erythromycin sowie mit 89,3% bzw. 90,2% gegen Ciprofloxacin und Ofloxacin resistent. Vergleicht man dazu die vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Daten zur Resisten-

entwicklung von MRSA aus nosokomialen Infektionen im Jahr 2014, führten hier ebenfalls Ciprofloxacin mit 80%, Erythromycin mit 58,2% und Clindamycin mit 50,3% (Robert Koch-Institut 2015). Auch in anderen Untersuchungen wiesen diese Substanzen die höchsten Werte auf. Eine spanische Studie analysierte Prävalenz und Risikofaktoren von MRSA in einem Akutkrankenhaus sowie in vier Langzeitpflegeeinrichtungen. Das mittlere Patientenalter lag bei  $76.1 \pm 11.9$  Jahren, also vergleichbar mit dem vorliegenden untersuchten Kollektiv. Von 155 getesteten Stämmen waren 62% resistent gegen Erythromycin und 22% gegen Clindamycin. Gegen Ciprofloxacin zeigten alle eine vollständige Resistenz (Barrufet, Vendrell et al. 2014). In einer prospektiven Kohortenstudie, die MRSA bei ambulanten Patienten mit Diabetes mellitus untersuchte, waren 60% gegen Erythromycin, 43,3% gegen Ciprofloxacin und 23,3% gegen Clindamycin resistent. Damit fanden sich auch hier die höchsten Resistenzraten (Kutlu, Cevahir et al. 2012). Eine kürzlich in Taiwan veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit den Risikofaktoren für MRSA bei ambulanten Patienten. Die meisten MRSA-Isolate waren sensibel gegenüber den getesteten Antibiotikaklassen bis hin zu voller Sensibilität gegenüber Vancomycin. Es fanden sich aber mehrere Stämme mit Resistenzen gegen mehr als eine Antibiotikaklasse. Auch hier ergaben sich relevante Resistenzen gegen Erythromycin mit 41,3% und Clindamycin mit 38% (Chou, Lee et al. 2015).

Die hohen Zahlen lassen sich auf einen jahrelangen unwillkürlichen und inadäquaten Gebrauch dieser Substanzen zurückführen, die zusätzlich wegen ihrer niedrigen Kosten bevorzugt wurden (Caraciolo, Maciel et al. 2012). Der unkritische Einsatz von Breitband- und Reserveantibiotika führte zur Selektion von Bakterienstämmen und förderte die Entwicklung von Resistenzen (Paradisi, Corti et al. 2001, Davies und Davies 2010).

In den vergangenen Jahren vollzog sich bei der Verordnung von Antibiotika eine Verschiebung hin zu den Chinolonen. Besonders deutlich wird dies beim älteren Menschen. Während ab dem 60. Lebensjahr Fluorchinolone an

dritter Stelle nach den Tetrazyklinen und Penicillinen stehen, werden sie ab dem 80. Lebensjahr als häufigste Antibiotikaklasse eingesetzt (Wischnewski, Mielke et al. 2011).

Im Rahmen der europäischen HALT-Studie wurde in 21 europäischen Ländern unter anderem der Antibiotikagebrauch in Altenheimen erfasst. Auch in diesen Einrichtungen stehen Chinolone bei der empirischen Therapie von Infektionen an erster Stelle (Wischnewski, Mielke et al. 2011). Jedoch verdeutlichen die Resistogramme mit 90,2% bzw. 89,3% resistenten MRSA gegen Ofloxacin und Ciprofloxacin sowie weitere Ergebnisse aus der Literatur die ungünstige Resistenzlage bezüglich dieser Substanzen. Angesichts der kritischen Entwicklung und des Selektionsdrucks, den Fluorchinolone besonders auf MRSA ausüben, sollte man deren Einsatz im Rahmen einer empirischen Therapie hinterfragen.

Clindamycin ist ein weiteres Antibiotikum, das in der Therapie von MRSA – Infektionen zum Einsatz kommt (Daum 2007, Chou, Lee et al. 2015). Doch spricht die aktuelle Datenlage mit einem wachsenden Anteil resistenter Stämme wohl eher gegen einen empirischen Gebrauch dieser Substanz (Chou, Lee et al. 2015). Während Chou, Lee et al. (2015) eine Resistenzrate von 38% gegen Clindamycin unter den MRSA verzeichneten, betrug sie hier sogar 68,8%. Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts lagen für Gentamicin, Tetrazyklin, Rifampicin, Cotrimoxazol, Fusidinsäure-Natrium und Fosfomycin die Resistenzraten unter 10% (Robert Koch-Institut 2015). Im Falle von Gentamicin enthielt das vorliegende Antibiotogramm mit 92 von 112 untersuchten MRSA-Stämmen einen sensiblen Anteil von 82,1%. Dieses Ergebnis ist mit den in der Literatur beschriebenen Resistenzen um die 20% vergleichbar (Kutlu, Cevahir et al. 2012, Barrufet, Vendrell et al. 2014, Chou, Lee et al. 2015). Man sollte jedoch an dieser Stelle die potentielle Toxizität von Gentamicin und die hohen Kosten von Fusidinsäure im Rahmen einer systemischen Anwendung bedenken.

MRSA mit einer Resistenz gegen Glykopeptide wie Vancomycin sind nach wie vor mit einem Anteil von <1% selten (Ruscher 2014). Jedoch wird hier weltweit über MRSA-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptide, sog. Vancomycin-intermediär empfindliche *S. aureus* (VISA), berichtet. Ferner beschreiben einige Zentren eine allmähliche, durchschnittliche Zunahme der minimalen Hemmkonzentration von Vancomycin für MRSA und MSSA („MIC creep“). Beide Phänomene werden mit einer erhöhten Rate von klinischem Therapieversagen assoziiert (Dhand und Sakoulas 2012, Ruscher 2014). In der vorliegenden Untersuchung war Vancomycin mit einem resistenten Anteil von 0,9% eine der wirksamsten Substanzen. Im Jahr 2014 verzeichnete das Robert-Koch-Institut eine Resistenzrate von nur 0,03% unter MRSA-Isolaten. Auch in anderen Studien wird die Resistenzlage günstig beschrieben (Barrufet, Vendrell et al. 2014, Chou, Lee et al. 2015, Cuny, Layer et al. 2015).

Ferner veranschaulichten die In-vitro-Testungen, dass Tetrazykline sowohl bei Infektionen mit MSSA als auch mit MRSA beim älteren Menschen eine äußerst wirksame Option in der empirischen Therapie darstellen. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten, dass bei beispielsweise 98,2% aller MRSA-positiven Patienten eine systemische Therapie mit Doxycyclin ausreichend sein würde. Auch in einer indonesischen Studie aus jüngerer Vergangenheit erwiesen sich Tetrazykline als effektive Behandlungsmöglichkeit. Sie analysierte *S. aureus*-Isolate aus Nasen- und Rachenabstrichen von 149 Erwachsenen im Alter von 60-97 Jahren. Der Großteil der Stämme war auch hier mit 74% sensibel gegenüber Tetrazyklin, gegenüber Gentamicin mit 88%, Erythromycin mit 83% sowie Penicillin mit 79% (Safari, Harimurti et al. 2015). Ganz anders verhielt es sich bei Nwankwo und Nasiru (2011). Hier wurden in einem nigerianischen Lehrkrankenhaus die Resistenzprofile von 150 *S. aureus*-Isolaten untersucht. Dabei zeigte sich unter den *S. aureus*-Stämmen insgesamt eine Resistenz von 68,8% und eine von 100% bei den MRSA. Auch in Thailand erwies sich der Großteil der MRSA, die aus Abstri-

chen von über 45-Jährigen während eines Krankenhausaufenthaltes isoliert wurden, mit 80% resistent gegenüber Tetrazyklin (Bunnueang, Kongpheng et al. 2016). Die unterschiedlichen Ergebnisse bestätigen eine hohe regionale Variabilität in den verschiedenen Ländern.

Während bei einer Kolonisation lokale antiseptische Maßnahmen oft ausreichen, ist bei einer Infektion eine systemische oder topische Therapie notwendig (Mempel, Kerzl et al. 2008). Im Falle einer topischen Therapie muss man zwischen einer antiseptischen und einer antibiotischen Behandlung unterscheiden. Antiseptische Therapien sind besonders als unspezifische antimikrobielle Begleitmaßnahmen sinnvoll wie z. B. bei systemischer Antibiose, als Rezidivprophylaxe oder zur Unterstützung der Keimreduktion bei der Kolonisation chronisch besiedelter Ekzeme und Ulzera mit MRSA. Für die topische Antibiose stehen v. a. die Substanzen Fusidinsäure und Mupirocin zur Verfügung. Sie finden als mögliche therapeutische Alternative besonders bei milden bis moderaten Infektionen ihre Verwendung (Turhan, Mutluoglu et al. 2013). Aufgrund der hohen lokalen Konzentrationen und der vernachlässigbaren systemischen Effekten sind sie von besonderer Bedeutung im Management oberflächlicher Hautinfektionen (Baek, Jeon et al. 2016). Doch auch hier birgt der unkritische Einsatz das Risiko der Resistenzentwicklung, die eine Anwendung selbst in einem unkomplizierten dermatologischen Patientengut unmöglich macht. Deshalb beruht ein erfolgreiches Management von *S. aureus*-Infektionen nicht nur auf der Kenntnis der Resistenzen gegen systemische Wirkstoffe, sondern auch gegen topische Agenzien (Baek, Jeon et al. 2016).

Im Gesamtkollektiv ergab die vorliegende Analyse unter den MSSA-Isolaten einen resistenten Anteil von 7,9% gegen Fusidinsäure. Gegen Mupirocin waren insgesamt nur 1,4% der MSSA resistent. Bei den MRSA zählte man insgesamt gegen Fusidinsäure 17% resistente Stämme, gegen Mupirocin 13,4%.

Während Fusidinsäure hauptsächlich als topisches Antibiotikum gegen *S. aureus*-Infektionen eingesetzt wird, dient Mupirocin besonders der MRSA-Dekolonisierung (Rijnders, Wolffs et al. 2012). Mit der Tatsache, dass Mupirocin kaum gegen MSSA eingesetzt wird, lassen sich möglicherweise die hier niedrigeren Resistenzen begründen. Rijnders, Wolffs et al. (2012) untersuchten ebenfalls *S. aureus*-Isolate aus Nasen- und Wundabstrichen auf deren Sensibilität gegenüber Fusidinsäure. Die Resistenzrate betrug unter den MSSA sogar 23% in Nasen- und 35% in Wundabstrichen. Die MRSA-Isolate zeigten sich dagegen sensibel. Auch Yu, Liu et al. (2015) analysierten die Resistenz klinischer *S. aureus*-Stämme gegen Fusidinsäure. Das Verhältnis resistenter MSSA und MRSA betrug dabei 3.3 % zu 27.1 % (Yu, Liu et al. 2015).

Die Eradikation mit Mupirocin bildet in vielen Ländern einen wesentlichen Bestandteil der Kontrolle und Prävention von MRSA (Calfee, Salgado et al. 2014). Jedoch sind Berichte über eine steigende Mupirocin-Resistenz besorgniserregend (Poovelikunnel, Gethin et al. 2015). Deshalb sollte man dem vermehrten Auftreten der Mupirocin-Resistenz eine besondere Beachtung schenken (Horner, Parnell et al. 2013). Eine der wenigen Daten, die Resistenzen speziell beim alten Menschen untersuchten, lieferte eine Studie von Horner, Parnell et al. (2013). Hier wurden Nasenabstriche von 3806 Bewohnern aus 26 Altenheimen gesammelt. Auch hier fand man unter 829 MRSA-Isolaten mit 12% Mupirocin-resistenten Stämme einen vergleichbaren Wert.

Eine deutlich niedrigere Resistenzrate mit 2,2% zeigte dagegen eine französische Studie unter den MRSA-Isolaten in Krankenhäusern (Desroches, Potier et al. 2013).

Dieses Ergebnis und das der vorliegenden Untersuchung mit 13,4% resistenten MRSA sind wesentlich höher als in einer in USA durchgeführten Studie. Deren Daten, die 2247 MRSA-Isolate aus 43 Altenheimen umfassten, berichteten eine Mupirocin-Resistenz von nur 2,9% (Richter, Heilmann et al. 2011).



Möglicherweise spiegelt deshalb unser Ergebnis den Trend der steigenden Resistenzen wider.

Wie im Falle von Fusidinsäure führt ein Review klinischer Untersuchungen der Mupirocin-Resistenz zu der Annahme, dass der übermäßige Gebrauch und die Behandlung von Wunden mit dem Wirkstoff ebenfalls stark mit Resistenzbildung bei *S. aureus* assoziiert sind (Hetem und Bonten 2013).

Auch andere Untersuchungen berichten, dass der Mupirocin-Gebrauch innerhalb eines Jahres vor einer Infektion einen Risikofaktor für Resistenzbildung darstellt (Caffrey, Quilliam et al. 2010) .

Auf diese Weise lassen sich möglicherweise auch die deutlich höheren Werte bei den untersuchten Patienten mit einem Ulkus begründen. Hier lagen die Resistenzraten deutlich über dem Gesamtkollektiv. Während die MSSA-Isolate bei den Patienten mit Ulzera bezüglich Fusidinsäure und Mupirocin jeweils eine Resistenzrate von 7,7% aufwiesen, waren es bei den MRSA sogar 35,7% bzw. 42,9%. Auch wenn die aktuelle Studie nicht überprüfte, ob die Patienten in der Vergangenheit Fusidinsäure oder Mupirocin erhielten, könnte man vermuten, dass besonders diese Patientengruppe aufgrund des häufig langwierigen Verlaufs öfter mit diesen Antibiotika in der Vorgeschichte therapiert wurde. Ferner war das Vorliegen eines Ulkus in dieser Studie mit dem Auftreten von MRSA assoziiert, was auch für den hier hohen Anteil der Mupirocin-resistenten MRSA sprechen könnte, die damit bereits vorbehandelt wurden.

Angesichts des zu beobachtenden Trends sollte der topische Gebrauch dieser Wirkstoffe im Rahmen einer empirischen Therapie eingeschränkt werden. Die Ergebnisse können zum einen zu einer geeigneten empirische Therapie beim alten Menschen bei *S. aureus*-Infektionen beitragen, zum anderen verdeutlichten sie die Problematik des steigenden Selektionsdrucks durch die gehäufte Anwendung von Antibiotika. Die Studie ist limitiert durch die Tatsache, dass nur in vitro-Resistenzen von *S. aureus* auf die jeweiligen

Substanzen bestimmt wurden. Das klinische Ansprechen wurde nicht untersucht. In-Vitro-Sensibilitäten müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da diese nicht immer mit der klinischen Wirksamkeit übereinstimmen (Baek, Jeon et al. 2016).

Die Resistenz gegen Oxacillin und andere Substanzklassen resultiert aus einem vielfältigen Selektionsdruck und multiplen genetischen, für die Akkumulation von Resistenzgenen günstigen Voraussetzungen. So könnte die weitere Entwicklung dazu führen, dass künftig klinisch relevante bakteriologische Infekte nicht mehr mit heutzutage auf dem Markt befindlichen Antibiotika behandelt werden könnten (Dissemond, Schmid et al. 2004). Eine adäquate und rationale Therapie von Infektionen ist deshalb von großer Bedeutung. Screening und mikrobiologische Diagnostik können hilfreich sein, der bereits kritischen Entwicklung entgegenzuwirken.

### **5.2 Definition multiresistenter Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus***

*S. aureus* ist ein humanes Pathogen, das eine Vielzahl von Krankheiten verursachen kann. Mobile genetische Elemente sind an der Verbreitung von Virulenz- und Resistenzgenen beteiligt (Shore, Deasy et al. 2011). Meist liegen Mehrfachresistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika vor, dabei überwiegend bei Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) (Ruscher 2014). Die Methicillin-Resistenz wird durch das Gen *mecA* codiert, das sich innerhalb der mobilen SCC<sub>mec</sub> befindet (Donnio, Fevrier et al. 2007, Becker und Sunderkotter 2012).

Während man in der Literatur bezüglich MRSA viele Daten findet, gibt es über mr-MSSA nur begrenzte Informationen. Ziel dieser Studie war es deshalb, die Prävalenz von mr-MSSA und MRSA bei Erwachsenen über 60 Jahren zu bestimmen sowie Risikofaktoren für eine Trägerschaft zu identifizieren. In der vorliegenden Untersuchung wurden Methicillin-sensible *S. aureus* als multiresistent definiert, wenn sie insgesamt Resistenzen gegen mehr als

zwei der folgenden Antibiotika aufwiesen: Cefuroxim, Clindamycin, Doxycyclin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Ciprofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin.

Bisher gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition der MSSA-Multiresistenz. Im Vergleich zur aktuellen Untersuchung schlossen Donnio, Fevrier et al. (2007) bei der Beschreibung von mr-MSSA die Gruppe der Betalaktam-Antibiotika aus. Stattdessen umfasste der Begriff nur Isolate mit mindestens zwei Resistenzen gegenüber Aminoglykosiden (Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin), Makroliden (Erythromycin, Lincomycin), und Fluorchinolonen. Auch Boers, van Ess et al. (2011) und Shore, Deasy et al. (2011) beschäftigten sich mit multiresistenten Methicillin-sensiblen *S. aureus*. Während die Definition der Stämme bei Boers, van Ess et al. (2011) Resistenzen gegenüber Penicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin, Clindamycin und Cotrimoxazol umfasste, benutzten Shore, Deasy et al. (2011) lediglich die Gentamicin-Resistenz als Marker für Multiresistenz bei MSSA. Eine schwedische Studie erforschte mr-MSSA mit einer Abstammung von MRSA und Überresten von SCCmec. Diese Isolate besaßen gleichzeitig Resistenzen gegenüber Erythromycin, Clindamycin und Tobramycin (Lindqvist, Isaksson et al. 2012).

### **5.3 Altersassoziierte Hautveränderungen und Störungen der Hautbarriere**

Altern ist ein kontinuierlicher und irreversibler Prozess, der die Haut genauso wie die anderen Organe betrifft. Der geriatrische Patient ist dadurch anfälliger für die Entstehung diverser Hautkrankheiten (Yalcin, Tamer et al. 2006). In den letzten Jahren kam es zu einer progredienten Zunahme altersassoziierter Hauterkrankungen. Ursachen dieser Entwicklung sind unter anderem die erhöhte lebenslange UV-Exposition sowie der demographische Alterungsprozess. Multimorbidität, Polypharmazie, Mangelernährung, Pflegebedürftigkeit sowie sozioökonomische Konflikte sind dabei wichtige Parameter,

die bei der Therapie des geriatrischen Patienten berücksichtigt werden müssen (Makrantonaki, Liakou et al. 2012).

Die Haut spiegelt als das größte Organ des menschlichen Körpers den Alterungsprozess anschaulich wider. Es kommt zu einem Nachlassen wichtiger Hautfunktionen wie der epidermalen Zellerneuerung, der Talg-, Schweiß- und Vitamin-D-Synthese, der dermo-epidermalen Adhäsion, der Immunfunktion, der Wundheilung, der vaskulären Reaktion und Thermoregulation, der sensorischen Funktion sowie der Elimination chemischer Stoffe (Makrantonaki, Liakou et al. 2012).

Neben alterungsassoziierten Dermatosen und Neoplasien führen die Hautveränderungen im Alter auch zu einer erhöhten Infektionsneigung (Nikolaus 2000, Makrantonaki, Liakou et al. 2012). So findet man unter den Hauptdiagnosen im Alter neben Ekzemen, Pruritus, Ulzerationen, präkanzerösen Läsionen und Karzinomen bakterielle, virale und Pilzinfektionen (Yalcin, Tamer et al. 2006, Bilgili, Karadag et al. 2012, Thapa, Jha et al. 2012). Haut- und Weichteilinfektionen können milde bis hin zu schweren septischen Verläufen annehmen (Dryden 2009). Herpes zoster tritt nach Reaktivierung des Varicella-zoster-Virus auf und ist eine der häufigsten viral bedingten Erkrankungen des älteren Menschen (Bilgili, Karadag et al. 2012). Unter den Mykosen führen Onychomykosen und Kandidosen.

Bakterielle Superinfektionen sind häufige Komplikationen bei Wunden oder auf vorgeschädigter Haut (Abeck, Korting et al. 1998). Schlecht heilende Ulzerationen treten im Alter vermehrt auf. Die Haut wird empfindlicher für irritierende Umweltfaktoren und es kommt nicht selten zu bakteriellen Superinfektionen. Venöse, arterielle und druckbedingte Ulzera sowie der diabetische Fuß und nicht-heilende chronische Wunden stellen eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar, da sie häufige Krankenhausaufenthalte und teure Behandlungen notwendig machen. Aufgrund der heutzutage höheren Prävalenz prädisponierender Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten und

einer höheren Überlebensrate steigt die Inzidenz chronischer Wunden (Mihai, Holban et al. 2014). Infolge zahlreicher Komplikationen bis hin zum Verlust der Gliedmaße haben sie einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität des Einzelnen (Mihai, Holban et al. 2014). Begleiterkrankungen älterer Menschen wie z. B. Diabetes mellitus, Demenz oder Frakturen können die Ulzerationen verschlechtern und ggf. zu Infektion und Sepsis führen (Makrantonaki, Liakou et al. 2012).

Bakterielle Infektionen sind vor allem durch *S. aureus* und *Streptococcus pyogenes* bedingt (Makrantonaki, Liakou et al. 2012). Neben *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Anaerobiern zählen diese zu den führenden Pathogenen (Tragl 2012, Ray, Suaya et al. 2013). Zu den am meisten diagnostizierten bakteriellen Hautinfektionen gehören Pyodermien und Erysipele. Einige der klassischen Pyodermien treten bevorzugt bei immundefizienten Patienten auf wie zum Beispiel bei Diabetes mellitus oder unter Kortikosteroidtherapie. Aufgrund ihrer Häufigkeit stellen sie sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich relevante Erkrankungen dar und können zu ernsthaften Verläufen bis hin zur Sepsis mit letalem Ausgang führen (Becker und Sunderkotter 2012). Das Erysipel besitzt eine hohe Rezidivneigung, da die eher trockene und rissige Altershaut das Eindringen der Erreger begünstigt (Füssle und Sziegoleit 2004). Ödeme, Adipositas oder Diabetes mellitus gelten als weitere Risikofaktoren (Makrantonaki, Liakou et al. 2012).

### **5.4 Prävalenz resistenter *Staphylococcus aureus* beim älteren Menschen**

Weltweit nimmt der Anteil älterer Menschen in der Gesellschaft zu (Bilgili, Karadag et al. 2012). Der Alterungsprozess geht mit einer Schwächung der Immunität einher. So findet man bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren eine erhöhte Disposition gegenüber Infektionskrankheiten (Ruscher, Schaumann et al. 2012). Daher gewinnen geriatrische Erkrankungen, einschließlich Infektionen, immer mehr an Bedeutung (Füssle und Sziegoleit

2004). Infektionen mit multiresistenten Keimen sind dabei mit einer wesentlichen Morbidität und Mortalität assoziiert (O'Fallon, Pop-Vicas et al. 2009).

Die vorliegende Arbeit untersuchte in einem rein geriatrischen Patientenkollektiv über 60 Jahren die Prävalenz von mr-MSSA und MRSA sowie Risikofaktoren für eine Trägerschaft. Es zeigte sich eine Prävalenz mr-MSSA von 5,7% und eine MRSA-Prävalenz von 7,8%.

Boers, van Ess et al. (2011) untersuchten in einem Verbrennungszentrum Patienten, die *S. aureus*-Träger waren. Ihre Analyse ergab steigende Prävalenzraten mr-MSSA von 0% 2005, 3,3% 2006, 6,1% 2007 und 7,8% 2008. Auch wenn sich das klinische Setting von der aktuellen Studie unterschied, sind dennoch deren Ergebnisse mit dem vorliegenden Wert von 5,7% vergleichbar.

Untersuchungen aus anderen Ländern zeigten bezüglich MRSA vergleichbare Raten (O'Sullivan und Keane 2000, Mainous, Hueston et al. 2006, Barrufet, Vendrell et al. 2014, Almeida, Nunes et al. 2015). So ergab eine ältere irische Studie bei der Untersuchung der Punktprävalenzen in sechs verschiedenen Altenheimen einen ähnlichen MRSA-Anteil. Diese wurden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mit einem Abstand von 5-6 Monaten bestimmt. Insgesamt wurden 754 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 83 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Abstriche entstammten ebenfalls unterschiedlichen Körperstellen wie den Nasenvorhöfen, der Mundschleimhaut, dem Haaransatz, den Axillae, dem Perineum sowie verschiedenen Hautläsionen wie Fußulzera und Wunden. Die erste Untersuchung zeigte insgesamt eine MRSA-Prävalenz von 8,6%, die zweite eine von 10,1%. Innerhalb der verschiedenen Heime variierten jedoch die Prävalenzraten von 1-27% (O'Sullivan und Keane 2000). Eine populationsbasierte Studie aus den USA analysierte die nasale Kolonisation mit *S. aureus* und MRSA sowie Risikofaktoren für deren Vorkommen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen. Unter den Personen mit *S. aureus* waren im Alter von 1

bis 64 Jahren 2,03% Träger von MRSA verglichen mit 8,82% bei den über 65-jährigen. Damit zeigte sich in dieser Altersgruppe die höchste Prävalenz (Mainous, Hueston et al. 2006). Eine weitere Studie verglich die MRSA-Prävalenz in 4 Langzeitpflegeeinrichtungen und einem Akutkrankenhaus. Insgesamt wurden 699 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 413 (59,1%) aus Langzeitpflegeeinrichtungen und 286 (40,9%) aus einem Akutkrankenhaus. Das mittlere Alter lag bei  $72.6 \pm 16.5$  Jahren. Insgesamt waren 114 Patienten MRSA-positiv. Während im Akutkrankenhaus die MRSA-Prävalenz einen ebenfalls vergleichbaren Wert von 7.3% aufwies, betrug sie in den Langzeitpflegeeinrichtungen sogar 22.5% ((Barrufet, Vendrell et al. 2014). Eine portugiesische Studie untersuchte ebenfalls ein rein geriatrisches Patientenkollektiv aus über 60-Jährigen. Man beschränkte sich hier jedoch nur auf die Analyse von Abstrichen aus Nasen- und Mundschleimhaut. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte in verschiedenen Gesundheitszentren im Rahmen der Primärversorgung. Insgesamt wurden 3361 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von 677 gefundenen *S. aureus*-Isolaten waren 77 MRSA (11,4%) (Almeida, Nunes et al. 2015). Anhand von Daten einer großen Untersuchung in 21 Rehabilitationskliniken mit unterschiedlichen fachlichen Schwerpunkten (orthopädisch, kardiologisch, onkologisch, neurologisch, geriatrisch und andere) wurden im Jahr 2014 im Rhein-Main-Gebiet Patientencharakteristika von insgesamt 2 440 Rehabilitationspatienten erhoben. Zusätzlich wurden Abstrichuntersuchungen aus Nase und Rachen bei 2155 Patienten auf MRSA durchgeführt. Im Vergleich zur Gesamtuntersuchung lagen bei geriatrischen und neurologischen Rehabilitationspatienten beschriebene MRSA-Risikofaktoren (Hautbarriereverletzungen, Bewegungseinschränkungen/ höherer Pflegebedarf, Desorientiertheit, Inkontinenz) in deutlich höherem Maße vor. Außerdem wiesen geriatrische Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine höhere Prävalenz der multiresistenten Erreger auf. So fanden sich dort 9,4% MRSA im Vergleich zu 0,2- 1,8% in den anderen Abteilungen (Heudorf, Farber et al. 2015).

Daraus resultiert, dass bei geriatrischen Patienten nicht nur ein höheres Risiko einer MRSA-Besiedlung/ -infektion besteht, sondern auch ein höheres Übertragungsrisiko auf andere Patienten (Heudorf, Farber et al. 2015). Daher sollten bei diesen Patienten intensivierete Hygienemaßnahmen vorgenommen werden (Ruscher 2014, Heudorf, Farber et al. 2015).

Wichtige klinische Fragestellungen schließen mit ein, wie häufig ältere Menschen mit multiresistenten Keimen besiedelt sind. In der vorliegenden Untersuchung betrug Prävalenz mr-MSSA 5,7% und die MRSA-Prävalenz 7,8%. Da das Vorkommen mr-MSSA größtenteils unerforscht ist, konnten die vorliegenden Ergebnisse nicht mit weiteren Daten aus der Literatur verglichen werden. Deshalb sind weitere Studien nötig, um das Vorkommen mr-MSSA nicht nur beim geriatrischen Patienten, sondern auch in unterschiedlichen Patientenkollektiven aufzuzeigen.

### 5.5 Potentielle Risikofaktoren beim älteren Menschen

#### 5.5.1 Altern

Die vorliegende Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen dem steigenden Lebensalter und einem vermehrten Auftreten resistenter *S. aureus* nachweisen. Die statistische Analyse zeigte zwar in den verschiedenen Altersgruppen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer positiven MSSA-Kultur mit zunehmendem Alter ( $p < 0,040$ ), jedoch konnte kein Zusammenhang hinsichtlich MRSA ( $p = 0,127$ ) oder mr-MSSA ( $p = 0,178$ ) hergestellt werden.

Bezüglich der Frage, ob Altern einen Risikofaktor für Antibiotikaresistenz bei *S. aureus* darstellt, findet man in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. So beobachteten Almeida, Nunes et al. (2015) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von MRSA bei den älteren Patienten ( $77.5 \pm 8.7$  vs.  $74.4 \pm 8.3$ ,  $p = 0.007$ ).

Bei Brugnaro, Fedeli et al. (2009) dagegen zeigte sich ebenfalls eine fehlende Assoziation zwischen dem Alter und einer MRSA-Trägerschaft beim geri-



atrischen Patienten. Ihre Punktprävalenzstudie aus zwei Langzeitpflegeeinrichtungen analysierte Nasenabstriche von 551 Bewohnern. Das mittlere Alter lag bei 83 Jahren. Insgesamt fanden sich 43 MRSA-Träger (7,8%). Eine Untersuchung nach verschiedenen Altersgruppen (unter 70, 70-80, 80 -90, über 90), konnte dabei keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für MRSA mit dem steigenden Alter bestätigen (Brugnarò, Fedeli et al. 2009). Lasseter, Charlett et al. (2010) beobachteten bei der Analyse von Nasenabstrichen von Bewohnern aus 51 Pflegeheimen sogar eine sinkende Wahrscheinlichkeit einer MRSA-Trägerschaft mit höherem Lebensalter ( $p=0,05$ ), während sie bezüglich MSSA mit zunehmendem Alter anstieg ( $p=0,03$ ). So waren Bewohner jünger als 81 wahrscheinlicher mit MRSA besiedelt, während MSSA vermehrt bei Bewohnern älter als 90 zu finden war. Eine andere Studie, deren Kollektiv auch jüngere Patienten einschloss, konnte ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Lebensalter bestätigen. So untersuchten Kutlu, Cevahir et al. (2012) Nasenabstriche von insgesamt 304 ambulanten Patienten mit Diabetes mellitus aus einer endokrinologischen Abteilung. Das Alter lag zwischen 25-78 Jahre. Bei 127 Personen fand man *S. aureus* (41,9%), bei 30 (9,9%) MRSA. Damit ergab sich bei 23,6% aller *S. aureus*-Isolate eine Methicillin-Resistenz.

Die aktuellen Ergebnisse sowie weitere Daten aus der Literatur unterscheiden sich also bezüglich einer Korrelation zwischen dem Alter und dem Vorkommen von *S. aureus*. Aufgrund der verschiedenen Studiendesigns und den sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven ist es aber sehr schwierig, einen direkten Vergleich der Ergebnisse durchführen zu können.

Insgesamt kann man sagen, dass die höhere Prävalenz chronischer Erkrankungen und chronischer Wunden, die zunehmende Immunschwäche, verzögerte Rekonvaleszenz und Immobilität sowie längere Aufenthalte in stationären Einrichtungen ein Grund sein können, weshalb ältere Menschen häufiger mit multiresistenten Keimen in Kontakt kommen als jüngere (Hofmann und Ruf 2008, Scerri, Monecke et al. 2013). Ob das Alter an sich auch bei älteren

Patienten ohne diese potentiellen Risikofaktoren mit einem erhöhten Auftreten von mr-MSSA und MRSA einhergeht, sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Von 112 untersuchten MRSA-Isolaten stammten 25 (22,3%), also knapp ein Viertel, aus einem Pflegeheim. Das Altern der Bevölkerung und die hohe Anzahl chronischer Erkrankungen führen dazu, dass immer mehr Menschen, in solchen Einrichtungen leben (Ruscher, Schaumann et al. 2012). Altenpflegeheime stellen ein Reservoir für *S. aureus* dar und können zur Verbreitung von MRSA in der Gesellschaft beitragen (Barrufet, Vendrell et al. 2014). Bedingt durch Grunderkrankungen, das enge Zusammenleben, wiederholte stationäre Behandlungen oder Antibiotikatherapien ergeben sich für die Bewohner Risiken für die Kolonisation oder Infektion mit resistenten Keimen (Albert, Wichelhaus et al. 2000, O'Fallon, Pop-Vicas et al. 2009, Ruscher, Schaumann et al. 2012). Zur MRSA-Prävalenz in Langzeitpflegeeinrichtungen liegen mehrere Studien vor. Ergebnisse aus jüngerer Vergangenheit zeigten in Deutschland eine MRSA-Prävalenz von 4,7% (Ruscher, Pfeifer et al. 2014). Internationale Daten ergaben Prävalenzen von 22,5% in Spanien (Vendrell, Capdevila et al. 2015), 25% in Irland (Ludden, Cormican et al. 2015) und 16% in Australien (Lim, Cheng et al. 2014). Aufgrund der unzureichenden Datenlage konnten bezüglich Antibiotikaresistenz und Wohnen im Heim bei den untersuchten Patienten keine weiteren Aussagen getroffen werden. Deshalb war es hier auch nicht möglich, Patienten aus Altenheimen mit den Patienten, die zuhause wohnen, zu vergleichen. Das Auftreten multi-resistenter Keime in Alten- und Pflegeheimen bedarf einer spezifischen Risikobewertung. Hier sind Kenntnisse der Übertragungswege und der Hygienemaßnahmen beim Personal erforderlich. Aktuell besteht für MRSA-besiedelte Personen keine Kontraindikation zur Aufnahme in ein Heim. Im Fall einer MRSA-Kolonisation muss individuell entschieden werden, welches Risiko einer Weiterverbreitung besteht. Dieses ist bei MRSA-Trägern mit produktivem Husten, Tracheostoma oder offenen Hautläsionen höher als bei

Bewohnern ohne Risikofaktoren. Heimbewohner mit einer MRSA-Besiedlung können am Gemeinschaftsleben und an Therapiemaßnahmen teilnehmen, wenn entsprechende Präventionsmaßnahmen zum Schutz anderer Mitbewohner eingehalten werden (Robert Koch-Institut 2016). Da bislang die Bedeutung und Konsequenz einer Besiedlung mit multiresistenten Erregern in Altenheimen nicht ausreichend geklärt sind, ist es wichtig, gezielt mehr Studien mit größeren Studienpopulationen in diesen Einrichtungen durchzuführen (Ruscher, Schaumann et al. 2012).

### **5.5.2 Diabetes mellitus Typ II**

#### **5.5.2.1 Multiresistente Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* und Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus***

Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten chronischen Krankheiten. Weltweit sind zirka 284 Millionen Erwachsene davon betroffen, die Prävalenz ist steigend (Dryden, Baguneid et al. 2015). Deutschland zählt mit 7,6 Mio. Betroffenen zu den zehn Ländern mit der höchsten Anzahl von Menschen mit Diabetes mellitus. Mit einem Anteil von über 95 Prozent sind die meisten an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Man geht bei etwa 7 bis 8 Prozent der erwachsenen Bevölkerung von einem ein Typ-II-Diabetes aus (Tamayo, Brinks et al. 2016). Diabetes mellitus Typ II tritt vor allem in höherem Lebensalter auf und ist mit Übergewicht und Bewegungsmangel assoziiert. In der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren liegt der Anteil bei über 20 Prozent (Tamayo, Brinks et al. 2016).

Diabetes mellitus ist mit einem höheren Risiko für Haut- und Weichteilinfektionen verbunden. Diese gehen nicht selten mit einer beträchtlichen Morbidität einher (Ray, Suaya et al. 2013). Immundysfunktion, diabetische Neuropathie, metabolische Störungen und eine schlechtere Durchblutung aufgrund von vermehrter Atherosklerose prädisponieren für Infektionen (Lipsky, Berendt et al. 2006, Dryden, Baguneid et al. 2015). Die geschwächte Immunantwort bei Diabetikern und das Zusammenspiel pathogener Keime sind kritische

Faktoren, die den Wundheilungsprozess beeinflussen können (Murali, Kavitha et al. 2014). Die reduzierte Abwehrlage und die zahlreichen Interaktionen der Diabetiker mit dem Gesundheitssystem erhöhen das Risiko nosokomialer Infektionen. Die Anzahl der durch Haut- und Weichteilinfektionen bedingten Krankenhausaufenthalte ist bei Diabetikern mehr als doppelt so hoch wie bei Nicht-Diabetikern (Richard, Lavigne et al. 2012). Vor allem das diabetische Fußsyndrom gilt als eine Hauptkomplikation und stellt ein medizinisches, soziales sowie wirtschaftliches Problem dar. Es betrifft etwa ein Viertel aller Patienten mit Diabetes mellitus (Parsa und Samani 2015). Von besonderer Bedeutung sind bakterielle Infektionen. Aufgrund der defekten Hautbarriere dienen diabetische Fußulzera als Eintrittspforte für Erreger. Zu den häufigsten Mikroorganismen gehören hier *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken, *Streptococcus pyogenes* und *Enterococcus*. Gleichzeitig beobachtet man eine Zunahme gramnegativer Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* und der Enterobakterien *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* (Cervantes-Garcia, Garcia-Gonzalez et al. 2015).

Die aktuelle Studie zählte insgesamt unter den über 60-Jährigen 125 Typ II-Diabetiker. 14,2% der MSSA-Isolate wiesen unter den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mehr als zwei Antibiotikaresistenzen auf. Die MRSA-Prävalenz betrug 13,6%.

In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz bei Diabetikern. So findet man in älteren Studien aus anderen Ländern Werte von 1% bis 7,3% (Jernigan, Pullen et al. 2003, Salgado, Farr et al. 2003, Davis, Stewart et al. 2004, Harbarth, Francois et al. 2005, Hidron, Kourbatova et al. 2005, Rim und Bacon 2007). Kutlu, Cevahir et al. (2012) analysierten Abstriche aus Nasenvorhöfen ambulanter Patienten mit Diabetes mellitus. Von 304 Diabetikern waren insgesamt 41,9% mit *S. aureus* besiedelt, 9,9% mit MRSA. 23,6% aller *S. aureus*-Isolate wiesen eine Methicillin-Resistenz auf. Eine andere Untersuchung schloss 41 Patienten mit diabetischem Fuß ein. Das mittlere Alter lag bei  $65,8 \pm 13,76$ . Abstriche aus Fußläsionen zeigten einen

Anteil von 59% MSSA und einen Anteil von 33% MRSA (Perim, Borges Jda et al. 2015). Sie fanden damit deutlich mehr MRSA-Stämme unter den Diabetikern. Jedoch unterschieden beide Studien nicht zwischen Diabetes Typ I und Typ II. Eine mexikanischen Studie untersuchte 100 Diabetes Typ II-Patienten mit diabetischem Fuß. Diese waren zwischen 20 und 82 Jahren alt. Die am häufigsten aus den infizierten Läsionen isolierten Keime waren *S. aureus* mit 42%. Von 42 Fällen waren 8 MSSA (19%) und sogar 34 MRSA (81%). Damit bildeten MRSA den Großteil der *S. aureus*-Isolate (Cervantes-Garcia, Garcia-Gonzalez et al. 2015).

Resistente Pathogene, vor allem Methicillin-resistente *S. aureus*, stellen eine Herausforderung in der Behandlung von Diabetes-Patienten dar (Lipsky, Tabak et al. 2010). In einem geriatrischen Patientenkollektiv sollte deshalb die Rolle von Diabetes mellitus Typ II als potentieller Risikofaktor für das Vorkommen mr-MSSA und MRSA untersucht werden. Die vorliegenden Ergebnisse konnten bei den Personen über 60 Jahren unter den MSSA-Isolaten eine Assoziation zwischen Antibiotikaresistenz und Diabetes mellitus Typ II zeigen. So ergab sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem Auftreten mr-MSSA ( $p < 0,016$ ). Gleichzeitig gelang es aber nicht, bezüglich MRSA einen Zusammenhang nachzuweisen ( $p < 0,460$ ).

Ob Diabetes mellitus vermehrt mit dem Auftreten von MRSA einhergeht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zu mr-MSSA gibt es hierzu bisher keine Daten. Graham, Lin et al. (2006) beschäftigten sich mit potentiellen Risikofaktoren für das Vorkommen von MRSA. Dabei zeigte sich neben einem Alter ab 65 Jahren, weiblichem Geschlecht, Leben in einer Langzeitpflegeeinrichtung bei Diabetes mellitus Typ II ein möglicher Zusammenhang. Lipsky, Tabak et al. (2010) untersuchten Daten von Patienten aus 97 ausgewählten Krankenhäusern im Nordosten der USA zwischen 2003 und 2007. Insgesamt wurden 3030 Diabetiker eingeschlossen, unter denen man Typ 1 und Typ 2-Diabetiker zusammenfasste. Das Alter der Patienten lag zwischen 47 und 78

Jahren. Man unterschied zwischen Fußinfektionen und Infektionen weiterer Körperstellen. Als häufigste Isolate wurden Methicillin-sensible Staphylokokken gefunden. 8% der Patienten waren MRSA-positiv. Im Vergleich zu anderen isolierten Keimen zeigte sich im Verlauf nur bei den MRSA ein signifikanter Anstieg der Prävalenz von 14% auf 24,6% in Nicht-Fuß-Läsionen und von 11,6% auf 21,9% in Fußläsionen.

Im Gegensatz dazu gibt es Daten aus bevölkerungsbasierten Studien, die suggerieren, dass andere Faktoren als Diabetes mellitus Typ II das Risiko für eine MRSA-Trägerschaft erhöhen. Eine australische Studie von Hart, Hamilton et al. (2015) beschäftigte sich ebenfalls mit der Frage, ob Diabetes mellitus Typ II das Risiko einer *S. aureus*- oder MRSA-Trägerschaft erhöht. Dabei wurden Abstriche von 660 Patienten mit einem mittleren Alter von  $65.1 \pm 11.5$  Jahren (10-90 Jahre) untersucht. Diese wurden aus Nasenvorhöfen und Axillae entnommen. 53.1% Patienten waren männlich und 97.1% hatten Diabetes mellitus Typ II. Bei 258 (39.1%) zeigte sich ein Wachstum von *S. aureus*, von denen 8 (3.1%) MRSA waren. Das mittlere Alter lag bei den *S. aureus*-positiven Patienten bei  $63.7 \pm 12.9$ , bei den *S. aureus*-negativen bei  $65.9 \pm 10.4$ . Die *S. aureus*-Träger waren damit sogar signifikant jünger ( $p \leq 0,025$ ), waren eher verheiratet oder lebten in einer festen Partnerschaft und hatten weniger wahrscheinlich Diabetes mellitus Typ II ( $p \leq 0,034$ ). Bezüglich der Geschlechterverteilung, der Diabetes-Dauer, der Höhe des HbA1c oder der Prävalenz von Diabeteskomplikationen gab es keinen Unterschied ( $P \geq 0.08$ ) (Hart, Hamilton et al. 2015).

Es wurde zusätzlich untersucht, ob Typ II-Diabetiker unter Insulintherapie ein erhöhtes Risiko für das Vorkommen von mr-MSSA, MRSA und > 2 gramnegativen Keimen im Vergleich zu Typ II-Diabetikern ohne Insulintherapie aufweisen. In der vorliegenden Studie konnten sich bei der Variable Insulintherapie keine signifikanten Abhängigkeiten hinsichtlich mr-MSSA ( $p > 0,999$ ), MRSA. ( $p = 0,229$ ) sowie >2 gramnegativen Keimen ( $p = 0,391$ ) bestätigen. Betrachtet man die Häufigkeiten, so ist der Anteil bei den Insulinpflichtigen

fast doppelt so groß. Jedoch sind die Fallzahlen hier relativ klein, so dass sich dieser Unterschied nicht als signifikant erweist. In der Literatur existieren bezüglich Insulintherapie unterschiedliche Aussagen. Hart, Hamilton et al. (2015) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Insulintherapie und einer nasalen oder axillären MRSA-Trägerschaft nachweisen. Jedoch war auch hier das Risiko für MSSA nicht erhöht. Im Gegensatz dazu zeigte eine ältere Studie von Troillet, Carmeli et al. (1998), dass Injektionsbehandlungen im Allgemeinen einen signifikanten Risikofaktor für eine nasale MRSA-Trägerschaft darstellen. Auch Baykam, Esener et al. (2009) sowie Kutlu, Cevahir et al. (2012) beobachteten ein erhöhtes Risiko einer nasalen MRSA-Besiedlung bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus.

Die häufigen behandlungsbedürftigen Haut- und Weichteilinfektionen bei Diabetikern erfordern Antibiotikatherapien, die wiederum zur Selektion resistenter Bakterienstämme führen können. Möglicherweise zeigten deshalb die vorliegenden Daten einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem Vorkommen mr-MSSA. Bezüglich einer Besiedlung mit MRSA ergab sich in der Studie jedoch keine Evidenz eines erhöhten Risikos durch Diabetes mellitus Typ II oder durch eine Insulintherapie. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die kleine Anzahl der Typ II-Diabetiker mit MRSA eine Assoziation maskierte. Die fehlende Signifikanz der Untersuchung könnte sich auf eine lückenhafte Datenerhebung zurückführen lassen. Bei der Auswertung der Krankenakten wurden weder Glukosewerte im Blut oder im Urin noch der HbA<sub>1c</sub> berücksichtigt. Folglich wurden eventuell einige Diabetiker nicht als solche erkannt und konnten deshalb nicht in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die erhöhte Besiedlungsrate bei Diabetikern in der vorliegenden Studie bezüglich mr-MSSA und in anderen Untersuchungen bezüglich MRSA stellt möglicherweise eine Selektionsbias dar und/oder ist auf einen Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren wie Adipositas, Niereninsuffizienz oder kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (Wertheim, Melles et al. 2005,

van Belkum, Verkaik et al. 2009). Insgesamt ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Studien mit der vorliegenden auch schwierig. Die verschiedenen untersuchten Patientenkollektive, der unterschiedliche klinische Kontext und die verfügbaren Daten führten vielleicht zu den unterschiedlichen Erkenntnissen. Deshalb bedarf es hier weiterer Untersuchungen, um genauere Aussagen über Diabetes mellitus Typ II im Alter und Antibiotikaresistenz bei *S. aureus* treffen zu können.

### 5.5.2.2 Gramnegative Bakterien

Eine Vielzahl der *S. aureus*-Isolate, die Haut- und Weichteilinfektionen bei Diabetikern verursachen, sind methicillin-resistent. Häufige Krankenhausbesuche und Operationen in dieser Patientengruppe sowie das gehäufte Vorkommen von Durchblutungsstörungen erhöhen das Risiko für MRSA. Daher sollten Kliniker wachsam sein beim Erkennen dieser Infektionen und bei der Auswahl der passenden Antibiotikatherapie (Dryden, Baguneid et al. 2015). Neben den bereits bekannten Problemen mit resistenten *S. aureus* sollten zukünftige Therapiestrategien bei Diabetikern die ansteigende Menge gramnegativer Bakterien, besonders von *Pseudomonas aeruginosa*, berücksichtigen (Korber, Schmid et al. 2010, Jockenhofer, Chapot et al. 2014). Die vorliegende Analyse zeigte nicht nur bei den Diabetikern mit einem Ulkus, sondern auch im Gesamtkollektiv eine signifikante Abhängigkeit zwischen mehr als 2 gramnegativen Keimen und dem Risikofaktor Diabetes mellitus Typ II ( $p=0,022$  bzw.  $0,038$ ).

In der Literatur berichteten Studien ebenfalls über einen Anstieg der Prävalenz gramnegativer Keime in diabetischen Fußulzerationen (Shankar, Mohan et al. 2005, Gadepalli, Dhawan et al. 2006, Ramakant, Verma et al. 2011). Korber, Schmid et al. (2010) konnten bei der Untersuchung chronischer Fußulzerationen einen Shift innerhalb des bakteriellen Spektrums von Grampositiven hin zu Gramnegativen nachweisen. Die dominierenden Keime waren *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus mirabilis*. Eine retrospektive



Studie zeigte bei der Analyse diabetischer Fußulzera mit 61,3% einen höheren Anteil gramnegativer als grampositiver Bakterien mit 38,7%. Von allen Isolaten war *Pseudomonas* am häufigsten mit 29,8%, gefolgt von *S. aureus* mit 16,7% und *Enterococcus spp.* mit 11,5% (Turhan, Mutluoglu et al. 2013). Auch Murali, Kavitha et al. (2014) beobachteten in diabetischen Wunden eine höhere Prävalenz gramnegativer Bakterien, während in nicht-diabetischen Ulzerationen grampositive häufiger waren.

Nachdem die letzten Jahrzehnte durch eine zunehmende Ausbreitung grampositiver nosokomialer Infektionserreger gekennzeichnet waren, zeichnet sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Resistenzen bei gramnegativen Stäbchenbakterien ab (Wendt, von Baum et al. 2012). Die Verbreitung von multiresistenten Stämmen unter den *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa* schränkt die Therapieoptionen deutlich ein (Thabit, Crandon et al. 2015). Die Zunahme resistenter Stämme ist nicht nur durch eine Verbreitung einzelner Resistenzgene in einzelnen Spezies gekennzeichnet, sondern auch durch eine rasche Verbreitung immer neuerer Resistenzgene. Diese können zwischen verschiedenen gramnegativen Spezies ausgetauscht werden (Wendt, von Baum et al. 2012). In den letzten Jahren beobachtete man bei gramnegativen Infektionserregern eine besorgniserregende Zunahme der beta-Lactam-Resistenz, insbesondere der Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und gegenüber Carbapenemen (Kaase 2012, Pfeifer und Eller 2012). Solche resistente Stämme bilden verschiedene beta-Lactamasen, wobei die Extended-Spectrum beta-Lactamasen (ESBL) besonders an Bedeutung gewonnen haben. Durch die Lokalisation der ESBL-Gene auf Plasmiden kommt es zu einer schnellen Weiterverbreitung der Resistenz sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen den verschiedenen gramnegativen Spezies (Pfeifer und Eller 2012, Wendt, von Baum et al. 2012). Ferner schränken auch steigende Resistenzen gegen Fluorchinolone die empirischen Therapieoptionen bei gram-negativen Infektionen ein (Peirano und Pitout 2014, Dan, Shah et

al. 2016). Die KRINKO (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) verwendet beim Vorliegen einer Multiresistenz unter den Gramnegativen die Akronyme 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit einer Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen) und 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit einer Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen). Dabei sind für jede Antibiotikagruppe Leitantibiotika angegeben, deren Unwirksamkeit jeweils zur Eingruppierung führt. Dazu gehören die Acylureidopenicilline mit der Leitsubstanz Piperacillin, die Cephalosporine der 3./4. Generation mit den Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim, die Carbapeneme mit den Leitsubstanzen Meropenem und/oder Imipenem sowie die Fluorchinolone mit der Leitsubstanz Ciprofloxacin. Vor allem solche Infektionen führen zu einer steigenden Morbidität und Mortalität und erhöhen die wirtschaftlichen Kosten durch aufwändigere Behandlungen und Krankenhausaufenthalte (Thabit, Crandon et al. 2015).

### 5.5.3 Ulkus

In Deutschland empfiehlt das Robert-Koch-Institut ein Screening MRSA-positiver-Patienten bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (Robert Koch-Institut 2015). Besonderes Augenmerk sollte auf Patienten mit chronischen Dermatosen gelegt werden. Dazu zählen insbesondere chronische Ulzera, aber auch chronische Ekzeme wie das atopische Ekzem (Abeck und Mempel 1998, Ruscher 2014, Daeschlein, von Podewils et al. 2015).

In fast jeder chronischen Wunde können verschiedene Bakterienspezies entdeckt werden. Einige Studien zeigen, dass bestimmte Mikroorganismen zu einer verzögerten Wundheilung führen können (Murali, Kavitha et al. 2014). Es wurde erkannt, dass der Biofilm einen Hauptfaktor für die Heilungsverzögerung und für ein niedriges Therapieansprechen darstellt (Mihai, Holban et al. 2014). Doch auch wenn die Besiedlung mit einem Mikroorganismus nicht automatisch mit einer Heilungsverzögerung verbunden ist, kann sich aus einer unproblematischen Kolonisation eine Infektion bis hin zu einer Sepsis

entwickeln (Korber, Schmid et al. 2010). Seit mehreren Jahrzehnten wird über eine weltweite Zunahme multiresistenter Bakterien in chronischen Wunden berichtet (Spichler, Hurwitz et al. 2015). Diese Infektionen können mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein (Tentolouris, Petrikkos et al. 2006, Wang, Sun et al. 2010). Der Nachweis von Keimen erfolgt meist durch die Entnahme von Abstrichmaterial (Jockenhofer, Gollnick et al. 2013). Dabei ist *S. aureus* unter den grampositiven Keimen das am meisten aus Ulzera isolierte Pathogen (Korber, Schmid et al. 2010, Jockenhofer, Gollnick et al. 2013, Jockenhofer, Chapot et al. 2014). Chronische Wunden stellen Risikofaktoren für MRSA dar (Reich-Schupke, Warneke et al. 2010). Verschiedenen älteren Studien zufolge gehören Ulzera sogar zu den häufigsten Hautkrankheiten, die mit MRSA assoziiert sind (Trividic, Gauthier et al. 2002, Jappe, Petzoldt et al. 2004, Tentolouris, Petrikkos et al. 2006). Da diese vor allem in dermatologischen Abteilungen anzutreffen sind, ist hier besondere Vorsicht geboten, was MRSA-Infektionskontrollmaßnahmen inklusive Screening-Programme angeht (Daeschlein, Bloom et al. 2013). Solche dermatologische Patienten tragen wesentliche Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation/-Infektionen und können ein potentielles Reservoir für eine Übertragung auf andere darstellen (Daeschlein, Bloom et al. 2013).

Die vorliegende Studie untersuchte die Häufigkeit resistenter *S. aureus* bei älteren Patienten. Bei den über 60-Jährigen wurde bei Vorliegen eines Ulkus eine hohe Prävalenz resistenter *S. aureus* gefunden. Unter dem Begriff ‚Ulkus‘ wurden arterielle, venöse, gemischt arteriovenöse Ulzera, Stauungsdermatitis, diabetische Ulzerationen sowie anderweitig klassifizierte Ulzerationen zusammengefasst. Die Auswertungen zeigten unter den Ulkuspatienten einen Anteil von 19,2% mr-MSSA und von 22,6% MRSA.

Im Vergleich dazu konnte im Rahmen einer älteren Untersuchung aus den Jahren 1992–1996 bei 24% bis 50% der Patienten mit Ulcus cruris eine Resistenz von *S. aureus* gegen Oxacillin gefunden werden (Colsky, Kirsner et al. 1998). Dissemond, Schmid et al. (2004) untersuchten die bakterielle Ko-

Ionisation chronischer Wunden ambulanter Patienten, die sich im Rahmen der Wundsprechstunde an der Dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Essen von Januar 2002 bis Mai 2003 vorstellten. Die Abstrichmaterialien ergaben bei insgesamt 79 Patienten einen Anteil von 70,8% *S. aureus*, von denen 30,4% MRSA waren. In einer anderen retrospektiven Analyse dokumentierte man bakteriologische Abstriche von insgesamt 100 Patienten mit 107 chronischen Beinulzera, die sich in der Wundsprechstunde des Uniklinikums Essen in Behandlung befanden. Die am häufigsten gefundene Bakterienspezies war *S. aureus* in 59 (55,1%) Ulzera. Von diesen Isolaten waren 10 Stämme Methicillin-resistent, also in 16,9% aller *S. aureus*-Fälle (Korber, Schmid et al. 2010). Eine Studie von Jockenhofer, Gollnick et al. (2013) untersuchte Daten von 970 Patienten mit einem Ulkus verschiedener Entitäten aus insgesamt 10 dermatologischen Zentren in Deutschland (Hamburg, Kiel, München, Regensburg, Dresden, Magdeburg, Erlangen, Frankfurt, Bochum, Essen). Das mittlere Alter lag dabei bei 69.8 Jahren. *S. aureus* wurde in 47,6% der Fälle gefunden, davon waren 8,6% MRSA. In einer weiteren Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren konnten Jockenhofer, Chapot et al. (2014) ebenfalls zeigen, dass *S. aureus* als häufigstes Pathogen aus einem Ulcus cruris isoliert wurde. Dabei nahm jedoch die Häufigkeit *S. aureus*-positiver Ergebnisse aus den Abstrichen von 70,1% 2002/2003 auf 59,0% 2007/2008 und schließlich auf 53% 2012/2013 ab. Auch MRSA-Isolate verzeichneten einen Rückgang auf 12,5% über die beobachteten letzten 10 Jahre. Jedoch konnte die Studie einen steigenden Trend an gramnegativen Keimen in Ulzera cruris feststellen. In einer aus dem Jahr 2014 vorliegenden Studie untersuchte man insgesamt 1074 Bakterienstämme aus diabetischen und nicht-diabetischen Ulzerationen. 85% der gefundenen *S. aureus*-Isolate waren MDROs. Von allen *S. aureus*-Stämmen wurden 27% MRSA gefunden (Murali, Kavitha et al. 2014).

Auch wenn sinkende Inzidenzraten besonders in Europa zu verzeichnen sind, stellen MRSA immer noch ein wesentliches Problem dar (Daeschlein,

von Podewils et al. 2015). Ulzera gelten dabei als Hauptrisikofaktor für eine Besiedlung mit multiresistenten Keimen. Die häufigen Interaktionen mit dem Gesundheitssystem führen zu einem erhöhten Risiko für eine Kolonisation und der Zusammenbruch der intakten Hautbarriere erleichtert schließlich die Entstehung einer Infektion (Jans, Schoevaerds et al. 2013). Auch in den vorliegenden Auswertungen bestätigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Multiresistenz bei älteren Menschen mit einem Ulkus. Sowohl zu mr-MSSA ( $p=0,006$ ) als auch zu MRSA ( $p=0,005$ ) bestand hier ein signifikanter Zusammenhang.

Cox und Bowie (1999) führten eine MRSA-Prävalenzstudie in 17 Pflegeheimen in Nordhamptonshire über einen Zeitraum von 20 Monaten durch. Das Durchschnittsalter lag bei 80 Jahren. Bei 13 von 275 Bewohnern (4,7%) ergab sich eine Besiedlung mit MRSA. Individuelle Risikofaktoren für eine Kolonisation waren neben männlichem Geschlecht ( $p=0,046$ ) das Vorhandensein von Hautulzerationen ( $p=0,020$ ) und Wunden. Auch Jans, Schoevaerds et al. (2013) beschäftigten sich mit der Epidemiologie multiresistenter Keime in belgischen Pflegeheimen. Zu diesem Zweck wurden auch Prävalenz und Risikofaktoren von MRSA bei insgesamt 2791 Bewohnern aus 60 teilnehmenden Heimen untersucht. Das mittlere Alter lag bei 86 Jahren. Das Screening ergab einen MRSA-Anteil von 12,2%. Als Risikofaktoren identifizierte man eine vorhergehende MRSA-Trägerschaft, Ulkus oder chronische Wunden, ein geringes Maß an Selbstständigkeit und die Einnahme von Antazida (Jans, Schoevaerds et al. 2013). Die polnische Studie von Romaniszyn, Pobiega et al. (2014) verfolgte das Ziel, die Prävalenz und das Resistenzprofil von MRSA-Isolaten in Langzeitpflegeeinrichtungen in Krakau zu untersuchen und ebenfalls potentielle Risikofaktoren für eine MRSA-Kolonisation/Infektion zu analysieren. Dazu wurde eine Gruppe von 193 Bewohnern in den Jahren 2009 bis 2010 untersucht. Ihr durchschnittliches Alter lag bei 76,2 Jahren. Insgesamt zeigte sich bei 17,6% der Bewohner eine Kolonisation/Infektion mit MRSA. Zu den Faktoren, die mit MRSA assoziiert wa-

ren, gehörten neben dem Allgemeinzustand des Patienten, einer reduzierten körperlichen Aktivität, Wundinfektionen (OD 4,6), Diabetes (OD 1,6), Blasen-kathetern (OD 1,6) und Stuhlinkontinenz (OD 1,2) auch das Vorliegen von Ulzera (OD 2,1) (Romaniszyn, Pobiega et al. 2014). Eine Studie der dermatologischen Klinik der Universitätsklinik Greifswald befasste sich ebenfalls mit den Risikofaktoren für eine MRSA-Trägerschaft. Insgesamt wurden 3788 Patienten mit einem niedrigeren Durchschnittsalter von  $59 \pm 19$  Jahren in die Studie eingeschlossen. Während eines 4,5-jährigen Zeitraumes erfolgte ein Screening durch systematische Abstrichentnahme aus Nasenvorhöfen, Wunden und anderen Hautverletzungen. Auch hier waren Ulzera neben Diabetes Typ II und atopischer Dermatitis signifikant mit MRSA assoziiert (Daeschlein, von Podewils et al. 2015).

Besonders ältere Menschen sind von schlecht heilenden Ulzerationen betroffen. Durch die defekte Hautbarriere und das nachlassende Immunsysteme kommt es häufig zu bakteriellen Superinfektionen. Wundmanagement beinhaltet nicht nur das Verständnis der Ätiologie, sondern auch die Kenntnis der Prävalenz der besiedelnden Keime und deren Antibiotikaempfindlichkeit (Murali, Kavitha et al. 2014). Die vorliegenden Ergebnisse veranschaulichten die Präsenz multiresistenter *S. aureus* und den hohen Anteil von MRSA-Isolaten in Ulzerationen bei älteren Menschen. Da auch Diabetes mellitus Typ II bei Vorliegen eines Ulkus mit dem vermehrten Vorkommen von gram-negativen Keimen assoziiert war, sollten diese Ergebnisse in den zukünftigen Behandlungsstrategien berücksichtigt werden.

### 5.5.4 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem ist eine häufige chronisch entzündliche Hautkrankheit, die mit verschiedenen Symptomen wie Juckreiz, Trockenheit und Superinfektionen einhergeht (Jung, Chung et al. 2015). Insgesamt verdoppelte bis verdreifachte sich in den letzten 30 Jahren weltweit die Prävalenz des atopischen Ekzems (Niebuhr, Mai et al. 2008). Es betrifft 10-20% der Kinder und

1-3% der Erwachsenen (Petry, Lipnharski et al. 2014). Bozek, Fisher et al. (2012) zählten 1,86% bei den über 60-Jährigen, verglichen mit 5,3% bei den 6-12-Jährigen und 3,02% bei den 20-44-Jährigen (Sybilski, Raciborski et al. 2015). Studien aus Japan zeigten Prävalenzen von 2,6% bei den über 60-Jährigen, von 11,8% bei den 6-7-Jährigen und von 9,8% bei den 20-29-Jährigen (Muto, Hsieh et al. 2003, Saeki, Tsunemi et al. 2006, Takeuchi, Esaki et al. 2014).

Aufgrund des demographischen Wandels beobachtet man in der älteren Bevölkerung eine Zunahme des atopischen Ekzems (Bozek, Fisher et al. 2012). Die Ätiologie des atopischen Ekzems beim Älteren ist unter anderem auf die Immunoseneszenz mit einer Abnahme der T-Zellfunktion zurückzuführen (Tanei 2015). Auch spielen altersbedingte Veränderungen der Sexualhormone, die Barrieredysfunktion der Haut und die gestörte Schweißproduktion eine Rolle (Tanei und Hasegawa 2016). Im Alter zeigen sich einige klinische Besonderheiten. Es ist vor allem das männliche Geschlecht betroffen. Man findet weniger Lichenifikationen an Ellenbeugen und Kniekehlen. Dafür beobachtet man mehr ekzematöse Veränderungen im Gesicht und am Nacken sowie lichenifizierte oder nässende Läsionen am Stamm und den Extremitäten (Tanei und Katsuoka 2008, Bozek, Fisher et al. 2012).

Die Hautflora unterscheidet sich beim Patienten mit atopischem Ekzem vom gesunden Menschen (Gomes, Malavige et al. 2011). Störungen einer intakten Hautbarriere sowie Veränderungen der angeborenen und erworbenen Immunantwort führen vermehrt zu Kolonisationen und Infektionen durch Mikroorganismen (Eichenfield, Tom et al. 2014, Petry, Lipnharski et al. 2014). Häufige Komplikationen des atopischen Ekzems schließen daher Infektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen ein (Werfel, Schwerk et al. 2014). Die Kolonisation mit *S. aureus* gilt als einer der wichtigsten erschwerenden Faktoren (Bozek, Fisher et al. 2012, Eichenfield, Tom et al. 2014). Man findet das Bakterium bei 75-100% der Patienten, während es von nur 5-30% der gesunden Bevölkerung isoliert wird (Higaki, Morohashi et al. 1999, Breuer, S et al.

2002, Gong, Lin et al. 2006). *S. aureus*-Isolate kommen dabei häufiger auf der Haut von jugendlichen und erwachsenen Patienten vor (Werfel, Heratizadeh et al. 2016). Durch verschiedene Mechanismen kann es Hautläsionen triggern und verstärken (Gomes, Malavige et al. 2011). Studien zeigen eine immunopathologische Wirkung der Staphylokokken-Enterotoxine A,B,C,D,E und TSST. Sie besitzen Superantigeneigenschaften und können so eine Entzündung hervorrufen (Gomes, Malavige et al. 2011, Bozek, Fisher et al. 2012). Superantigenspezifisches IgE wird bei über der Hälfte der erwachsenen Patienten gefunden und korreliert mit der Schwere der Ekzeme (Niebuhr, Mai et al. 2008).

In die vorliegende Studie wurden nur Abstriche mit positivem *S. aureus*-Nachweis eingeschlossen. Bei den rekrutierten Patienten mit atopischem Ekzem wurde hier jedoch nicht zwischen einer Infektion oder Kolonisation unterschieden. Es war schwierig, Stellungnahme zu der Frage ‚Kolonisation oder Infektion‘ nach Definition des Robert-Koch-Instituts zu beziehen. Die Entnahme der Abstriche erfolgte von verschiedenen Stellen betroffener Haut. Es war retrospektiv nicht evaluierbar, wie stark die Entnahmestellen klinisch betroffen waren und ob diese auch tatsächlich den am stärksten betroffenen Arealen entsprachen. Auch konnte man anhand der klinischen Beschreibung des Hautbefundes keine Rückschlüsse auf eine mögliche Infektion ziehen. Daneben fehlten weitere klinische Anzeichen wie Fieber und Lymphknotenschwellung, die für eine bakterielle Infektion sprechen könnten.

Es ist allgemein jedoch schwierig, eine klare Unterscheidung zwischen einer Kolonisation und einer Infektion bei Patienten mit atopischem Ekzem zu treffen. Die Übergänge zwischen beiden Begriffen sind fließend und können überlappen (Hon, Tsang et al. 2016). Die klinische Relevanz einer bakteriellen Überwucherung ist patientenabhängig. Die meisten Patienten mit atopischem Ekzem zeigen keine erhöhte Morbidität durch eine Kolonisation mit *S. aureus*. Da das klinische Erscheinungsbild einer aktiven lokalisierten Infektion nur schwer von einem aktiven atopischen Ekzem zu unterscheiden ist,



ergibt sich für den behandelnden Arzt eine diagnostische Herausforderung (Sidbury, Davis et al. 2014). Bestimmte klinische Zeichen wie zum Beispiel Krusten können sowohl bei einer Infektion als auch bei einem aktiven Ekzem auftreten. Purulentes Exsudat und Pusteln auf der Haut sprechen eher für die Diagnose einer bakteriellen Superinfektion der entzündeten Haut (Sidbury, Davis et al. 2014). Ausmaß und die Schwere der Läsionen können nützlich sein, um eine moderate bis starke Besiedlung/ Infektion bei Patienten mit atopischem Ekzem zu unterscheiden (Hon, Tsang et al. 2016).

Häufig kommen topische antimikrobielle Wirkstoffen in der Behandlung des atopischen Ekzems zur Anwendung. Fusidinsäure und Mupirocin sind hier die am meisten verwendeten Substanzen (Park, Kim et al. 2012). In der vorliegenden Analyse der Patienten mit atopischem Ekzem zeigten sich von 47 untersuchten MSSA-Stämmen 12,8% resistent gegen Fusidinsäure und 2,1 % gegen Mupirocin. Niebuhr, Mai et al. (2008) beobachteten in ihrer Studienpopulation aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischem Ekzem 25% resistente *S. aureus*-Stämme. Jung, Chung et al. (2015) zeigten bei erwachsenen Patienten mit 30,53% in chronischen und 35% in akuten Läsionen ebenfalls relativ hohe Werte.

Unter *S. aureus*-Isolaten wurde ein Anstieg der Resistenz gegen Fusidinsäure mit der Dauer der Anwendung beschrieben (Yu, Liu et al. 2015). So lässt sich möglicherweise das vorliegende Ergebnis mit einem Anteil von 12,8% resistenten MSSA bei den geriatrischen Patienten im Vergleich zu Studien bei Kindern begründen. Hier fanden Hoeger (2004) mit 6% und Hon, Tsang et al. (2015) mit 5,7% bei Kindern mit atopischem Ekzem ein deutlich niedrigeres Ergebnis.

Topische oder systemische Antibiotika werden zur Therapie kolonisierter, nicht infizierter Haut nicht empfohlen (Sidbury, Davis et al. 2014). Die Kolonisierungsrate bei Patienten mit atopischem Ekzem wird zwar durch topische oder systemische Antibiotika reduziert, steigt jedoch innerhalb von Tagen bis

Wochen nach Beendigung der Therapie auf das gleiche Level wie zuvor an (Boguniewicz, Sampson et al. 2001, Bath-Hextall, Birnie et al. 2010). In der aktuellen Leitlinie über das Management der Therapie des atopischen Ekzems werden topische antimikrobielle Wirkstoffe nicht mehr im Allgemeinen empfohlen (Werfel, Schwerk et al. 2014). Zum einen können sie zu einer Sensibilisierung mit folgender Kontaktdermatitis führen, zum anderen fördern sie die Ausbildung weiterer Resistenzen (Breuer, Wittmann et al. 2005, Eichenfield, Tom et al. 2014, Werfel, Heratizadeh et al. 2016). Ein Review von Bath-Hextall, Birnie et al. (2010) konnte zudem keinen klaren Vorteil im Gebrauch topischer Antibiotika oder Antiseptika finden sowohl bei superinfizierten als auch nicht infizierten Ekzemen. Obwohl der Zusatz von topischen Antibiotika zu topischen Steroiden die Anzahl an *S. aureus*-Isolaten auf der Haut verringert, konnte gezeigt werden, dass diese Kombination weder zu einem besseren Outcome noch zu einer geringeren Schwere der Erkrankung führt als ein Steroid allein (Gong, Lin et al. 2006, Hung, Lin et al. 2007, Schuttelaar und Coenraads 2008). Falls jedoch topische Steroide oder Calcineurininhibitoren zu einem unzureichenden Ansprechen führen oder eine evidente Superinfektion vorliegt, kann gemäß der aktuellen Leitlinie der Gebrauch einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie in Form einer topischen Antisepsis erwogen werden (Werfel, Heratizadeh et al. 2016).

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Wirksamkeit systemischer Antibiotika zur Verringerung von *S. aureus*-Kolonisierungsraten bei Patienten mit atopischem Ekzem beschäftigten. Jedoch sind die Daten über das Outcome einer systemischen Antibiose limitiert (Sidbury, Davis et al. 2014). Eine Crochane Metanalyse drei solcher Studien mit insgesamt 103 Patienten veranschaulichte, dass der Gebrauch systemischer antistaphylogener Wirkstoffe nur den Patienten mit einer offensichtlichen Infektion vorbehalten sein sollte (Bath-Hextall, Birnie et al. 2010).

Antigene von *S. aureus* können einen längeren Zeitraum nach der Eradikation überdauern. Eine unvollständige Eliminierung kann Resistenzen gegen-

über vorher noch wirksamen Substanzen fördern. Daher wird ein vernünftiger Gebrauch von Antibiotika nur bei Vorliegen von offensichtlichen bakteriellen Infektionen empfohlen, wenn topische Agenzien unzureichend sind (Sidbury, Davis et al. 2014, Werfel, Heratizadeh et al. 2016). Auf der Grundlage der aktuellen Resistenzlage gelten Cephalexin, das nur gegen grampositive Bakterien wirksam ist, oder ein anderes Cephalosporin der 1. Generation als Mittel der Wahl (Werfel, Heratizadeh et al. 2016). Hier erwiesen sich in der vorliegenden Studie 89,4% der MSSA-Isolate als sensibel. Das Anlegen einer Hautkultur mit Antibiogramm wird für rezidivierende oder therapieresistente Infektionen empfohlen (Sidbury, Davis et al. 2014).

In den letzten Jahren berichtete man über wachsende Resistenzen und eine Zunahme von MRSA (Jung, Chung et al. 2015). Im vorliegenden Patientenkollektiv der über 60-Jährigen mit atopischem Ekzem konnten unter den MSSA-Isolaten 12,8% Stämme mit mehr als zwei Resistenzen nachgewiesen werden. Die MRSA-Prävalenz betrug 13,5%. Ein Vergleich mit weiteren Daten aus der Literatur führt zu der Annahme, dass sich beim atopischem Ekzem im Alter keine höhere MRSA-Prävalenz als beim jüngeren Menschen ergibt. Bezüglich mr-MSSA mangelt es wiederum an Informationen. So fand eine kürzlich in Korea veröffentlichte Studie, die *S. aureus*-positive Abstriche sowohl von Kleinkindern von 0-2 Jahren, Kindern von 2-18 Jahren als auch von Erwachsenen über 18 Jahre analysierte, mit 12,9% eine vergleichbare MRSA-Prävalenz wie der vorliegende Wert (Jung, Chung et al. 2015). Zu einem ebenfalls ähnlichen Ergebnis mit 13,5% gelangten auch Gomes, Malavige et al. (2011), die allerdings nur Haut- und Nasenabstriche von Kindern sammelten. Aus einem ebenfalls rein pädiatrischen Patientengut zeigten Cavalcante, Abad et al. (2015) mit 26,6% und Tang, Wang et al. (2011) mit bis zu 30% sogar deutlich höhere MRSA-Prävalenzen als bei den untersuchten über 60-Jährigen.

In der Literatur beziehen sich die Daten primär auf ‚chronische Wunden‘ oder ‚Hautkrankheiten oder Ulzerationen‘ (Girou, Azar et al. 2000, Valencia,

Kirsner et al. 2004). Chronische Hauterkrankungen werden oft als Risikofaktor für Antibiotikaresistenz bezeichnet, jedoch ohne weitere Differenzierung (Bukharie, Abdelhadi et al. 2001, Iyer und Jones 2004). So untersuchten Jappe, Petzoldt et al. (2004) die MRSA-Prävalenz bei ambulanten dermatologischen Patienten in einem Alter von 6 Monaten bis 84 Jahren und beschrieben entzündliche Hauterkrankungen mit erosiven Läsionen als Risikofaktor für eine Trägerschaft. Die vorliegende Studie analysierte die Variable ‚atopisches Ekzem‘ und spezifizierte damit die Kategorie ‚chronische Hautkrankheit‘ genauer. Für Ulzera konnte sie einen Zusammenhang zum Vorkommen mr-MSSA und MRSA nachweisen. Beim atopischen Ekzem bestand jedoch weder für MRSA noch für mr-MSSA eine statistische Abhängigkeit. In einer aktuellen Studie über MRSA-Risikofaktoren bei dermatologischen Patienten mit einem mittleren Alter von  $59 \pm 19$  Jahren empfahlen Daeschlein, von Podewils et al. (2015), Hautkrankheiten mit einer hohen Rate an chronischer *S. aureus*-Besiedlung in die Screeningempfehlungen einzuschließen. Sie analysierten die Rolle des atopischen Ekzems und konnten einen signifikanten Zusammenhang zu einem erhöhten MRSA-Risiko nachweisen. Ferner zeigte ihre Untersuchung, dass das Hinzufügen des atopischen Ekzems zu den vom Robert-Koch-Institut empfohlenen Risikofaktoren die Screeningsensitivität verbessern könnte.

Die fehlenden Abhängigkeiten dieser Studie wurden möglicherweise durch die kleine Fallzahl oder durch die Entnahmetechnik der Abstriche begünstigt. Auch wenn man bei der retrospektiven Auswertung der Daten keinen Einfluss darauf nehmen konnte, sollte man den Kliniker darauf aufmerksam machen, von verschiedenen Hautarealen Abstriche zu machen. Zum einen sind ekzematöse Stellen dichter besiedelt als nicht betroffene Areale, zum anderen können *S. aureus* auf nicht betroffener Haut ein anderes Resistenzprofil aufweisen als Isolate, die von Hautläsionen entnommen wurden (Niebuhr, Mai et al. 2008, Gomes, Malavige et al. 2011). Angesichts der demografischen Entwicklung und der steigenden Prävalenz des atopischen Ekzems

beim älteren Menschen ist es wichtig, dessen Rolle als Risikofaktor für Antibiotikaresistenz in größeren Populationen mit adäquater Datenprävalenz zu untersuchen, die dem Studienkollektiv fehlte.

### 6 Allgemeine Limitationen

In der vorliegenden Studie sollten bestimmte Punkte kritisch betrachtet werden. So konnten bei der Auswertung der Patientenakten aufgrund fehlerhafter oder mangelnder Dokumentation Fehler auftreten. Deshalb war es nicht sicher auszuschließen, dass verschiedene Variablen bei manchen Patienten in der Statistik übersehen wurden, besonders bei denen, deren Daten unvollständig waren.

Einschränkend muss auch darauf hingewiesen werden, dass aufgrund einer möglicherweise fehlerhaften oder lückenhaften Technik der Abstrichentnahme die Zahl der *S. aureus*-Isolate höher hätte sein können. Zudem waren die Entnahmestellen der ausgewerteten Abstriche äußerst different und es lag auch nicht von jedem Patienten ein Nasen- oder Rachenabstrich vor. So begünstigte die Entnahmetechnik eventuell die fehlende Signifikanz bestimmter Variablen.

Die Untersuchung wurde in einer einzigen Einrichtung durchgeführt. Deshalb sind die Ergebnisse nur für dermatologische Patienten gültig. Man muss annehmen, dass der spezifische Nachweis von Bakterienspezies regional und in den verschiedenen medizinischen Fachbereichen unterschiedlich ist. So zeigten zum Beispiel Jockenhofer, Gollnick et al. (2013) wesentliche regionale Unterschiede in Deutschland. Dadurch kann sich möglicherweise im universitären Bereich bezüglich der Trägerschaft eine Negativselektion der Patienten ergeben. Genauso könnte die Screening-Sensitivität durch selektierte Risikofaktor-Kombinationen beeinflusst worden sein.

Es wurden verschiedene Diagnosen der älteren Patienten als potentielle Risikofaktoren für mr-MSSA bzw. MRSA untersucht. Dazu gehörten Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Insulintherapie, chronische Lebererkrankung, chronische Lungenerkrankung und Demenz. Verschiedene Schweregrade, Labor-

werte oder Therapieschemata wurden jedoch aufgrund unvollständiger Akten nicht berücksichtigt. Doch können diese möglicherweise auch die Antibiotikaresistenz bei *S. aureus* beeinflussen.

Die Analyse chronischer Hautkrankheiten umfasste das atopische Ekzem und das Ulkus. Unterschiede bezüglich vorher durchgeführter Therapien, die durch Dermatologen, Hausärzte, Chirurgen, Pflegedienste oder auch durch die Patienten selbst erfolgt waren, wurden jedoch nicht erfasst. Auch waren Genese, die Bestanddauer und begleitende Erkrankungen der Patienten sehr verschieden, was sich auf die Ergebnisse auswirken könnte.

Diabetes mellitus Typ II wurde als potentieller Risikofaktor für mr-MSSA und MRSA untersucht. Möglicherweise führen auch andere Konditionen, die mit einer Abwehrschwäche einhergehen, wie z. B. Krebserkrankungen, HIV oder die Einnahme von Immunsuppressiva zu einem erhöhten Risiko für eine Trägerschaft. Hier reichte die Fallzahl der untersuchten Patienten nicht aus, um eine Aussage treffen zu können. Deshalb wurden sie in der Datenauswertung nicht berücksichtigt.

Weitere potentielle Risikofaktoren, die nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden, wie z.B. die Antibiotikaeinnahme in den letzten Monaten oder die Anzahl der Krankenhausaufenthalte in den letzten Jahren, können die Prävalenz resistenter *S. aureus* bei geriatrischen Patienten beeinflussen. Aufgrund unvollständiger Patientenakten war es aber nicht möglich, hier eine Aussage zu treffen. So war möglicherweise die Analyse der Risikofaktoren von nicht gemessenen Störgrößen betroffen.

Es konnten verschiedene signifikante Abhängigkeiten für ein gehäuftes Auftreten von mr-MSSA bzw. MRSA nachgewiesen werden. Jedoch bestätigte sich bei anderen Variablen kein Zusammenhang. Möglicherweise führte die kleine Fallzahl zu der verringerten statistischen Power.

## 7 Zusammenfassung

Weltweit wird die Anzahl älterer Menschen in der Bevölkerung drastisch ansteigen. Aufgrund des demografischen Wandels stellt *S. aureus* ein ernstzunehmendes Problem im Gesundheitssystem dar. Infolge des steigenden Selektionsdrucks durch einen häufigen und oft unkritischen Gebrauch von Antibiotika sowie durch unzureichende Hygienemaßnahmen im medizinischen Bereich kam es zu einer Selektion und Verbreitung resistenter *S. aureus*-Stämme. Infektionen mit multiresistenten Keimen können zu verlängerten Krankenhausaufenthalten, höheren Behandlungskosten und zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Bisher existieren in der Literatur vor allem Daten zu MRSA, während es zu mr-MSSA kaum Informationen gibt.

Die vorliegende retrospektiv durchgeführte, krankenhausbasierte Studie beschäftigte sich mit der Verteilung der Antibiotikaresistenzen von *S. aureus* beim älteren Menschen aus einem dermatologischen Patientengut. Zusätzlich wurden verschiedene Variablen untersucht, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für resistente *S. aureus* assoziiert waren. Es wurden nicht nur verschiedene potentielle Risikofaktoren für MRSA analysiert, sondern auch für mr-MSSA.

Insgesamt wurden 1436 Patienten ab einem Lebensalter von 60 Jahren mit einer *S. aureus*-Kolonisation bzw. -Infektion in die Studie eingeschlossen. Die Prävalenz mr-MSSA betrug 5,7%, der MRSA-Anteil 7,8%.

Die statistische Auswertung zeigte bezüglich Alter, Geschlecht, Adipositas, Nikotinabusus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Demenz, atopisches Ekzem, Lungenerkrankung und Insulintherapie keinen Zusammenhang zu einem gehäuften Vorkommen mr-MSSA. Jedoch ergaben sich bei Diabetes mellitus Typ II, Niereninsuffizienz, Ulcus cruris, Lebererkrankung signifikante Abhängigkeiten. Im Falle von MRSA waren im untersuchten Patientenkollektiv Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Nikotinabusus,



Niereninsuffizienz, Hypertonie, Hypercholesterinämie, chronische Leber- und Lungenerkrankungen, Demenz, atopisches Ekzem nicht mit einem erhöhten Risiko einer Kolonisation bzw. Infektion assoziiert. Nur bei Vorliegen eines Ulkus konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Vor allem das Ulkus ist ein effektiver Indikator für die Detektion mr-MSSA oder MRSA. Dieser Faktor ist leicht zu erheben und sollte deshalb beim Screening und im Rahmen von Antibiotikatherapien berücksichtigt werden.

Neben den bereits bekannten Problemen mit MRSA sollten zukünftige Therapiestrategien die ansteigende Menge von gramnegativen Bakterien vor allem bei Diabetikern berücksichtigen. So konnte nicht nur bei den Patienten mit einem Ulkus, sondern auch im gesamten Patientenkollektiv eine signifikante Abhängigkeit zwischen Diabetes mellitus Typ II und dem Auftreten von mehr als zwei gramnegativen Keime nachgewiesen werden. Angesichts des demografischen Wandels und der zunehmenden Problematik multiresistenter gramnegativer Keime besteht deshalb in der richtigen Therapie älteren Menschen großer Handlungsbedarf.

Die In-vitro-Testungen zeigten unter den MSSA-Isolaten bei den über 60-Jährigen Resistenzraten unter 20% gegen die getesteten Antibiotika. Die Ergebnisse der Auswertung veranschaulichten, dass Cephalosporine weiterhin eine gute Option im Rahmen einer empirischen Therapie darstellen können. Ferner zeigte sich Doxycyclin als wirksame Therapiemöglichkeit sowohl bei Infektionen mit MSSA als auch mit MRSA. Bei den MSSA als auch bei den MRSA fand man die höchsten Resistenzraten gegen Erythromycin, Clindamycin, Ofloxacin und Ciprofloxacin. Aufgrund der wachsenden Resistenzproblematik bezüglich Fusidinsäure und Mupirocin sollte der topische Gebrauch dieser Wirkstoffe eingeschränkt werden.

Die Daten unterstreichen die Notwendigkeit, den Gebrauch von Breitspektrumantibiotika einzuschränken, um so der kritischen Entwicklung zunehmender Resistenzbildung entgegenzuwirken. Daher sollte bei der Behandlung

auf eine korrekte mikrobiologische Diagnostik und eine die aktuelle Resistenzsituation berücksichtigende Therapie großer Wert gelegt werden. Auch ist eine Kooperation zwischen behandelnden Ärzten und Pflegepersonal im Umgang mit resistenten Erregern für langfristige Erfolge in der Infektionsprävention wesentlich und weiterhin optimierungsbedürftig. Aufgrund der oft atypischen Präsentation von Infektionen bei älteren Menschen ist eine empirische Antibiotikatherapie oft nicht vermeidbar. Sie sollte jedoch unter der Kenntnis der mikrobiologischen Epidemiologie und der potentiellen Risikofaktoren für multiresistente Keime erfolgen. Die vorliegende Studie versucht, ein besseres Verständnis für Prävalenz, Resistenzsituation und Risikofaktoren für das Vorkommen resistenter *S. aureus* beim älteren Menschen zu schaffen, was sich positiv auf Therapie und Prävention von Infektionen mit mr-MSSA und MRSA auszuwirken soll.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abeck, D., H. C. Korting und M. Mempel (1998). "[Pyoderma]." Hautarzt **49**(3): 243-252.
- Abeck, D. und M. Mempel (1998). "[Cutaneous *Staphylococcus aureus* colonisation of atopic eczema. Mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic consequences]." Hautarzt **49**(12): 902-906.
- Albert, S., T. A. Wichelhaus und V. Schafer (2000). "[Significance of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in geriatrics--epidemiology, therapy and management]." Z Gerontol Geriatr **33**(5): 367-373.
- Albrich, W. C. und S. Harbarth (2008). "Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA?" Lancet Infect Dis **8**(5): 289-301.
- Almeida, S. T., S. Nunes, A. C. Paulo, N. A. Faria, H. de Lencastre und R. Sa-Leao (2015). "Prevalence, risk factors, and epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by adults over 60 years of age." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **34**(3): 593-600.
- Andersson, D. I. und D. Hughes (2010). "Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance?" Nat Rev Microbiol **8**(4): 260-271.
- Baek, Y. S., J. Jeon, J. W. Ahn und H. J. Song (2016). "Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections and its implications in various clinical conditions in Korea." Int J Dermatol **55**(4): e191-197.
- Barrufet, M. P., E. Vendrell, L. Force, G. Sauca, S. Rodriguez, E. Martinez, E. Palomera, M. Serra-Prat, J. A. Capdevila, J. Cornudella, A. Llopis, M. A. Robledo und C. Vazquez (2014). "Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area." Rev Esp Quimioter **27**(3): 190-195.

- Bath-Hextall, F. J., A. J. Birnie, J. C. Ravenscroft und H. C. Williams (2010). "Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review." Br J Dermatol **163**(1): 12-26.
- Baykam, N., H. Esener, O. Ergonul, P. Z. Kosker, T. Cirkin, A. Celikbas, S. Eren und B. Dokuzoguz (2009). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on hospital admission in Turkey." Am J Infect Control **37**(3): 247-249.
- Beard, J. R., A. M. Officer und A. K. Cassels (2016). "The World Report on Ageing and Health." Gerontologist **56 Suppl 2**: S163-166.
- Becker, K. und C. Sunderkotter (2012). "[Skin infections with MRSA. Epidemiology and clinical features]." Hautarzt **63**(5): 371-380.
- Beckett, C. L., S. Harbarth und B. Huttner (2015). "Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population." Clin Microbiol Infect **21**(1): 3-9.
- Beirne, C., R. Delahay, M. Hares und A. Young (2014). "Age-related declines and disease-associated variation in immune cell telomere length in a wild mammal." PLoS One **9**(9): e108964.
- Berglund, C. und B. Soderquist (2008). "The origin of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate at a neonatal ward in Sweden-possible horizontal transfer of a staphylococcal cassette chromosome mec between methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus aureus*." Clin Microbiol Infect **14**(11): 1048-1056.
- Bilgili, S. G., A. S. Karadag, H. U. Ozkol, O. Calka und N. Akdeniz (2012). "The prevalence of skin diseases among the geriatric patients in Eastern Turkey." J Pak Med Assoc **62**(6): 535-539.
- Bille, J. und R. Zbinden (2013). "Einführung der EUCAST Antibiotikarichtlinien durch die schweizerischen Laboratorien: mikrobiologische und klinische Implikationen." Swissnoo Bulletin **17**(1): 1-6.

- Boers, S. A., I. van Ess, S. M. Euser, R. Jansen, F. R. Tempelman und B. M. Diederens (2011). "An outbreak of a multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (mr-MSSA) strain in a burn centre: the importance of routine molecular typing." Burns **37**(5): 808-813.
- Boguniewicz, M., H. Sampson, S. B. Leung, R. Harbeck und D. Y. Leung (2001). "Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis." J Allergy Clin Immunol **108**(4): 651-652.
- Boyce, J. M., B. Cookson, K. Christiansen, S. Hori, J. Vuopio-Varkila, S. Kocagoz, A. Y. Oztop, C. M. Vandenbroucke-Grauls, S. Harbarth und D. Pittet (2005). "Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*." Lancet Infect Dis **5**(10): 653-663.
- Boyle-Vavra, S., B. Ereshefsky, C. C. Wang und R. S. Daum (2005). "Successful multiresistant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel Staphylococcal chromosome cassette mec (SCCmec) type VT or SCCmec type IV." J Clin Microbiol **43**(9): 4719-4730.
- Bozek, A., A. Fisher, B. Filipowska, B. Mazur und J. Jarzab (2012). "Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients." Int Arch Allergy Immunol **157**(4): 372-378.
- Breuer, K., H. A. S, A. Kapp und T. Werfel (2002). "*Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis." Br J Dermatol **147**(1): 55-61.
- Breuer, K., M. Wittmann, K. Kempe, A. Kapp, U. Mai, O. Dittrich-Breiholz, M. Kracht, S. Mrabet-Dahbi und T. Werfel (2005). "Alpha-toxin is produced by skin colonizing *Staphylococcus aureus* and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis." Clin Exp Allergy **35**(8): 1088-1095.
- Brinkmann, V., U. Reichard, C. Goosmann, B. Fauler, Y. Uhlemann, D. S. Weiss, Y. Weinrauch und A. Zychlinsky (2004). "Neutrophil extracellular traps kill bacteria." Science **303**(5663): 1532-1535.

- Brubaker, A. L., J. L. Rendon, L. Ramirez, M. A. Choudhry und E. J. Kovacs (2013). "Reduced neutrophil chemotaxis and infiltration contributes to delayed resolution of cutaneous wound infection with advanced age." J Immunol **190**(4): 1746-1757.
- Brubaker, A. L., D. F. Schneider und E. J. Kovacs (2011). "Neutrophils and natural killer T cells as negative regulators of wound healing." Expert Rev Dermatol **6**(1): 5-8.
- Brugnarò, P., U. Fedeli, G. Pellizzer, D. Buonfrate, M. Rassa, C. Boldrin, S. G. Parisi, A. Grossato, G. Palu und P. Spolaore (2009). "Clustering and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in two Italian long-term care facilities." Infection **37**(3): 216-221.
- Bukharie, H. A., M. S. Abdelhadi, I. A. Saeed, A. M. Rubaish und E. B. Larbi (2001). "Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen." Diagn Microbiol Infect Dis **40**(1-2): 1-4.
- Bunnueang, N., S. Kongpheng, P. Yadrak, P. Rattanachuy, S. Khianggam und P. Sukhumungoon (2016). "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: 1-Year Collection and Characterization from Patients in Two Tertiary Hospitals, Southern Thailand." Southeast Asian J Trop Med Public Health **47**(2): 234-244.
- Caffrey, A. R., B. J. Quilliam und K. L. LaPlante (2010). "Risk factors associated with mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." J Hosp Infect **76**(3): 206-210.
- Calfee, D. P., C. D. Salgado, A. M. Milstone, A. D. Harris, D. T. Kuhar, J. Moody, K. Aureden, S. S. Huang, L. L. Maragakis und D. S. Yokoe (2014). "Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update." Infect Control Hosp Epidemiol **35** Suppl 2: S108-132.
- Canaday, D. H., K. E. Parker, H. Aung, H. E. Chen, D. Nunez-Medina und C. J. Burant (2013). "Age-dependent changes in the expression of regulatory cell surface ligands in activated human T-cells." BMC Immunol **14**: 45.

- Caraciolo, F. B., M. A. Maciel, J. B. Santos, M. A. Rabelo und V. Magalhaes (2012). "Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolates obtained from skin and soft tissue infections of outpatients from a university hospital in Recife -PE, Brazil." An Bras Dermatol **87**(6): 857-861.
- Castle, S. C. (2000). "Clinical relevance of age-related immune dysfunction." Clin Infect Dis **31**(2): 578-585.
- Cavalcante, F. S., E. D. Abad, Y. C. Lyra, S. B. Saintive, M. Ribeiro, D. C. Ferreira und K. R. Santos (2015). "High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among *Staphylococcus aureus* isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis." Braz J Med Biol Res **48**(7): 588-594.
- Cervantes-Garcia, E., R. Garcia-Gonzalez, A. Resendiz-Albor und P. M. Salazar-Schettino (2015). "Infections of diabetic foot ulcers with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." Int J Low Extrem Wounds **14**(1): 44-49.
- Chaberny, I. F., A. Bindseil, D. Sohr und P. Gastmeier (2008). "A point-prevalence study for MRSA in a German university hospital to identify patients at risk and to evaluate an established admission screening procedure." Infection **36**(6): 526-532.
- Chou, Y. H., M. S. Lee, R. Y. Lin und C. Y. Wu (2015). "Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections in outpatients in Taiwan." Epidemiol Infect **143**(4): 749-753.
- Clark, S. R., A. C. Ma, S. A. Tavener, B. McDonald, Z. Goodarzi, M. M. Kelly, K. D. Patel, S. Chakrabarti, E. McAvoy, G. D. Sinclair, E. M. Keys, E. Allen-Vercoe, R. Deviney, C. J. Doig, F. H. Green und P. Kubes (2007). "Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood." Nat Med **13**(4): 463-469.
- Colsky, A. S., R. S. Kirsner und F. A. Kerdel (1998). "Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flora in hospitalized dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface." Arch Dermatol **134**(8): 1006-1009.

- Cox, R. A. und P. E. Bowie (1999). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents: a prevalence study in Northamptonshire." J Hosp Infect **43**(2): 115-122.
- Cuny, C., F. Layer, G. Werner, D. Harmsen, I. Daniels-Haardt, A. Jurke, A. Mellmann, W. Witte und R. Kock (2015). "State-wide surveillance of antibiotic resistance patterns and spa types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from blood cultures in North Rhine-Westphalia, 2011-2013." Clin Microbiol Infect **21**(8): 750-757.
- Daeschlein, G., T. Bloom, S. von Podewils, O. Assadian, J. H. Wagenvoort, H. Riebe, S. Fochler, A. Al-Jebori, S. Karsai, E. Kaisermayer, H. Haase, S. Scholz und M. Junger (2013). "Triple swabbing allows sensitive MRSA detection in dermatologic patients of a university tertiary care hospital." J Dtsch Dermatol Ges **11**(6): 522-528.
- Daeschlein, G., S. von Podewils, T. Bloom, O. Assadian, M. Napp, H. Haase und M. Junger (2015). "Risk factors for MRSA colonization in dermatologic patients in Germany." J Dtsch Dermatol Ges **13**(10): 1015-1022.
- Daley, J. M., S. K. Brancato, A. A. Thomay, J. S. Reichner und J. E. Albina (2010). "The phenotype of murine wound macrophages." J Leukoc Biol **87**(1): 59-67.
- Dan, S., A. Shah, J. A. Justo, P. B. Bookstaver, J. Kohn, H. Albrecht und M. N. Al-Hasan (2016). "Prediction of Fluoroquinolone Resistance in Gram-Negative Bacteria Causing Bloodstream Infections." Antimicrob Agents Chemother **60**(4): 2265-2272.
- Daum, R. S. (2007). "Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." N Engl J Med **357**(4): 380-390.
- Davies, J. und D. Davies (2010). "Origins and evolution of antibiotic resistance." Microbiol Mol Biol Rev **74**(3): 417-433.
- Davis, K. A., J. J. Stewart, H. K. Crouch, C. E. Florez und D. R. Hospenthal (2004). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares



colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection." Clin Infect Dis **39**(6): 776-782.

de Kraker, M. E., P. G. Davey, H. Grundmann und B. s. group (2011). "Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe." PLoS Med **8**(10): e1001104.

Desroches, M., J. Potier, F. Laurent, A. S. Bourrel, F. Doucet-Populaire, J. W. Decousser und G. Microbs Study (2013). "Prevalence of mupirocin resistance among invasive coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in France: emergence of a mupirocin-resistant MRSA clone harbouring mupA." J Antimicrob Chemother **68**(8): 1714-1717.

Dhand, A. und G. Sakoulas (2012). "Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy." F1000 Med Rep **4**: 4.

Dissemond, J., E. N. Schmid, S. Esser, M. Witthoff und M. Goos (2004). "[Bacterial colonization of chronic wounds. Studies on outpatients in a university dermatology clinic with special consideration of ORSA]." Hautarzt **55**(3): 280-288.

Donnio, P. Y., F. Fevrier, P. Bifani, M. Dehem, C. Kervegant, N. Wilhelm, A. L. Gautier-Lerestif, N. Lafforgue, M. Cormier, M.-M. S. G. o. t. C. d. B.-V.-H. d. H. d. France und A. Le Coustumier (2007). "Molecular and epidemiological evidence for spread of multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in hospitals." Antimicrob Agents Chemother **51**(12): 4342-4350.

Donnio, P. Y., L. Louvet, L. Preney, D. Nicolas, J. L. Avril und L. Desbordes (2002). "Nine-year surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital suggests instability of *mecA* DNA region in an epidemic strain." J Clin Microbiol **40**(3): 1048-1052.

Donnio, P. Y., D. C. Oliveira, N. A. Faria, N. Wilhelm, A. Le Coustumier und H. de Lencastre (2005). "Partial excision of the chromosomal cassette containing the methicillin resistance determinant results in methicillin-

susceptible *Staphylococcus aureus*." J Clin Microbiol **43**(8): 4191-4193.

Dryden, M., M. Baguneid, C. Eckmann, S. Corman, J. Stephens, C. Solem, J. Li, C. Charbonneau, N. Baillon-Plot und S. Haider (2015). "Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections." Clin Microbiol Infect **21 Suppl 2**: S27-32.

Dryden, M. S. (2009). "Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology." Int J Antimicrob Agents **34 Suppl 1**: S2-7.

Eichenfield, L. F., W. L. Tom, T. G. Berger, A. Krol, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, D. E. Cohen, K. D. Cooper, K. M. Cordoro, D. M. Davis, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, D. J. Margolis, R. A. Silverman, E. L. Simpson, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. Smith Begolka und R. Sidbury (2014). "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies." J Am Acad Dermatol **71**(1): 116-132.

Elewa, R. M., M. A. Abdallah und C. C. Zouboulis (2015). "Age-associated skin changes in innate immunity markers reflect a complex interaction between aging mechanisms in the sebaceous gland." J Dermatol **42**(5): 467-476.

Engemann, J. J., Y. Carmeli, S. E. Cosgrove, V. G. Fowler, M. Z. Bronstein, S. L. Trivette, J. P. Briggs, D. J. Sexton und K. S. Kaye (2003). "Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection." Clin Infect Dis **36**(5): 592-598.

Ermert, D., C. F. Urban, B. Laube, C. Goosmann, A. Zychlinsky und V. Brinkmann (2009). "Mouse neutrophil extracellular traps in microbial infections." J Innate Immun **1**(3): 181-193.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2014, 10.08.2016). "Proportion of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates in Participating Countries in 2014 " Abgerufen am 10.08.2016, unter

[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/map\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx).

European Centre for Disease Prevention and Control (2015). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control.

Forster, A. J., N. Oake, V. Roth, K. N. Suh, J. Majewski, C. Leeder und C. van Walraven (2013). "Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: a systematic review." Am J Infect Control **41**(3): 214-220.

Fridkin, S. K. (2001). "Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know." Clin Infect Dis **32**(1): 108-115.

Fulop, T., R. Kotb, C. F. Fortin, G. Pawelec, F. de Angelis und A. Larbi (2010). "Potential role of immunosenescence in cancer development." Ann N Y Acad Sci **1197**: 158-165.

Füssle, R. und A. Sziegoleit (2004). "Infektionen im Alter - eine Übersicht." Der Mikrobiologe **14**(3): 89-105.

Gadepalli, R., B. Dhawan, V. Sreenivas, A. Kapil, A. C. Ammini und R. Chaudhry (2006). "A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital." Diabetes Care **29**(8): 1727-1732.

Gavazzi, G. und K. H. Krause (2002). "Ageing and infection." Lancet Infect Dis **2**(11): 659-666.

Girou, E., J. Azar, P. Wolkenstein, F. Cizeau, C. Brun-Buisson und J. C. Roujeau (2000). "Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward." Infect Control Hosp Epidemiol **21**(9): 583-587.

- Goldstein, D. R. (2012). "Role of aging on innate responses to viral infections." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **67**(3): 242-246.
- Gomes, P. L., G. N. Malavige, N. Fernando, M. H. Mahendra, S. D. Kamaladasa, J. K. Seneviratne, D. H. Karunatilaka und G. S. Ogg (2011). "Characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka." Clin Exp Dermatol **36**(2): 195-200.
- Gomez, C. R., E. D. Boehmer und E. J. Kovacs (2005). "The aging innate immune system." Curr Opin Immunol **17**(5): 457-462.
- Gong, J. Q., L. Lin, T. Lin, F. Hao, F. Q. Zeng, Z. G. Bi, D. Yi und B. Zhao (2006). "Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial." Br J Dermatol **155**(4): 680-687.
- Graham, P. L., 3rd, S. X. Lin und E. L. Larson (2006). "A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization." Ann Intern Med **144**(5): 318-325.
- Gruber, I., U. Heudorf, G. Werner, Y. Pfeifer, C. Imirzalioglu, H. Ackermann, C. Brandt, S. Besier und T. A. Wichelhaus (2013). "Multidrug-resistant bacteria in geriatric clinics, nursing homes, and ambulant care--prevalence and risk factors." Int J Med Microbiol **303**(8): 405-409.
- Gurieva, T. V., M. C. Bootsma und M. J. Bonten (2012). "Decolonization of patients and health care workers to control nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a simulation study." BMC Infect Dis **12**: 302.
- Harbarth, S., P. Francois, J. Shrenzel, C. Fankhauser-Rodriguez, S. Hugonnet, T. Koessler, A. Huyghe und D. Pittet (2005). "Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland." Emerg Infect Dis **11**(6): 962-965.

- Harrison, C. J. (2009). "Innate immunity as a key element in host defense against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*." Minerva Pediatr **61**(5): 503-514.
- Hart, J., E. J. Hamilton, A. Makepeace, W. A. Davis, E. Latkovic, E. M. Lim, J. R. Dyer und T. M. Davis (2015). "Prevalence, risk factors and sequelae of *Staphylococcus aureus* carriage in diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II." J Diabetes Complications **29**(8): 1092-1097.
- Hepper, H. J., C. Sieber, P. Walger, P. Bahrmann und K. Singler (2013). "Infections in the elderly." Crit Care Clin **29**(3): 757-774.
- Hetem, D. J. und M. J. Bonten (2013). "Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*." J Hosp Infect **85**(4): 249-256.
- Heudorf, U., D. Farber, D. Mischler, M. Schade, C. Zinn, D. Nillius und M. Herrmann (2015). "[Multidrug-Resistant Organisms (MDRO) in Rehabilitation Clinics in the Rhine-Main District, Germany, 2014: Risk Analysis and Hygiene Procedures]." Rehabilitation (Stuttg) **54**(6): 375-381.
- Hidron, A. I., E. V. Kourbatova, J. S. Halvosa, B. J. Terrell, L. K. McDougal, F. C. Tenover, H. M. Blumberg und M. D. King (2005). "Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage." Clin Infect Dis **41**(2): 159-166.
- Higaki, S., M. Morohashi, T. Yamagishi und Y. Hasegawa (1999). "Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects." Int J Dermatol **38**(4): 265-269.
- Hiramatsu, K., H. Hanaki, T. Ino, K. Yabuta, T. Oguri und F. C. Tenover (1997). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility." J Antimicrob Chemother **40**(1): 135-136.

- Hoeger, P. H. (2004). "Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing *S. aureus* strains in children with atopic dermatitis." Pediatr Allergy Immunol **15**(5): 474-477.
- Hof, H. und R. Dörries (2009). Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart, Thieme.
- Hofmann, J. und B. R. Ruf (2008). "MRSA – Prävention und Umgang mit Patienten." Geriatric Journal **10**(4): 35-39.
- Hon, K. L., Y. C. Tsang, N. H. Pong, C. Ng, M. Ip und T. F. Leung (2015). "Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis." J Dermatolog Treat: 1-6.
- Hon, K. L., Y. C. Tsang, N. H. Pong, C. Ng, M. Ip und T. F. Leung (2016). "Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis." J Dermatolog Treat **27**(3): 235-240.
- Horner, C., P. Parnell, D. Hall, A. Kearns, J. Heritage und M. Wilcox (2013). "Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly residents of care homes: colonization rates and molecular epidemiology." J Hosp Infect **83**(3): 212-218.
- Hübner, M. (2004). Mutant prevention concentration“ con Clinafloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, SB265805 (Gemifloxacin) und Trovafloxacin gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* Diss., Regensburg, Univ., Medizinische Fakultät-Zahnmedizin.
- Hung, S. H., Y. T. Lin, C. Y. Chu, C. C. Lee, T. C. Liang, Y. H. Yang, L. C. Wang und B. L. Chiang (2007). "Staphylococcus colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics." Ann Allergy Asthma Immunol **98**(1): 51-56.
- Iyer, S. und D. H. Jones (2004). "Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: a retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak." J Am Acad Dermatol **50**(6): 854-858.

- Jans, B., D. Schoevaerds, T. D. Huang, C. Berhin, K. Latour, P. Bogaerts, C. Nonhoff, O. Denis, B. Catry und Y. Glupczynski (2013). "Epidemiology of multidrug-resistant microorganisms among nursing home residents in Belgium." PLoS One **8**(5): e64908.
- Jappe, U., D. Petzoldt und C. Wendt (2004). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in inflammatory versus non-inflammatory skin diseases: who should be screened?" Acta Derm Venereol **84**(3): 181-186.
- Jernigan, J. A., A. L. Pullen, L. Flowers, M. Bell und W. R. Jarvis (2003). "Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission." Infect Control Hosp Epidemiol **24**(6): 409-414.
- Jockenhofer, F., V. Chapot, M. Stoffels-Weindorf, A. Korber, J. Klode, J. Buer, B. Kupper, A. Roesch und J. Dissemond (2014). "Bacterial spectrum colonizing chronic leg ulcers: a 10-year comparison from a German wound care center." J Dtsch Dermatol Ges **12**(12): 1121-1127.
- Jockenhofer, F., H. Gollnick, K. Herberger, G. Isbary, R. Renner, M. Stucker, E. Valesky, U. Wollina, M. Weichenthal, S. Karrer, J. Klode und J. Dissemond (2013). "Bacteriological pathogen spectrum of chronic leg ulcers: Results of a multicenter trial in dermatologic wound care centers differentiated by regions." J Dtsch Dermatol Ges **11**(11): 1057-1063.
- Jung, M. Y., J. Y. Chung, H. Y. Lee, J. Park, D. Y. Lee und J. M. Yang (2015). "Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: Current Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Korea and Treatment Strategies." Ann Dermatol **27**(4): 398-403.
- Kaase, M. (2012). "[Carbapenemases in gram-negative bacteria. Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **55**(11-12): 1401-1404.

- Kim, M. H., F. R. Curry und S. I. Simon (2009). "Dynamics of neutrophil extravasation and vascular permeability are uncoupled during aseptic cutaneous wounding." Am J Physiol Cell Physiol **296**(4): C848-856.
- Korber, A., E. N. Schmid, J. Buer, J. Klode, D. Schadendorf und J. Dissemond (2010). "Bacterial colonization of chronic leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department." J Eur Acad Dermatol Venereol **24**(9): 1017-1025.
- Kresken, M., D. Hafner, F. Schmitz und T. A. Wichelhaus (2009). Für die Studiengruppe Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus dem Jahre 2007. P.-E.-G. f. r. C. e. V. Arbeitsgemeinschaft. Rheinbach.
- Kutlu, S. S., N. Cevahir, S. Akalin, F. Akin, S. Dirgen Caylak, M. Bastemir und K. Tekin (2012). "Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a diabetic outpatient population: a prospective cohort study." Am J Infect Control **40**(4): 365-368.
- Lanoix, J. P., E. Pluquet, F. X. Lescure, H. Bentayeb, E. Lecuyer, M. Boutemy, P. Dumont, V. Jounieaux, J. L. Schmit, C. Dayen und Y. Douadi (2011). "Bacterial infection profiles in lung cancer patients with febrile neutropenia." BMC Infect Dis **11**: 183.
- Lasseter, G., A. Charlett, D. Lewis, I. Donald, R. Howell-Jones und C. A. McNulty (2010). "*Staphylococcus aureus* carriage in care homes: identification of risk factors, including the role of dementia." Epidemiol Infect **138**(5): 686-696.
- Leng, Q., Z. Bentwich und G. Borkow (2002). "CTLA-4 upregulation during aging." Mech Ageing Dev **123**(10): 1419-1421.



- Liang, S. Y. (2016). "Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly." Emerg Med Clin North Am **34**(3): 501-522.
- Lim, C. J., A. C. Cheng, J. Kennon, D. Spelman, D. Hale, G. Melican, H. E. Sidjabat, D. L. Paterson, D. C. Kong und A. Y. Peleg (2014). "Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: a nested case-control study." J Antimicrob Chemother **69**(7): 1972-1980.
- Lindqvist, M., B. Isaksson, C. Grub, T. O. Jonassen und A. Hallgren (2012). "Detection and characterisation of SCCmec remnants in multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing a clonal outbreak in a Swedish county." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **31**(2): 141-147.
- Lipsky, B. A., A. R. Berendt, H. G. Deery, J. M. Embil, W. S. Joseph, A. W. Karchmer, J. L. LeFrock, D. P. Lew, J. T. Mader, C. Norden, J. S. Tan und A. Infectious Diseases Society of (2006). "Diagnosis and treatment of diabetic foot infections." Plast Reconstr Surg **117**(7 Suppl): 212S-238S.
- Lipsky, B. A., Y. P. Tabak, R. S. Johannes, L. Vo, L. Hyde und J. A. Weigelt (2010). "Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost." Diabetologia **53**(5): 914-923.
- Lucet, J. C. und B. Regnier (2010). "Screening and decolonization: does methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* hold lessons for methicillin-resistant *S. aureus*?" Clin Infect Dis **51**(5): 585-590.
- Ludden, C., M. Cormican, A. Vellinga, J. R. Johnson, B. Austin und D. Morris (2015). "Colonisation with ESBL-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a long-term care facility over one year." BMC Infect Dis **15**: 168.
- Mainous, A. G., 3rd, W. J. Hueston, C. J. Everett und V. A. Diaz (2006). "Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002." Ann Fam Med **4**(2): 132-137.

- Makrantonaki, E., A. I. Liakou, R. Eckardt, M. Zens, E. Steinhagen-Thiessen und C. C. Zouboulis (2012). "[Skin diseases in geriatric patients. Epidemiologic data]." Hautarzt **63**(12): 938-946.
- Mempel, M., R. Kerzl und J. Ring (2008). "[Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Relevance in dermatology]." Hautarzt **59**(8): 659-665; quiz 666.
- Metcalf, T. U., R. A. Cubas, K. Ghneim, M. J. Cartwright, J. V. Grevenynghe, J. M. Richner, D. P. Olgner, P. A. Wilkinson, M. J. Cameron, B. S. Park, J. B. Hiscott, M. S. Diamond, A. M. Wertheimer, J. Nikolich-Zugich und E. K. Haddad (2015). "Global analyses revealed age-related alterations in innate immune responses after stimulation of pathogen recognition receptors." Aging Cell **14**(3): 421-432.
- Mihai, M. M., A. M. Holban, C. Giurcaneanu, L. G. Popa, M. Buzea, M. Filipov, V. Lazar, M. C. Chifiriuc und M. I. Popa (2014). "Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers." Rom J Morphol Embryol **55**(4): 1401-1408.
- Miller, L. G., J. Tan, S. J. Eells, E. Benitez und A. B. Radner (2012). "Prospective investigation of nasal mupirocin, hexachlorophene body wash, and systemic antibiotics for prevention of recurrent community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections." Antimicrob Agents Chemother **56**(2): 1084-1086.
- Mullen, L. M., G. Chamberlain und S. Sacre (2015). "Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease." Arthritis Res Ther **17**: 122.
- Müller, W. und A. Kuhlmeier. (2008). "Herausforderungen einer alternden Gesellschaft – Was kann ihr die pharmazeutische Industrie geben? Eine Bestandsaufnahme." Abgerufen am 04.07.2015, 2015, unter <http://www.vfa.de/download/alternde-gesellschaft-studie.pdf>.
- Murali, T. S., S. Kavitha, J. Spoorthi, D. V. Bhat, A. S. Prasad, Z. Upton, L. Ramachandra, R. V. Acharya und K. Satyamoorthy (2014). "Characteristics of microbial drug resistance and its correlates in

chronic diabetic foot ulcer infections." J Med Microbiol **63**(Pt 10): 1377-1385.

Murphy, C. R., T. R. Avery, E. R. Dubberke und S. S. Huang (2012). "Frequent hospital readmissions for *Clostridium difficile* infection and the impact on estimates of hospital-associated *C. difficile* burden." Infect Control Hosp Epidemiol **33**(1): 20-28.

Muto, T., S. D. Hsieh, Y. Sakurai, H. Yoshinaga, H. Suto, K. Okumura und H. Ogawa (2003). "Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults." Br J Dermatol **148**(1): 117-121.

Nau, R., M. Djukic, A. Spreer und H. Eiffert. (2015). "Infektionen im Alter - Was macht sie so gefährlich?" Der Allgemeinarzt 37. Abgerufen am 15.07.2015, 2015, unter <http://www.allgemeinarzt-online.de/geriatrie/a/1693953>.

Nau, R., M. Djukic, A. Spreer und H. Eiffert (2015). "Infektionen im Alter - Was macht sie so gefährlich?" Der Allgemeinarzt **37**(4): 40-44.

Niebuhr, M., U. Mai, A. Kapp und T. Werfel (2008). "Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities." Exp Dermatol **17**(11): 953-957.

Nikolaus, T. (2000). Klinische Geriatrie : mit 157 Tabellen. Berlin [u.a.], Springer.

Nikolich-Zugich, J. (2008). "Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections." Nat Rev Immunol **8**(7): 512-522.

Nwankwo, E. O. und M. S. Nasiru (2011). "Antibiotic sensitivity pattern of *Staphylococcus aureus* from clinical isolates in a tertiary health institution in Kano, Northwestern Nigeria." Pan Afr Med J **8**: 4.

O'Brien, F. G., T. T. Lim, F. N. Chong, G. W. Coombs, M. C. Enright, D. A. Robinson, A. Monk, B. Said-Salim, B. N. Kreiswirth und W. B. Grubb

- (2004). "Diversity among community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australia." J Clin Microbiol **42**(7): 3185-3190.
- O'Fallon, E., A. Pop-Vicas und E. D'Agata (2009). "The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative organisms in long-term care facilities." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **64**(1): 138-141.
- O'Sullivan, N. R. und C. T. Keane (2000). "The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among the residents of six nursing homes for the elderly." J Hosp Infect **45**(4): 322-329.
- Palmer, K. L., V. N. Kos und M. S. Gilmore (2010). "Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance." Curr Opin Microbiol **13**(5): 632-639.
- Panda, A., F. Qian, S. Mohanty, D. van Duin, F. K. Newman, L. Zhang, S. Chen, V. Towle, R. B. Belshe, E. Fikrig, H. G. Allore, R. R. Montgomery und A. C. Shaw (2010). "Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response." J Immunol **184**(5): 2518-2527.
- Paradisi, F., G. Corti und D. Messeri (2001). "Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics." Med Clin North Am **85**(1): 1-17.
- Park, S. Y., S. M. Kim und S. D. Park (2012). "The Prevalence, Genotype and Antimicrobial Susceptibility of High- and Low-Level Mupirocin Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*." Ann Dermatol **24**(1): 32-38.
- Parsa, H. und S. Samani (2015). "Microbiological Features and Risk Factors in Patients With Diabetic Foot Ulcers." Wounds **27**(11): 308-312.
- Peirano, G. und J. D. Pitout (2014). "Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* sequence type 131 isolates causing bloodstream infections in a canadian region with a centralized laboratory system: rapid emergence of the H30-Rx sublineage." Antimicrob Agents Chemother **58**(5): 2699-2703.

- Perim, M. C., C. Borges Jda, S. R. Celeste, F. Orsolin Ede, R. R. Mendes, G. O. Mendes, R. L. Ferreira, S. C. Carreiro und M. C. Pranchevicius (2015). "Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections." Rev Soc Bras Med Trop **48**(5): 546-554.
- Petry, V., C. Lipnharski, G. R. Bessa, V. B. Silveira, M. B. Weber, R. R. Bonamigo und P. A. d'Azevedo (2014). "Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil." Int J Dermatol **53**(6): 731-735.
- Pfeifer, Y. und C. Eller (2012). "[Current data and trends about the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactams]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **55**(11-12): 1405-1409.
- Poland, G. A., I. G. Ovsyannikova, R. B. Kennedy, N. D. Lambert und J. L. Kirkland (2014). "A systems biology approach to the effect of aging, immunosenescence and vaccine response." Curr Opin Immunol **29**: 62-68.
- Poovelikunnel, T., G. Gethin und H. Humphreys (2015). "Mupirocin resistance: clinical implications and potential alternatives for the eradication of MRSA." J Antimicrob Chemother **70**(10): 2681-2692.
- Radek, K. A., L. A. Baer, J. Eckhardt, L. A. DiPietro und C. E. Wade (2008). "Mechanical unloading impairs keratinocyte migration and angiogenesis during cutaneous wound healing." J Appl Physiol (1985) **104**(5): 1295-1303.
- Ramakant, P., A. K. Verma, R. Misra, K. N. Prasad, G. Chand, A. Mishra, G. Agarwal, A. Agarwal und S. K. Mishra (2011). "Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose?" Diabetologia **54**(1): 58-64.
- Ray, G. T., J. A. Suaya und R. Baxter (2013). "Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study." BMC Infect Dis **13**: 252.

- Reich-Schupke, S., K. Warneke, P. Altmeyer und M. Stucker (2010). "Eradication of MRSA in chronic wounds of outpatients with leg ulcers is accelerated by antiseptic washes--results of a pilot study." Int J Hyg Environ Health **213**(2): 88-92.
- Richard, J. L., J. P. Lavigne und A. Sotto (2012). "Diabetes and foot infection: more than double trouble." Diabetes Metab Res Rev **28** **Suppl 1**: 46-53.
- Richter, S. S., K. P. Heilmann, C. L. Dohn, F. Riahi, A. J. Costello, J. S. Kroeger, D. Biek, I. A. Critchley, D. J. Diekema und G. V. Doern (2011). "Activity of ceftaroline and epidemiologic trends in *Staphylococcus aureus* isolates collected from 43 medical centers in the United States in 2009." Antimicrob Agents Chemother **55**(9): 4154-4160.
- Rijnders, M. I., P. F. Wolfs, R. M. Hopstaken, M. den Heyer, C. A. Bruggeman und E. E. Stobberingh (2012). "Spread of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone (EEFIC) in general practice patients in the south of The Netherlands." J Antimicrob Chemother **67**(5): 1176-1180.
- Rim, J. Y. und A. E. Bacon, 3rd (2007). "Prevalence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a random sample of healthy individuals." Infect Control Hosp Epidemiol **28**(9): 1044-1046.
- Robert Koch-Institut (2015). Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland - Update 2013/2014. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. R. Koch-Institut. Berlin, Robert Koch Institut. **2015**.
- Robert Koch-Institut (2015). RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Robert Koch-Institut. Berlin.
- Robert Koch-Institut (2016). Regionale Verteilung des Anteils von MRSA und VRE bei nosokomialen Infektionen mit *S. aureus* und Enterokokken

Untersuchung auf Intensivstationen sowie bei postoperativen Wundinfektionen. Epidemiologisches Bulletin. Berlin. **22/2016**.

Robert Koch-Institut. (2016). "Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA." RKI-Ratgeber für Ärzte Abgerufen am 10.08.2016, unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Staphylokokken\\_MRSA.html - doc2373986bodyText1](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html - doc2373986bodyText1).

Robicsek, A., J. L. Beaumont, R. B. Thomson, Jr., G. Govindarajan und L. R. Peterson (2009). "Topical therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization: impact on infection risk." Infect Control Hosp Epidemiol **30**(7): 623-632.

Romaniszyn, D., M. Pobiega, J. Wojkowska-Mach, A. Chmielarczyk, B. Gryglewska, P. Adamski, P. B. Heczko, D. Ochonska und M. Bulanda (2014). "The general status of patients and limited physical activity as risk factors of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* occurrence in long-term care facilities residents in Krakow, Poland." BMC Infect Dis **14**: 271.

Rotun, S. S., V. McMath, D. J. Schoonmaker, P. S. Maupin, F. C. Tenover, B. C. Hill und D. M. Ackman (1999). "*Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia." Emerg Infect Dis **5**(1): 147-149.

Roy, S., S. Khanna, C. Rink, S. Biswas und C. K. Sen (2008). "Characterization of the acute temporal changes in excisional murine cutaneous wound inflammation by screening of the wound-edge transcriptome." Physiol Genomics **34**(2): 162-184.

Ruscher, C. (2014). "Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen." Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz **57**(6): 695-732.

Ruscher, C., Y. Pfeifer, F. Layer, R. Schaumann, K. Levin und M. Mielke (2014). "Inguinal skin colonization with multidrug-resistant bacteria among residents of elderly care facilities: frequency, persistence,

- molecular analysis and clinical impact." Int J Med Microbiol **304**(8): 1123-1134.
- Ruscher, C., R. Schaumann und M. Mielke (2012). "[The challenge of infections and multiresistant bacteria among the elderly living in long-term care facilities]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **55**(11-12): 1444-1452.
- Saeki, H., Y. Tsunemi, H. Fujita, S. Kagami, K. Sasaki, H. Ohmatsu, A. Watanabe und K. Tamaki (2006). "Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults." J Dermatol **33**(11): 817-819.
- Safari, D., K. Harimurti, M. M. Khoeri, L. Waslia, S. Mudaliana, Q. A'Yun H, R. Angeline und D. Subekti (2015). "*Staphylococcus aureus* and Streptococcus Pneumoniae Prevalence among Elderly Adults in Jakarta, Indonesia." Southeast Asian J Trop Med Public Health **46**(3): 465-471.
- Salgado, C. D., B. M. Farr und D. P. Calfee (2003). "Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors." Clin Infect Dis **36**(2): 131-139.
- Scerri, J., S. Monecke und M. A. Borg (2013). "Prevalence and characteristics of community carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malta." J Epidemiol Glob Health **3**(3): 165-173.
- Schafer, I., H. Hansen, G. Schon, S. Hofels, A. Altiner, A. Dahlhaus, J. Gensichen, S. Riedel-Heller, S. Weyerer, W. A. Blank, H. H. Konig, O. von dem Knesebeck, K. Wegscheider, M. Scherer, H. van den Bussche und B. Wiese (2012). "The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study." BMC Health Serv Res **12**: 89.
- Schuttelaar, M. L. und P. J. Coenraads (2008). "A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis." J Eur Acad Dermatol Venereol **22**(9): 1076-1082.



- Shankar, E. M., V. Mohan, G. Premalatha, R. S. Srinivasan und A. R. Usha (2005). "Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India." Eur J Intern Med **16**(8): 567-570.
- Shore, A. C., E. C. Deasy, P. Slickers, G. Brennan, B. O'Connell, S. Monecke, R. Ehricht und D. C. Coleman (2011). "Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." Antimicrob Agents Chemother **55**(8): 3765-3773.
- Sidbury, R., D. M. Davis, D. E. Cohen, K. M. Cordoro, T. G. Berger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, K. D. Cooper, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, A. Krol, D. J. Margolis, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, R. A. Silverman, E. L. Simpson, W. L. Tom, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. S. Begolka, L. F. Eichenfield und D. American Academy of (2014). "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents." J Am Acad Dermatol **71**(2): 327-349.
- Spichler, A., B. L. Hurwitz, D. G. Armstrong und B. A. Lipsky (2015). "Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'." BMC Med **13**: 2.
- Statistisches Bundesamt. (2015). "Neue Bevölkerungs-voraus-berechnung für Deutschland bis 2060." Abgerufen am 10.07.2015, 2015, unter [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/04/PD15\\_153\\_12421pdf.pdf;jsessionid=E18DD9A846D9C07E8F700C33EE282BE6.cae4?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/04/PD15_153_12421pdf.pdf;jsessionid=E18DD9A846D9C07E8F700C33EE282BE6.cae4?__blob=publicationFile).
- Sybilski, A. J., F. Raciborski, A. Lipiec, A. Tomaszewska, A. Lusawa, P. Samel-Kowalik, A. Walkiewicz, E. Krzych-Falta und B. Samolinski (2015). "Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study." J Dermatol **42**(2): 140-147.
- Tacconelli, E., G. De Angelis, C. de Waure, M. A. Cataldo, G. La Torre und R. Cauda (2009). "Rapid screening tests for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis." Lancet Infect Dis **9**(9): 546-554.

- Takeuchi, O. und S. Akira (2010). "Pattern recognition receptors and inflammation." Cell **140**(6): 805-820.
- Takeuchi, S., H. Esaki und M. Furue (2014). "Epidemiology of atopic dermatitis in Japan." J Dermatol **41**(3): 200-204.
- Tamayo, T., R. Brinks, A. Hoyer, O. S. Kuss und W. Rathmann (2016). "The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany." Dtsch Arztebl Int **113**(11): 177-182.
- Tan, C. T., K. Wistuba-Hamprecht, W. Xu, M. S. Nyunt, A. Vasudev, B. T. Lee, G. Pawelec, K. J. Puan, O. Rotzschke, T. P. Ng und A. Larbi (2016). "Vdelta2+ and alpha/ss T cells show divergent trajectories during human aging." Oncotarget.
- Tanei, R. (2015). "Atopic Dermatitis in the Elderly." Arerugi **64**(7): 918-925.
- Tanei, R. und Y. Hasegawa (2016). "Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology." Geriatr Gerontol Int **16 Suppl 1**: 75-86.
- Tanei, R. und K. Katsuoka (2008). "Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged." J Dermatol **35**(9): 562-569.
- Tang, C. S., C. C. Wang, C. F. Huang, S. J. Chen, M. H. Tseng und W. T. Lo (2011). "Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis." Pediatr Int **53**(3): 363-367.
- Taylor, M. E. und B. A. Oppenheim (1998). "Hospital-acquired infection in elderly patients." J Hosp Infect **38**(4): 245-260.
- Tentolouris, N., G. Petrikos, N. Vallianou, C. Zachos, G. L. Daikos, P. Tsapogas, G. Markou und N. Katsilambros (2006). "Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers." Clin Microbiol Infect **12**(2): 186-189.

- Thabit, A. K., J. L. Crandon und D. P. Nicolau (2015). "Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials." Expert Opin Pharmacother **16**(2): 159-177.
- Thapa, D. P., A. K. Jha, C. Kharel und S. Shrestha (2012). "Dermatological problems in geriatric patients: a hospital based study." Nepal Med Coll J **14**(3): 193-195.
- Tragl, K. H. (2012). Handbuch der Internistischen Geriatrie. Wien, Springer.
- Trividic, M., M. L. Gauthier, A. Sparsa, M. C. Ploy, M. Mounier, S. Boulinguez, C. Bedane und J. M. Bonnetblanc (2002). "[Methi-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatological practice: origin, risk factors and outcome]." Ann Dermatol Venereol **129**(1 Pt 1): 27-29.
- Troillet, N., Y. Carmeli, M. H. Samore, J. Dakos, K. Eichelberger, P. C. DeGirolami und A. W. Karchmer (1998). "Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission." Infect Control Hosp Epidemiol **19**(3): 181-185.
- Tseng, C. W., P. A. Kyme, A. Arruda, V. K. Ramanujan, W. Tawackoli und G. Y. Liu (2012). "Innate immune dysfunctions in aged mice facilitate the systemic dissemination of methicillin-resistant *S. aureus*." PLoS One **7**(7): e41454.
- Tubbicke, A., C. Hubner, N. O. Hubner, C. Wegner, A. Kramer und S. Flessa (2012). "Cost comparison of MRSA screening and management - a decision tree analysis." BMC Health Serv Res **12**: 438.
- Turhan, V., M. Mutluoglu, A. Acar, M. Hatipoglu, Y. Onem, G. Uzun, H. Ay, O. Oncul und L. Gorenek (2013). "Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers." J Infect Dev Ctries **7**(10): 707-712.
- Valencia, I. C., R. S. Kirsner und F. A. Kerdel (2004). "Microbiologic evaluation of skin wounds: alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period." J Am Acad Dermatol **50**(6): 845-849.

- van Belkum, A., N. J. Verkaik, C. P. de Vogel, H. A. Boelens, J. Verveer, J. L. Nouwen, H. A. Verbrugh und H. F. Wertheim (2009). "Reclassification of *Staphylococcus aureus* nasal carriage types." J Infect Dis **199**(12): 1820-1826.
- van der Geest, K. S., W. H. Abdulahad, G. Horst, P. G. Lorencetti, J. Bijzet, S. Arends, M. van der Heiden, A. M. Buisman, B. J. Kroesen, E. Brouwer und A. M. Boots (2015). "Quantifying Distribution of Flow Cytometric TCR-Vbeta Usage with Economic Statistics." PLoS One **10**(4): e0125373.
- van der Geest, K. S., W. H. Abdulahad, S. M. Tete, P. G. Lorencetti, G. Horst, N. A. Bos, B. J. Kroesen, E. Brouwer und A. M. Boots (2014). "Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4+ T cells." Exp Gerontol **60**: 190-196.
- van Duin, D., H. G. Allore, S. Mohanty, S. Ginter, F. K. Newman, R. B. Belshe, R. Medzhitov und A. C. Shaw (2007). "Prevaccine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults." J Infect Dis **195**(11): 1590-1597.
- Vendrell, E., J. A. Capdevila, P. Barrufet, L. Force, G. Sauca, E. Martinez, E. Palomera, M. Serra-Prat, J. Cornudella, A. Llopis, M. A. Robledo und C. Vazquez (2015). "Mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers in long-term care facilities." Rev Esp Quimioter **28**(2): 92-97.
- Walter, U., N. Schneider und S. Bisson (2006). "Krankheitslast und Gesundheit im Alter." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **49**(49): 537-546.
- Wang, S. H., Z. L. Sun, Y. J. Guo, B. Q. Yang, Y. Yuan, Q. Wei und K. P. Ye (2010). "Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from foot ulcers in diabetic patients in a Chinese care hospital: risk factors for infection and prevalence." J Med Microbiol **59**(Pt 10): 1219-1224.
- Wartha, F., K. Beiter, S. Normark und B. Henriques-Normark (2007). "Neutrophil extracellular traps: casting the NET over pathogenesis." Curr Opin Microbiol **10**(1): 52-56.

- Wendt, C., H. von Baum, M. Kaase, E. Meyer, H. Suger-Wiedeck und C. Ruscher (2012). "[Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **55**(10): 1311-1354.
- Weng, N. P. (2006). "Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt?" Immunity **24**(5): 495-499.
- Werfel, T., A. Heratizadeh, W. Aberer, F. Ahrens, M. Augustin, T. Biedermann, T. Diepgen, R. Folster-Holst, U. Gieler, J. Kahle, A. Kapp, A. Nast, K. Nemat, H. Ott, B. Przybilla, M. Roecken, M. Schlaeger, P. Schmid-Grendelmeier, J. Schmitt, T. Schwennesen, D. Staab und M. Worm (2016). "S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version." Allergo J Int **25**: 82-95.
- Werfel, T., N. Schwerk, G. Hansen und A. Kapp (2014). "The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis." Dtsch Arztebl Int **111**(29-30): 509-520, i.
- Wertheim, H. F., D. C. Melles, M. C. Vos, W. van Leeuwen, A. van Belkum, H. A. Verbrugh und J. L. Nouwen (2005). "The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections." Lancet Infect Dis **5**(12): 751-762.
- Weston, C., A. Gilkes, S. Durbaba, P. Schofield, P. White und M. Ashworth (2016). "Long term condition morbidity in English general practice: a cross-sectional study using three composite morbidity measures." BMC Fam Pract **17**(1): 166.
- Wijaya, L., L. Y. Hsu und A. Kurup (2006). "Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: overview and local situation." Ann Acad Med Singapore **35**(7): 479-486.
- Williams, R. E. (1963). "Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance." Bacteriol Rev **27**: 56-71.

- Wischnewski, N., M. Mielke und C. Wendt (2011). "[Healthcare-associated infections in long-term care facilities. German results of the European prevalence study HALT]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **54**(11): 1147-1152.
- Wos-Oxley, M. L., I. Plumeier, C. von Eiff, S. Taudien, M. Platzer, R. Vilchez-Vargas, K. Becker und D. H. Pieper (2010). "A poke into the diversity and associations within human anterior nares microbial communities." ISME J **4**(7): 839-851.
- Yalcin, B., E. Tamer, G. G. Toy, P. Oztas, M. Hayran und N. Alli (2006). "The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients." Int J Dermatol **45**(6): 672-676.
- Yu, F., Y. Liu, C. Lu, J. Lv, X. Qi, Y. Ding, D. Li, X. Huang, L. Hu und L. Wang (2015). "Dissemination of fusidic acid resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates." BMC Microbiol **15**(1): 210.

## 9 Anhang

Die folgenden Tabellen sind aus EUCAST (2015) entnommen.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 5.0, valid from 2015-01-01

MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
S ≤	R >		S ≥	R <	
0.125 <sup>1</sup>	0.125 <sup>1,2</sup>	1 unit	26 <sup>A,B</sup>	26 <sup>A,B</sup>	<p><b>1A.</b> Most staphylococci are penicillinase producers, which are resistant to benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, ampicillin, amoxicillin, piperacillin and ticarcillin. Isolates negative for penicillinase and susceptible to methicillin can be reported susceptible to these agents. Isolates positive for penicillinase and methicillin susceptible are susceptible to beta-lactamase inhibitor combinations and isoxazolylpenicillins (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin). Methicillin resistant isolates are, with few exceptions, resistant to all beta-lactam agents.</p> <p><b>2.</b> <i>S. aureus</i> and <i>S. lugdunensis</i> with oxacillin MIC values &gt;2 mg/L are mostly methicillin resistant due to the presence of the <i>mecA</i> gene. The corresponding oxacillin MIC for coagulase-negative staphylococci is &gt;0.25 mg/L.</p> <p><b>3/C.</b> No currently available method can reliably detect penicillinase production in coagulase-negative staphylococci.</p> <p><b>4D.</b> Ampicillin susceptible <i>S. saprophyticus</i> are <i>mecA</i>-negative and susceptible to ampicillin, amoxicillin and piperacillin (without or with a beta-lactamase inhibitor).</p> <p><b>B.</b> For <i>S. aureus</i>, disk diffusion is more reliable than MIC determination for detection of penicillinase producers, provided the zone diameter is measured AND the zone edge closely inspected (see pictures below). If the zone diameter is &lt;26 mm, then report resistant. If the zone diameter is ≥26 mm AND the zone edge is sharp, then report resistant. If not sharp, then report susceptible and if uncertain, then report resistant. Chromogenic cephalosporin-based beta-lactamase tests do not reliably detect staphylococcal penicillinase.</p>
0.125 <sup>1</sup>	0.125 <sup>1,2</sup>	1 unit	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>	
- <sup>3</sup>	- <sup>3</sup>		Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	
Note <sup>1,4</sup>	Note <sup>1</sup>	2	18 <sup>B,D</sup>	18 <sup>B,D</sup>	
Note <sup>1,4</sup>	Note <sup>1,4</sup>		Note <sup>A,D</sup>	Note <sup>A,D</sup>	
Note <sup>1,4</sup>	Note <sup>1,4</sup>		Note <sup>A,D</sup>	Note <sup>A,D</sup>	
Note <sup>1,4</sup>	Note <sup>1,4</sup>		Note <sup>A,D</sup>	Note <sup>A,D</sup>	
Note <sup>1,4</sup>	Note <sup>1,4</sup>		Note <sup>A,D</sup>	Note <sup>A,D</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1,2</sup>	Note <sup>1,2</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
-	-		-	-	



MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
		S ≤	R >	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	<p><b>Notes</b> Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion</p> <p><b>1/A.</b> Susceptibility of staphylococci to cephalosporins is inferred from the ceftazidime susceptibility, except for ceftazidime, ceftiofur and ceftibutenol, which do not have breakpoints and should not be used for staphylococcal infections. Some methicillin-resistant <i>S. aureus</i> are susceptible to ceftaroline and ceftobiprole, see <b>Notes 5/B and 6.</b></p> <p><b>2.</b> High-dose therapy is required for treatment of staphylococcal infections.</p> <p><b>3.</b> <i>S. aureus</i> and <i>S. lugdunensis</i>, with ceftoloxin MIC values &gt;4 mg/L and <i>S. saprophyticus</i> with ceftoloxin MIC values &gt;8 mg/L are methicillin resistant, mostly due to the presence of the <i>mecA</i> gene. Disk diffusion reliably predicts methicillin resistance.</p> <p><b>4.</b> For staphylococci other than <i>S. aureus</i>, <i>S. lugdunensis</i> and <i>S. saprophyticus</i> the ceftoloxin MIC is a poorer predictor of methicillin resistance than the disk diffusion test.</p> <p><b>5/B.</b> Methicillin-susceptible isolates can be reported susceptible to ceftaroline without further testing.</p> <p><b>6.</b> Methicillin-susceptible isolates can be reported susceptible to ceftobiprole without further testing.</p>
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>3</sup>	30	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
Note <sup>4</sup>	30	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	
Note <sup>4</sup>	30	35 <sup>A</sup>	35 <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
1 <sup>B</sup>	5	20 <sup>B</sup>	20 <sup>B</sup>	
-	-	-	-	
-	-	-	-	
2 <sup>B</sup>	IP	IP	IP	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
		S ≤	R >	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	<p><b>Notes</b> Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion</p> <p><b>1/A.</b> Susceptibility of staphylococci to carbapenems is inferred from the ceftoloxin susceptibility.</p>
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
		S ≤	R >	
-	-	-	-	Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
		S ≤	R >	R <	
1	5	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	16	Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion  1. For breakpoints for other fluoroquinolones (e.g. pefloxacin and enoxacin), refer to breakpoints set by national breakpoint committees. 2. Breakpoints relate to high dose therapy.  A. The norfloxacin disk diffusion test can be used to screen for fluoroquinolone resistance. <b>See Note B.</b> B. Isolates categorised as susceptible to norfloxacin can be reported susceptible to ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and ofloxacin. Isolates categorised as non-susceptible should be tested for susceptibility to individual agents.
1	5	22 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>	19	
0.5	5	24 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>	18	
NA	NA	NA	NA	NA	
NA	10	17 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	20 <sup>A</sup>	
1	5	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	16	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
		S ≤	R >	R <	
8	30	18	16	16	Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion  1. Aminoglycoside breakpoints are based on once-daily administration of high aminoglycoside dosages. Most often aminoglycosides are given in combination with beta-lactam agents. 2. Resistance to amikacin is most reliably determined by testing with kanamycin (MIC >8 mg/L). Screening zone diameter breakpoints are under development.
8	30	22	19	19	
1	10	18	18	18	
1	10	22	22	22	
1	10	18	18	18	
1	10	22	22	22	
1	10	18	18	18	
1	10	22	22	22	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)		Zone diameter breakpoint (mm)	Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		
	2	2	Note <sup>A</sup>	<p>1. Glycopeptide MICs are method dependent and should be determined by broth microdilution (reference ISO 20776). <i>S. aureus</i> with vancomycin MIC values of 2 mg/L are on the border of the wild type MIC distribution and there may be an impaired clinical response. The resistant breakpoint has been reduced to 2 mg/L to avoid reporting "GISA" isolates intermediate as serious infections with "GISA" isolates are not treatable with increased doses of vancomycin or telicoplanin.</p> <p>2. For telavancin MIC determination, the medium must be supplemented with polysorbate-80 to a final concentration of 0.002%.</p> <p>3. MRSA isolates susceptible to vancomycin can be reported susceptible to telavancin.</p> <p>A. Disk diffusion is unreliable and cannot distinguish between wild type isolates and those with non-<i>vanA</i>-mediated glycopeptide resistance.</p>
	4	4	Note <sup>A</sup>	
	0.125 <sup>3,3</sup>	0.125 <sup>3,3</sup>	Note <sup>A</sup>	
	2	2	Note <sup>A</sup>	
	4	4	Note <sup>A</sup>	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)		Zone diameter breakpoint (mm)	Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	Note <sup>A</sup>	<p>1/A. Erythromycin can be used to determine susceptibility to azithromycin, clarithromycin and roxithromycin.</p> <p>2. Inducible clindamycin resistance can be detected by antagonism of clindamycin activity by a macrolide agent. If not detected, then report as susceptible. If detected, then report as resistant and consider adding this comment to the report: "Clindamycin may still be used for short-term therapy of less serious skin and soft tissue infections as constitutive resistance is unlikely to develop during such therapy".</p> <p>B. Place the erythromycin and clindamycin disks 12-20 mm apart (edge to edge) and look for antagonism (the D phenomenon).</p> <p>C. Isolates non-susceptible by disk diffusion should be confirmed by MIC testing.</p>
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	Note <sup>A</sup>	
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	18 <sup>A</sup>	
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	Note <sup>A</sup>	
	IE	IE	IE	
	0.25	0.5	22 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>
	1	2	21	18 <sup>C</sup>

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)		Zone diameter breakpoint (mm)	Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	Note <sup>A</sup>	<p>1/A. Isolates susceptible to tetracycline are also susceptible to doxycycline and minocycline, but some resistant to tetracycline may be susceptible to minocycline and/or doxycycline. An MIC method should be used to test doxycycline susceptibility of tetracycline resistant isolates if required.</p> <p>2. For tigecycline broth microdilution MIC determination, the medium must be prepared fresh on the day of use.</p> <p>3. Isolates with MIC values above the susceptible breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC values above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.</p>
	0.5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	23 <sup>A</sup>	
	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	22 <sup>A</sup>	
	0.5 <sup>2,3</sup>	0.5 <sup>2</sup>	18	
		15	18	

MIC breakpoint (mg/L)	Disk content (µg)		Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >	S ≥	R <	
8	8	30	18	18	<p>Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion</p> <p>1. For daptomycin MIC determination, the medium must be supplemented with Ca<sup>2+</sup> to a final concentration of 50 mg/L.</p> <p>2. Isolates with MIC values above the susceptible breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC values above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.</p> <p>3. For fosfomycin MIC determination the medium must be supplemented with of glucose-6-phosphate to a final concentration of 25 mg/L.</p> <p>4/C. Breakpoints relate to nasal decolonisation of <i>S. aureus</i>. Intermediate isolates are associated with short term suppression (useful preoperatively) but, unlike susceptible isolates, long term eradication rates are low.</p> <p>5/D. Breakpoints apply to <i>S. saprophyticus</i> only.</p> <p>6. Trimethoprim:sulfamethoxazole in the ratio 1:19. Breakpoints are expressed as the trimethoprim concentration.</p> <p>A. Use an MIC method. B. Examine zone edges with transmitted light (plate held up to light).</p>
-	-	-	-	-	
1 <sup>1,2</sup>	1 <sup>1</sup>	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
32 <sup>3</sup>	32 <sup>3</sup>	-	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
-	-	-	-	-	
1	1	10	24	24	
4	4	10	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	
-	-	-	-	-	
1 <sup>4</sup>	256 <sup>4</sup>	200	30 <sup>C</sup>	18 <sup>C</sup>	
64 <sup>5</sup>	64 <sup>5</sup>	100	13 <sup>D</sup>	13 <sup>D</sup>	
0.06	0.5	5	26	23	
-	-	-	-	-	
2	4	5	17	14	
2	4	1.25-23.75	17	14	



*Staphylococcus aureus* with benzylpenicillin.  
mm. Report susceptible.  
mm. Report resistant.

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Die Arbeit enthält, selbst in Teilen, keine Kopien anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmitteln sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

München, den 07.03.2017

Judith Viktoria Lammer

# 11 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Familienname	Lammer
Vorname	Judith Viktoria
Geburtsdatum / -ort	07.05.1986 in Pfarrkirchen
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	ledig

## Ausbildung und Studium

1996 - 2005	<b>Gymnasium Pfarrkirchen</b> Abitur, Abschlussnote: 1,0
2005 - 2006	<b>LMU München</b> Studium der Humanmedizin
2006 - 2007	<b>Universität Regensburg</b> Studium Lehramt Gymnasium Latein/Französisch
2007 - 2009	<b>LMU München</b> Studium Lehramt Gymnasium Latein/Französisch
2009 - 2012	<b>LMU München</b> Studium der Humanmedizin
03/2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 04/2012	<b>TU München</b> Studium der Humanmedizin
04/2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2016	Approbation als Arzt

## Beruflicher Werdegang

Seit 09/2016	<b>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München</b> Assistenzärztin
--------------	---

## Promotion

09/2013 -03/2018

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie am Biederstein**

Betreuer: Prof. Dr. med. WenChieh Chen

## 12 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich vor allem bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. WenChieh Chen, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke für die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Hein für die freundliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft. Auch für die Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Auch bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring und Herrn Prof. Dr. med. Tilo Biedermann, da sie mir die Durchführung meiner Doktorarbeit in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein anhand der Datenlage erlaubt haben. Bei Frau Ulrike von Hehn bedanke ich mich sehr für ihre unermüdliche Unterstützung in der statistischen Auswertung. Ihre große Geduld und Kompetenz ermöglichten mir die Umsetzung statistischer und methodischer Fragestellungen. Auch bin ich Frau Katja Krockner für die Beantwortung von Fragen bezüglich Anfertigung und Auswertung von Antibioogrammen sehr dankbar. Des Weiteren waren mir Frau Ayse Okutucu und Frau Doris Brüll eine große Hilfe, wenn es um das Auffinden von Patientenakten ging. Bei meinen Freunden Tom Becker und Philip Guerrero möchte ich mich ganz besonders herzlich für die große Unterstützung in Excel- sowie Formatierungsfragen bedanken. Meinen Eltern und meinem Freund Richard Romming danke ich für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung in meinem Werdegang als Medizinerin, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.