

**Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Speer, FRCPE**

# **Erregerspektrum und Resistenzlage bakterieller Sepsis im Kindes- und Jugendalter**

**– statistische Auswertung von Blutkultur-positiven Sepsisfällen  
im Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck  
in den Jahren 2000 bis 2008 –**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
**Marie-Luise Böhm**  
aus Weilbach**

**Würzburg, Mai 2018**

**Referentin: Prof. Dr. med. M. Prelog, Universitätsklinikum Würzburg**

**Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Elias, DRK Kliniken Berlin**

**Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch, Universitätsklinikum Würzburg**

**Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2019**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Kindliche Sepsis.....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie und Prognose .....	1
1.1.2	Definitionen .....	2
1.1.3	Ätiopathogenese.....	4
1.1.4	Symptomatik und Diagnostik .....	6
1.1.5	Therapie .....	9
<b>1.2</b>	<b>Bakteriologie.....</b>	<b>11</b>
1.2.1	Staphylokokken.....	11
1.2.2	Streptokokken.....	13
1.2.3	Enterokokken.....	14
1.2.4	Enterobakterien .....	15
1.2.5	Nonfermenter .....	17
1.2.6	Sonstige Bakterien .....	18
<b>1.3</b>	<b>Antibiotika .....</b>	<b>19</b>
1.3.1	Antibiotika mit Störung der Zellwandsynthese.....	19
1.3.1.1	Betalaktam-Antibiotika.....	19
1.3.1.1.1	Penicilline .....	20
1.3.1.1.2	Betalaktamase-Inhibitoren .....	21
1.3.1.1.3	Cephalosporine.....	21
1.3.1.1.4	Carbapeneme .....	23
1.3.1.1.5	Monobactame .....	23
1.3.1.2	Glykopeptide .....	23
1.3.1.3	Fosfomycin.....	24
1.3.2	Antibiotika mit Störung der Proteinsynthese .....	24
1.3.2.1	Aminoglykoside .....	25
1.3.2.2	Tetracycline und Glycylcycline.....	25
1.3.2.3	Oxazolidinone .....	26
1.3.2.4	Lincosamide .....	26
1.3.2.5	Makrolide .....	26
1.3.2.6	Fusidinsäure.....	27
1.3.3	Antibiotika mit Hemmung der Replikation: Chinolone .....	27
1.3.4	Antibiotika mit Hemmung der Transkription: Rifamycine .....	28
1.3.5	Resistenzmechanismen.....	29

1.4	Ziele der Arbeit .....	30
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>32</b>
2.1	Studiendesign und Ethikvotum .....	32
2.2	Datenerhebung und Ausschlusskriterien .....	32
2.3	Blutkulturdiagnostik.....	33
2.4	Erhobene Daten .....	33
2.5	Definition und Einteilung der ausgewerteten Größen .....	36
2.5.1	Altersgruppe der Patienten.....	36
2.5.2	Begleiterkrankungen der Patienten .....	36
2.5.3	Zeitraum.....	38
2.5.4	Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis .....	38
2.5.5	Entnahmestelle der Blutkultur.....	39
2.5.6	Erreger .....	39
2.5.7	Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie .....	41
2.5.8	Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie aus der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs .....	42
2.6	Statistische Auswertung der Daten .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1	Studienpopulation.....	45
3.1.1	Studienausschluss .....	45
3.1.2	Mono- und Multiinfektion .....	46
3.1.3	Geschlecht und Alter der Patienten.....	46
3.1.4	Begleiterkrankungen der Patienten .....	48
3.1.5	Zeitraum.....	50
3.1.6	Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis .....	51
3.1.7	Entnahmestelle der Blutkultur.....	52
3.2	Erregerverteilung .....	53
3.2.1	Erregerverteilung im Überblick.....	53
3.2.2	Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern.....	54
3.2.3	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	56
3.2.4	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	59
3.2.5	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	61

3.2.6 Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis	63
3.2.7 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen	65
<b>3.3 Theoretischer Erfolg der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie</b>	<b>67</b>
3.3.1 Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie im Überblick und im Vergleich zwischen den Erregergruppen	67
3.3.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	68
3.3.2.1 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für alle Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	69
3.3.2.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	71
3.3.2.3 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	73
3.3.2.4 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	75
3.3.2.5 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiertes Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie	77
<b>3.4 Resistenzlage der Staphylokokken</b>	<b>79</b>
3.4.1 Resistenzlage der Staphylokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen	79
3.4.2 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern	81
3.4.3 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten	82
3.4.4 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten	85
3.4.5 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen	90

3.4.6 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	92
3.4.7 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	94
<b>3.5 Resistenzlage der Streptokokken .....</b>	<b>96</b>
3.5.1 Resistenzlage der Streptokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen .....	96
3.5.2 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	97
3.5.3 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten.....	99
3.5.4 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten.....	102
3.5.5 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen.....	106
3.5.6 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	107
3.5.7 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	109
<b>3.6 Resistenzlage der Enterokokken .....</b>	<b>111</b>
3.6.1 Resistenzlage der Enterokokken im Überblick und im Vergleich zwischen <i>E. faecalis</i> und <i>E. faecium</i> .....	111
3.6.2 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	112
3.6.3 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	113
3.6.4 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten.....	114
3.6.5 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen.....	115
3.6.6 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	116
3.6.7 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	117
<b>3.7 Resistenzlage der Enterobakterien.....</b>	<b>118</b>
3.7.1 Resistenzlage der Enterobakterien im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen .....	118
3.7.2 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	119

3.7.3 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten.....	121
3.7.4 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten.....	124
3.7.5 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	129
3.7.6 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	132
3.7.7 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	135
<b>3.8 Resistenzlage der Nonfermenter .....</b>	<b>136</b>
3.8.1 Resistenzlage der Nonfermenter im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen .....	136
3.8.2 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern.....	138
3.8.3 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten.....	139
3.8.4 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten.....	142
3.8.5 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	146
3.8.6 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	147
3.8.7 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	148
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>149</b>
<b>4.1 Studienpopulation.....</b>	<b>149</b>
4.1.1 Geschlecht der Patienten.....	149
4.1.2 Alter der Patienten.....	149
4.1.3 Begleiterkrankungen der Patienten .....	149
4.1.4 Zeitraum.....	150
4.1.5 Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis .....	150
<b>4.2 Erregerverteilung .....</b>	<b>151</b>
4.2.1 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen und Begleiterkrankungen der Patienten .....	152
4.2.2 Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	156
4.2.3 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	157

<b>4.3 Theoretischer Erfolg der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie.....</b>	<b>158</b>
4.3.1 Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie .....	158
4.3.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie.....	159
4.3.3 Vergleich des theoretischen Erfolgs der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie .....	161
<b>4.4 Resistenzlage einzelner Erregergruppen.....</b>	<b>161</b>
4.4.1 Resistenzlage der Staphylokokken.....	162
4.4.2 Resistenzlage der Streptokokken.....	164
4.4.3 Resistenzlage der Enterokokken .....	165
4.4.4 Resistenzlage der Enterobakterien .....	166
4.4.5 Resistenzlage der Nonfermenter .....	169
<b>4.5 Limitation der Arbeit .....</b>	<b>170</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>172</b>
<b>6 Abstract.....</b>	<b>176</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>179</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>195</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersspezifische Vital- und Laborwerte modifiziert nach [7] und [8].....	2
Tabelle 2: Definition von SIRS modifiziert nach [8].....	3
Tabelle 3: Definition der Infektion modifiziert nach [8].....	3
Tabelle 4: Definition des Organversagens modifiziert nach [8] .....	4
Tabelle 5: Resistenzmechanismen .....	30
Tabelle 6: Erhobene Daten .....	34
Tabelle 7: Ausgewertete Antibiotika.....	35
Tabelle 8: Definition der Altersgruppen.....	36
Tabelle 9: Einteilung der Begleiterkrankungen .....	37
Tabelle 10: Definition der Zeiträume .....	38
Tabelle 11: Einteilung der Entnahmestellen der Blutkulturen.....	39
Tabelle 12: Einteilung der Erreger .....	40

Tabelle 13:	Empfohlene kalkulierte Antibiotika-Therapie modifiziert nach der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14] und entsprechende kalkulierte Antibiotika-Regimes in der vorliegenden Arbeit .....	43
Tabelle 14:	Ausgeschlossene und in die Studie aufgenommene Blutkulturen .....	45
Tabelle 15:	Sepsisfälle mit aus der Studie ausgeschlossenen Kontaminationserregern .....	46
Tabelle 16:	Häufigkeit von Mono- und Multiinfektionen .....	46
Tabelle 17:	Geschlechtsverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	48
Tabelle 18:	Verteilung der Begleiterkrankungen im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	50
Tabelle 19:	Häufigkeit der Entnahmestellen der Blutkulturen .....	53
Tabelle 20:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	55
Tabelle 21:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	57
Tabelle 22:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten.....	60
Tabelle 23:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	62
Tabelle 24:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis ..	64
Tabelle 25:	Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen .....	66
Tabelle 26:	Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie im Überblick und im Vergleich zwischen den Erregergruppen.....	68
Tabelle 27:	Resistenzlage der Staphylokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen.....	79
Tabelle 28:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern.....	81
Tabelle 29:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	84
Tabelle 30:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	87
Tabelle 31:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	90
Tabelle 32:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis.....	92
Tabelle 33:	Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen.....	94
Tabelle 34:	Resistenzlage der Streptokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen.....	96
Tabelle 35:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	97
Tabelle 36:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	100
Tabelle 37:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	102

Tabelle 38:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	106
Tabelle 39:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis .....	107
Tabelle 40:	Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen.....	109
Tabelle 41:	Resistenzlage der Enterokokken im Überblick und im Vergleich zwischen <i>E. faecalis</i> und <i>E. faecium</i> .....	111
Tabelle 42:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	112
Tabelle 43:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	113
Tabelle 44:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	114
Tabelle 45:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	115
Tabelle 46:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis.....	116
Tabelle 47:	Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen.....	117
Tabelle 48:	Resistenzlage der Enterobakterien im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen .....	118
Tabelle 49:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	120
Tabelle 50:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	122
Tabelle 51:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	125
Tabelle 52:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	130
Tabelle 53:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis.....	133
Tabelle 54:	Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen.....	135
Tabelle 55:	Resistenzlage der Nonfermenter im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen.....	137
Tabelle 56:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern .....	138
Tabelle 57:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten .....	140
Tabelle 58:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	143
Tabelle 59:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Zeiträumen .....	146

Tabelle 60:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis.....	147
Tabelle 61:	Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen.....	148
Tabelle 62:	Aus der Studie ausgeschlossene Sepsisfälle wegen möglicher Kontamination .....	195
Tabelle 63:	Häufigkeit der sonstigen Begleiterkrankungen .....	195
Tabelle 64:	Häufigkeit der Erregergruppen und der einzelnen Erreger .....	196
Tabelle 65:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie.....	198
Tabelle 66:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode .....	199
Tabelle 67:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung.....	200
Tabelle 68:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis .....	201
Tabelle 69:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression .....	202
Tabelle 70:	Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiertes Sepsis .....	203
Tabelle 71:	Merkmale und detailliertes Resistenzprofil der drei MRSA-Fälle.....	204

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Verteilung des Geschlechts und der Altersgruppen der Patienten.....	47
Abbildung 2:	Häufigkeit und Verteilung der Begleiterkrankungen der Patienten.....	49
Abbildung 3:	Verteilung der Blutkulturen auf die Jahre/Zeiträume des Studienzeitraums .....	51
Abbildung 4:	Verteilung des Infektionsorts im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten .....	52
Abbildung 5:	Häufigkeit und Verteilung der Erreger .....	54
Abbildung 6:	Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für alle Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie.....	70
Abbildung 7:	Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie.....	72
Abbildung 8:	Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie.....	74

Abbildung 9: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie.....	76
Abbildung 10: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

ARPEC-Projekt	„Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children“-Projekt
beta-häm. Strept. B	beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B
CRP	C-reaktives Protein
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis/faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>
ESBL	Extended-Spektrum-Betalaktamase
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
IL	Interleukin
MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
neg.	negativ
PBP	penicillinbindendes Protein
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
spp.	species pluralis
Staph.	Staphylokokken
Strept.	Streptokokken
ZVK	Zentraler Venenkatheter

### **Hinweis zu geschlechterspezifischen Formulierungen**

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit beziehen sich in gleichem Maße auf beide Geschlechter. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird jedoch die männliche Form für alle Personenbezeichnungen gewählt. Eine Ausnahme bilden die Inhalte, in denen aufgrund von geschlechterspezifischer Auswertung explizit weibliche und männliche Formen verwendet werden.

### **Hinweis zur verwendeten Nomenklatur der Bakterien**

Da die Arbeit in deutscher Sprache verfasst wurde, wurden neben den taxonomischen Bezeichnungen der Bakterienfamilien, -gattungen und -arten auch die folgenden eingedeutschten Begriffe synonym verwendet.

Clostridien	-	<i>Clostridium</i> spp.
Corynebakterien	-	<i>Corynebacterium</i> spp.
Enterobakterien	-	Enterobacteriaceae
Enterokokken	-	<i>Enterococcus</i> spp.
Gonokokken	-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Meningokokken	-	<i>Neisseria meningitidis</i>
Mikrokokken	-	<i>Micrococcus</i> spp.
Neisserien	-	<i>Neisseria</i> spp.
Pneumokokken	-	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pseudomonaden	-	<i>Pseudomonas</i> spp.
Salmonellen	-	<i>Salmonella</i> spp.
Staphylokokken	-	<i>Staphylococcus</i> spp.
Streptokokken	-	<i>Streptococcus</i> spp.
Viridans-Streptokokken	-	Sammelbegriff für zahlreiche fakultativ pathogene Streptokokken (vgl. Kapitel 1.2.2)

# 1 Einleitung

## 1.1 Kindliche Sepsis

### 1.1.1 Epidemiologie und Prognose

Sepsis stellt weltweit eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern dar [1]. In einer amerikanischen Studie zu hospitalisierten Kindern lag die Inzidenz von schwerer Sepsis bei 0,56 Fällen pro 1000 Kinder im Jahr 1995 [2]. In einer Weiterführung der Auswertung durch Hartman et al. [3] wurde zum Jahr 2005 eine Zunahme der Inzidenz auf 0,89 Fälle pro 1000 Kinder wahrgenommen. Ein Anstieg der Prävalenz im Zeitraum von 2004 bis 2012 (von 6,2% auf 7,7%) konnte ebenfalls in einer amerikanischen Studie über Patienten mit schwerer Sepsis gezeigt werden [4]. Die Inzidenz der schweren Sepsis ist dabei nicht für das gesamte pädiatrische Patientenkollektiv gleich. So liegt beispielsweise die Inzidenz für Neugeborene und insbesondere für Neugeborene mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht deutlich höher als bei Jugendlichen [3].

Die Mortalitätsrate von Patienten mit schwerer Sepsis lag in einer weltweiten Erhebung aus den Jahren 2013/2014 bei 25% [5]. In amerikanischen Studien zeigten sich insgesamt niedrigere Sterberaten, wobei zudem ein Rückgang der Sterblichkeit in den vergangenen Jahren auffiel (in [2; 3] von 10,3% im Jahr 1995 auf 8,9% im Jahr 2005 und in [4] von 18,9% im Jahr 2004 auf 12,0% im Jahr 2012). Zu Patientengruppen mit einer höheren Sterblichkeitsrate zählen Säuglinge und darunter insbesondere Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht, sowie Patienten mit schweren Verläufen (Entwicklung von (Multi-)Organversagen bzw. eines septischen Schocks). Bei Kindern und Jugendlichen mit Komorbiditäten zeigt sich ebenfalls eine höhere Mortalität, wobei insbesondere maligne Erkrankungen und hämatologische bzw. kardiovaskuläre Leiden als Risikofaktoren angesehen werden müssen [1–4; 6].

Die Behandlung der schweren Sepsis stellt auch finanziell betrachtet eine große Belastung dar. So werden in den USA jährlich schätzungsweise 4,8 Milliarden US-Dollar zur Behandlung der schweren Sepsis benötigt, wobei sich die durchschnittlichen Kosten für einen Sepsisfall auf ca. 64.000 US-Dollar belaufen [3].

### 1.1.2 Definitionen

Durch die ‚International pediatric sepsis consensus conference‘ [7] wurden im Jahr 2005 erstmalig eigenständige Sepsis-Definitionen für das Kindes- und Jugendalter veröffentlicht, welche immer noch die Grundlage für aktuelle Definitionskriterien bzw. Leitlinien (z.B. S2k-Leitlinie ‚Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode‘ [8]) darstellen.

Da das pädiatrische Patientenkollektiv hinsichtlich der physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen des Organismus eine sehr inhomogene Gruppe darstellt, beziehen sich die Diagnosekriterien auf altersspezifische Grenzwerte, welche in Tabelle 1 wiedergegeben sind [7; 8].

Altersgruppe	Alter	Hypotension Systol. RR [mmHg]	Bradykardie [Herzschläge/ Min]	Tachykardie [Herzschläge/ Min]	Tachypnoe [Atemzüge/ Min]	Leukopenie [Leukozyten/ nl]	Leukozytose [Leukozyten/ nl]
<b>Neugeborene</b> (mod. nach [7])	0 bis 6 Tage	<65	<100	>180	>50	-	>34
	7 bis 28 Tage	<75	<100	>180	>40	<5,0	>19,5
<b>Säugling</b> (mod. nach [8])	29 Tage bis <1 Jahr	<65	<90	>180	>50	<5,0	>17,5
<b>Kleinkinder</b> (mod. nach [8])	1 bis <6 Jahre	<75	-	>140	>40	<6,0	>15,5
<b>Schulkinder</b> (mod. nach [8])	6 bis <12 Jahre	<83	-	>130	>20	<4,5	>13,5
<b>Jugendliche</b> (mod. nach [8])	12 bis <18 Jahre	<90	-	>110	>20	<4,5	>11,0

Sepsis ist definiert als ‚Systemic Inflammatory Response Syndrome‘ (SIRS) bei Vorhandensein einer vermuteten oder gesicherten Infektion [7]. SIRS stellt eine systemische Stressreaktion des gesamten Körpers auf unterschiedliche Ursachen (z.B. Trauma, Infektion, etc.) dar. Die Diagnose eines SIRS stützt sich auf Veränderungen der Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körperkerntemperatur und Leukozytenzahl, wobei mindestens zwei der vier genannten Parameter entsprechend der in Tabelle 2 dargestellten Befunde verändert sein müssen. Zwingend notwendig ist dabei das Vorliegen einer abnormalen Temperatur oder pathologischen Leukozytenzahl [7; 8].

Tabelle 2: Definition von SIRS modifiziert nach [8]		
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)	UND
Temperatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;38,5°C</li> <li>• &lt;36,0°C</li> </ul>	Messung rektal, oral, ösophageal, intravaskulär oder intravesikal
Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;2 SD über Altersnorm* für &gt;0,5 Stunden</li> <li>• &gt;2 SD unter Altersnorm* oder Bradykardie (bei Kindern &lt;1 Jahr) für &gt;0,5 Stunden</li> </ul>	nicht bedingt durch: Stimulation, Schmerz, Herzerkrankung, Medikamente, Vagusstimulation
Atemfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;2 SD über Altersnorm*</li> <li>• Beatmung aus akutem Anlass, auch noninvasiv</li> </ul>	nicht bedingt durch: neuromuskuläre Erkrankung, Allgemeinnarkose
Leukozytenzahl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• über Altersnorm*</li> <li>• unter Altersnorm* (ohne Chemotherapie)</li> <li>• &gt;10% unreife Neutrophile</li> </ul>	keine Stimulation durch G-CSF o. ä.
* vgl. Tabelle 1		

Die Diagnosekriterien einer Infektion sind in Tabelle 3 dargestellt. Demnach ist ein mikrobiologischer Erregernachweis nicht zwingend notwendig, sondern auch klinische, radiologische und laborchemische Befunde, die deutlich auf eine Infektion hinweisen, werden als ausreichend angesehen [7; 8].

Tabelle 3: Definition der Infektion modifiziert nach [8]		
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)	UND
Klinik	Zeichen für stark zu vermutende Infektion (z.B. Purpura fulminans, Meningismus, perforiertes Organ, sichtbarer Abszess, Petechien)	Unmittelbar sollen bei Patienten mit einem Alter <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1 Jahr mind. eine Blutkultur</li> <li>• ≥1 Jahr idealerweise mehrere Blutkulturen an unterschiedlichen Orten (immer aerob/evtl. anaerob) entnommen werden, wobei diese nicht zwangsläufig positiv sein müssen.</li> </ul>
Radiologie	auf eine Infektion hochverdächtige Befunde (z.B. Pneumonie im Röntgen-Thorax)	
Labor	auf eine Infektion hochverdächtige Befunde (z.B. Leukozytose in ansonsten steriler Körperflüssigkeit wie Liquor, Erguss o.ä.)	
Mikrobiologie	mikrobiologischer Nachweis von Erregern in ansonsten sterilen Körperflüssigkeiten oder an Implantaten	

Tritt bei einer Sepsis zusätzlich Organversagen auf, wird diese als schwer klassifiziert. Während gemäß der S2k-Leitlinie zur Diagnose einer schweren Sepsis das Vorliegen eines Organversagens ausreicht [8], wird in den Diagnosekriterien der ‚International pediatric sepsis consensus conference‘ das Versagen mindestens zweier Organsysteme oder das Auftreten eines ‚Acute Respiratory Distress Syndroms‘ gefordert [7]. Zeigt sich bei einem septischen Patienten eine kardiovaskuläre Dysfunktion, besteht ein septischer Schock [7]. Die Diagnosekriterien für Organversagen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Definition des Organversagens modifiziert nach [8]		
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)	UND
Herz-Kreislauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mittlerer Blutdruck (MAD) &lt;5. Perzentile der Altersnorm [9] (bezogen auf 50er Größenperzentile)</li> <li>Systolischer Blutdruck &lt;5. Perzentile der Altersnorm [9] (bezogen auf 50er Größenperzentile)</li> <li>Katecholaminbedarf</li> <li>Zwei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Base Excess (BE) &lt;-5 mmol/l</li> <li>Laktat (ungestaut) &gt;4 mmol/l (&gt;36 mg/dl)</li> <li>Oligurie: Urinmenge &lt;1 ml/kg/h</li> <li>Kapillarfüllungszeit &gt;2 Sek. (Körperstamm)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>trotz <math>\geq 40</math> ml/kg Volumengabe</li> <li>nicht alleine bedingt durch zyanotisches Vitium und/oder chronische Lungenerkrankung (z.B. Cystische Fibrose, bronchopulmonale Dysplasie, Asthma...) ohne vorbestehendes Anfallsleiden</li> </ul>
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> <li>(<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math>)</li> <li>nichtelektive Beatmung</li> </ul>	
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glasgow Coma Scale <math>\leq 11</math></li> <li>Krampfanfall</li> </ul>	
Blut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thrombozyten &lt;100/nl</li> <li>Thrombozyten 50% gegenüber 3-Tage-Maximum vermindert</li> <li>International Normalized Ratio (INR) &gt;2</li> </ul>	
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatinin &gt;2 x Altersnorm</li> <li>Kreatinin &gt;2 x Ausgangswert</li> </ul>	
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin (gesamt) <math>\geq 4</math> mg/dl</li> <li>Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) &gt;2 x Altersnorm</li> </ul>	

### 1.1.3 Ätiopathogenese

Sepsis tritt gehäuft bei geschwächten Patienten auf. So leidet eine Vielzahl der Patienten mit schwerer Sepsis an einer Grunderkrankung bzw. Komorbidität (je nach Studie zwischen 40% und 77% [3–5]). Die Art der Grunderkrankungen variiert dabei mit dem Alter, wobei bei Säuglingen vor allem Atemwegs- und kardiovaskuläre Erkrankungen eine Rolle spielen, während bei älteren Kindern neuromuskuläre und neoplastische Erkrankungen eine größere Bedeutung gewinnen [2; 3]. Früh- und Neugeborene stellen eine besondere Risikogruppe dar, da die Unreife der Organe und des Immunsystems sowie der Mangel an Kompensationsmechanismen zu einem schweren Verlauf prädisponieren [10]. Immunsuppression, egal ob infolge einer neoplastischen Erkrankung, einer immunsuppressiven Therapie oder eines angeborenen oder erworbenen Immundefekts, erhöht ebenfalls die Anfälligkeit für schwere Infektionen [10].

Die Infektion kann durch jeden pathogenen Erreger ausgelöst werden [11]. Die Erfolgsaussicht, den verursachenden Sepsiserreger zu bestimmen, liegt je nach Studie bei nur 24% bis 65% [3; 5; 12]. Dabei sind Bakterien, Viren und Pilze die häufigsten Erregergruppen, wobei ihre Verteilung mit dem Alter und den Grunderkrankungen der Patienten variiert [10; 13]. So treten beispielsweise Pilze signifikant häufiger bei Krebspatienten auf und Viren spielen bei Kleinkindern eine größere Rolle [3; 10]. Als häufigste bakterielle Erregergruppe konnte in mehreren Studien [2–5; 12] die Gruppe der Staphylokokken identifiziert werden. Beta-häm.

Streptokokken der Gruppe B sowie gramnegative Erreger (insb. *E. coli*) sind typische Erreger für das Neugeborenenalter [10; 12; 13]. Im Kleinkindesalter sind eher grampositive Erreger (*S. aureus*, Streptokokken der Gruppe A, Pneumokokken) sowie Meningokokken und *Haemophilus influenzae* Typ B vorherrschend, wobei die Inzidenz für letztere beide und für Pneumokokken aufgrund des präventiven Nutzens einer Impfung rückläufig ist [10; 13; 14]. In der Risikogruppe der immunsupprimierten Kinder und bei Patienten mit nosokomialer Sepsis spielen hingegen gramnegative Darmbakterien (v.a. Enterobakterien) und opportunistische Erreger (z.B. Pseudomonaden, *Acinetobacter* spp.) eine wichtige Rolle. Ist ein intravasaler Katheter vorhanden, so muss insbesondere auch mit koagulase-neg. Staphylokokken gerechnet werden [10; 13–15].

Als Infektionsfokus werden am häufigsten Atemwegsinfektionen oder primäre Bakteriämien genannt [2–5], wobei der Anteil der Patientenfälle mit Unkenntnis über den Infektionsfokus zwischen 8,5% [4] und 46% [3] schwankt.

Per definitionem handelt es sich bei einer Sepsis um eine SIRS basierend auf einer Infektion (vgl. 1.1.2). Entscheidend ist hierbei, dass die Reaktion nicht nur lokal abläuft, sondern der gesamte Organismus im Sinne eines systemischen oder generalisierten Prozesses betroffen ist [13; 16]. Die Immunreaktion des Körpers auf die Pathogene wird dadurch aktiviert, dass an speziellen Rezeptoren auf Zellen des Immunsystems (sog. Pattern Recognition Receptors, z.B. Toll-like-Rezeptoren) Liganden binden. Diese setzen sich sowohl aus mikrobiologischen Liganden (sog. Pathogen-associated molecular Patterns, z.B. Lipopolysaccharid, virale und bakterielle Nukleinsäuren) als auch aus körpereigenen Liganden (Damage-associated molecular Patterns, z.B. mitochondriale DNA, Zellkernprotein High Mobility Group Box 1), die infolge des zellulären Untergangs freigesetzt werden, zusammen [11; 16–18].

Lange Zeit wurde angenommen, dass es sich dabei pathophysiologisch um eine überschießende, rein proinflammatorische Reaktion des Körpers handelt. Mittlerweile weiß man jedoch, dass die Immunantwort vielmehr heterogen ist, wobei individuell pro- oder antiinflammatorische Prozesse überwiegen können, oder es zu einem Übergang von einer frühen pro- zu einer späteren antiinflammatorischen Phase kommen kann [11; 16; 17]. Die Art und Weise der inflammatorischen Antwort wird dabei von zahlreichen Faktoren bestimmt. Hierzu zählen Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Immunstatus des Patienten sowie individuelle genetische Polymorphismen, die das Immunsystem betreffen. Ebenso spielen die Art des Infektionsfokus und die Virulenzfaktoren des Erregers eine Rolle [14; 16; 17].

Für die Entstehung des Schocks werden vor allem proinflammatorische Zytokine (v.a. IL-1, IL-18, IL-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , etc.) verantwortlich gemacht, die zu einer Vasodilatation und Endothelschädigung führen [13; 16]. Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität (Kapillarleck) und einem Volumenausritt aus den Gefäßen in das umliegende Gewebe. Der resultierende intravasale Flüssigkeitsmangel führt zu einer Schocksymptomatik sowie Minderperfusion und Unterversorgung der Organe [15; 16]. Das Kapillarleck im Bereich der Lunge bewirkt eine alveoläre Exsudation und einen Kollaps der Alveolen, was einen gestörten Sauerstoffaustausch und eine Hypoxie zur Folge hat [15]. Aufgrund einer gesteigerten Atemarbeit zur Kompensation der metabolischen Azidose droht zudem eine pulmonale Erschöpfung [15].

Durch die Immunreaktion und die Endothelschädigung kommt es außerdem zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulopathie. Diese behindert durch Bildung von (Mikro-)Thrombosierungen die Perfusion und verschlechtert dadurch das Sauerstoffangebot in den Organen. Infolge des Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten besteht zudem die Gefahr einer konsekutiven hämorrhagischen Diathese [11; 16]. Eine wegen ihres fulminanten Verlaufes sehr gefürchtete Gerinnungsstörung ist das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, das v.a. bei Sepsen mit bekapselten Bakterien (z.B. Meningokokken) auftreten kann [15].

#### **1.1.4 Symptomatik und Diagnostik**

Eine Sepsis stellt einen Notfall dar, weshalb bereits bei dem geringsten Verdacht eine Sepsistherapie begonnen werden sollte. Dieses Vorgehen beeinflusst das Procedere in der Diagnostik dahingehend, dass primär klinische Zeichen im Vordergrund stehen und laborchemische, mikrobiologische und bildgebende Verfahren erst zur Diagnosesicherung an Bedeutung gewinnen [13–15].

Klinisch präsentiert sich eine Sepsis je nach Alter sehr unterschiedlich. Bei älteren Kindern treten häufig typische Symptome einer SIRS (Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, verlängerte Rekapillarierungszeit, etc.) [13–15] sowie Zeichen einer Infektion (z.B. Hautveränderungen im Sinne von Petechien oder Purpura, Husten, akutes Abdomen bei Organperforation) auf [7]. Bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen ist die Symptomatik oft weniger charakteristisch, und ein gräuliches Hautkolorit, Bradykardien und Apnoen bieten häufig den einzigen Anhaltspunkt [14]. Insbesondere das Kardinalsymptom Fieber tritt bei Säuglingen nicht

zwangsläufig auf, weshalb speziell auf afebrile bzw. hypotherme Infektionen geachtet werden muss [7; 19; 20].

Im ersten Schritt der Diagnostik muss zudem die Schwere der Erkrankung erfasst und drohendes oder manifestes Organversagen erkannt werden. Zur Beurteilung der respiratorischen Situation eignen sich die Befunde zu Atemfrequenz, Atemarbeit und Oxygenierung. Ein kardiovaskuläres Versagen bzw. ein Schock ist bei Kindern nicht so einfach wie bei Erwachsenen zu diagnostizieren, da sich der Blutdruck bei Kindern zumeist lange im Normalbereich hält und ein Abfall erst als letztes Schocksymptom auftritt. Umso wichtiger ist es, andere klinische Schockkriterien (z.B. Rekapillarierungszeit, Pulsqualität, Veränderung des Hautturgors, Oligurie) zu überwachen und dabei den Bewusstseins- und den mentalen Zustand des Patienten als Marker für eine Dekompensation zu nutzen [13; 15; 21–23].

Neben der klinischen Beurteilung des Patienten stützt sich die Diagnostik auf laborchemische Parameter (vgl. 1.1.2). Hierbei ist besonders die Bestimmung der Leukozytenzahl als eines der Hauptkriterien der Sepsis interessant, sowie die Überwachung der Organfunktionen mittels geeigneter Laborparameter (z.B. Elektrolyte, Base-Excess, Glucose, Thrombozyten, Gerinnungsparameter, Kreatinin, Bilirubin, ALT, etc.) [7; 13; 14].

Des Weiteren können in der Diagnostik und teilweise auch im Therapiemonitoring Biomarker genutzt werden. Aktuell gibt es jedoch noch keine Biomarker, die eine verlässliche und absolut sichere Möglichkeit darstellen, SIRS, Sepsis oder einen septischen Schock zu diagnostizieren oder diese voneinander zu unterscheiden, bzw. verlässliche Aussagen zu Prognose und Therapieerfolg zu treffen. Vielmehr können diese nur unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts und in Kombination miteinander einen Beitrag zur Diagnose- und Therapiefindung leisten. In der Praxis hat sich mittlerweile die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) und Procalcitonins (PCT) durchgesetzt, wobei gemäß mehrerer Studien PCT als diagnostischer Parameter und Indikator für Schwere und Prognose der Sepsis CRP überlegen zu sein scheint [24–32]. In der Neonatologie ist die Studienlage bezüglich der diagnostischen Hilfe durch das Bestimmen von PCT weniger eindeutig. Während einige Studien den Nutzen von PCT in der Sepsisdiagnostik betonen [33–37], zeigen andere Studien auch Begrenzungen des Biomarkers und Besonderheiten in der Interpretation in diesem Alter auf [38–41]. Insbesondere in der Neonatologie kommen in Kombination mit den bisher genannten Biomarkern auch neutrophiles CD64 [37; 42–45], IL-6 [46], IL-8, IL-18 und weitere Biomarker in der Diagnostik zum Einsatz, wobei sich diese Biomarker größtenteils noch nicht in der Praxis etabliert haben [7; 13; 47].

Während sich die Bestimmung des Serum-Laktats zur Diagnostik und zum Monitoring des Schocks in der Erwachsenen-Medizin durchgesetzt hat, wird der Stellenwert in der Pädiatrie kontrovers diskutiert, sodass bisher keine allgemeinen Empfehlungen zum Einsatz in der Schockdiagnostik gegeben werden konnten [22; 47; 48].

Aktuell wird der Nutzen von Untersuchungen in den Bereichen der Genomik, Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik geprüft, deren Ergebnisse womöglich eine patienten- und risikoadaptierte Therapie ermöglichen können [49–51].

Des Weiteren sollte zwingend eine mikrobiologische Diagnostik mittels Blutkulturen durchgeführt werden, um den auslösenden Erreger zu identifizieren und gemäß dem individuellen Antibiogramm gezielt therapieren zu können [8; 52]. Um die mikrobiologische Auswertung nicht zu verfälschen, sollten die Blutkulturen, falls möglich, vor der ersten Gabe von Antibiotika angelegt werden, ohne jedoch die antiinfektive Therapie dadurch zu verzögern [13; 15; 52; 53]. Grundsätzlich ist die Anlage mehrerer Blutkulturen empfehlenswert [8; 53], wobei im Idealfall an einer Punktionsstelle immer eine aerobe und anaerobe Blutkultur entnommen werden sollte [52; 54]. Die Blutentnahme sollte an einer frischen, peripheren Punktionsstelle (Blutabnahme oder Neuanlage eines peripheren Venenkatheters) erfolgen. Bei Vorhandensein eines zentralen Dauerkatheters muss zusätzlich mindestens eine Blutkultur über diesen abgenommen werden [13; 52; 54–57]. Für eine erfolgreiche Blutkulturdiagnostik ist zudem eine ausreichende Menge der Blutprobe zwingend notwendig [8; 53; 58]. Dies führt besonders in der Neonatologie häufig zu Problemen, weshalb dort auch Blutproben mit einer Mindestmenge von 0,5-1 ml als ausreichend angesehen werden [54; 59].

Weiterführende bzw. aufwändigere Erregerdiagnostik und die Suche nach dem Infektionsfokus sollten hinten angestellt werden, falls dadurch die klinische Stabilisierung oder die Einleitung überlebensnotwendiger Therapien verzögert werden würde [15]. Dazu zählen mikrobiologische Untersuchungen von Liquor, Urin, Wundabstrichen, Trachealsekreten, Ergüssen und Fremdkörpern (z.B. Katheterspitze) sowie bildgebende Verfahren (Sonographie, Röntgen, Computertomographie) je nach vermutetem Infektionsfokus [14]. Bei einigen Erregern kann zudem eine PCR-, Antigen- oder Antikörperdiagnostik durchgeführt werden (z.B. für Adeno-, Cytomegalie-, Herpes-simplex-Virus oder Meningokokken), was insbesondere bei immunsupprimierten Patienten oder beispielsweise bei Neugeborenen mit Verdacht auf neonatale Herpes-simplex-Virus-Infektion in Erwägung gezogen werden sollte [13].

### 1.1.5 Therapie

Sepsis stellt einen medizinischen Notfall dar und insbesondere schwere Sepsis und ein septischer Schock können schnell zu einer lebensbedrohlichen Situation werden. Für die Prognose ist deshalb eine schnelle und intensivmedizinische Therapie von größter Bedeutung, wobei in der ersten Stunde nach Aufnahme des Patienten die Gabe von Antibiotika zwingend notwendig ist, genauso wie die kardiorespiratorische Stabilisierung des Patienten durch Flüssigkeitssubstitution und gegebenenfalls mittels Vasopressoren und Inotropika [15; 22; 51; 60].

Eine der wichtigsten Maßnahmen im septischen Schock ist eine frühzeitige und großzügige Flüssigkeitsgabe, was zu einer Verringerung der Mortalität führt [10; 48; 61; 62]. Als Richtwert sollten 20 ml/kg Körpergewicht isotonische, kristalloide Flüssigkeit oder 5%-iges Albumin [8; 22; 48] in den ersten 5 Minuten appliziert werden, gefolgt von weiteren Wiederholungen bis zu 40-60 ml/kg Körpergewicht in der ersten Stunde [15; 22; 63]. Ziel sollte eine Normalisierung des Blutdrucks, der Rekapillarierungszeit, des peripheren Pulses und des Bewusstseinszustandes sowie ein Anstieg der Urinproduktion sein [8; 21; 22; 48], ohne dabei eine Volumenüberladung (z.B. Hepatomegalie, pulmonale Rasselgeräusche) hervorzurufen [22; 48]. Zur Überwachung der Therapie eignet sich zudem die Bestimmung des Perfusionsdrucks, des Herzindex (Zielwerte zwischen 3,3-6,0 l/min/m<sup>2</sup> verbessern das Outcome [22]), der zentral-venösen Sauerstoffsättigung (Zielwerte >70% verbessern das Outcome [64]) sowie der Kreatinin-Clearance als Indikator für den renalen Blutfluss [22]. Als Zugangsweg werden primär mehrere großlumige periphere Venenkatheter empfohlen und bei Punktionschwierigkeiten intraossäre Zugänge [22]. Bei kreislaufinstabilen Patienten sollte im Verlauf zudem ein zentraler, mehrlumiger Venenkatheter angelegt werden [15].

Liegt nach ausreichender Flüssigkeitsgabe ein Volumen-refraktärer Schock vor, erfolgt eine Kreislaufstabilisierung mittels Katecholaminen, welche bei fehlendem zentralen Zugang initial auch peripher appliziert werden können [8; 22; 48]. Bei einem kalten Schock sollte primär Dopamin und bei Versagen der Therapie Adrenalin eingesetzt werden, bei einem warmen Schock ist das Mittel der ersten Wahl Noradrenalin (ggf. in Kombination mit Dobutamin zum Ausgleich der durch Vasokonstriktion bedingten Abnahme des Herzzeitvolumens) [15; 22; 63]. Eine zusätzliche Gabe von Vasopressoren (z.B. Vasopressin, Terlipressin) bzw. Vasodilatoren (z.B. Phosphodiesterase-3-Hemmer, Calcium-Sensitizer, etc.) kann bei einem erniedrigten bzw.

erhöhten systemischem Gefäßwiderstand nötig sein, sowie eine diuretische Therapie bei Volumenüberladung [22; 48].

Laut Pizarro et al. [65] stellt die absolute und relative Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit Katecholamin-refraktärem Schock ein großes Problem dar. In der ‚Surviving Sepsis Campaign‘ [48] sowie bei Brierley et al. [22] wird für Patienten mit Katecholamin-refraktärem Schock und vermuteter oder gesicherter absoluter Nebenniereninsuffizienz deshalb zudem eine Therapie mit Hydrocortison empfohlen, obgleich in der Literatur bezüglich der Dosierung und des Einflusses der Therapie auf die Mortalität weiterhin Unklarheit besteht und weitere Untersuchungen nötig sind [60; 66–68].

Des Weiteren ist eine strenge Überwachung der pulmonalen Situation zwingend notwendig. Zur Verbesserung der Oxygenierung sollte zusätzlicher Sauerstoff z.B. über eine Gesichtsmaske zugeführt werden [15; 48]. Eine Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck von 5-10 mmHg kann zudem zur Aufrechterhaltung der alveolaren Gasaustauschfläche beitragen [15]. Zur Verminderung der Atemarbeit und des Sauerstoffverbrauchs kann frühzeitig eine endotracheale Intubation und Sedierung erwogen werden, wobei Lungenversagen und Bewusstseinsbeeinträchtigung immer einer invasiven mechanischen Beatmung bedürfen [22]. Extrakorporale Membranoxygenierung oder Hochfrequenzoszillationstherapie stellen die Ultima ratio dar [15; 48].

Bei anämischen Patienten mit Hämoglobin-Werten  $<10$  g/dl und insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen von zentral-venösen Sauerstoffsättigungswerten  $<70\%$  sollte eine Bluttransfusion durchgeführt werden [21; 22; 48; 64]. Eine Substitution von Thrombozytenkonzentraten und Plasma sollte bei Patienten mit Purpura, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom oder disseminierter intravasaler Koagulopathie sowie bei klinisch relevanten, laborchemischen Gerinnungs- oder Thrombozytenstörungen erwogen werden [15; 22; 48].

Eine antibiotische Therapie muss unbedingt in der ersten Stunde nach Aufnahme begonnen werden, wobei vorher eine Blutkultur abgenommen werden sollte [48]. Eine verspätete Einleitung der antibiotischen Therapie führt zu einer höheren Rate an Organversagen und einem Mortalitätsanstieg [69]. Bei der Auswahl der kalkulierten Therapie sollte das erwartete Erregerspektrum entsprechend dem Fokus der Infektion, der Grunderkrankung (z.B. atypische Erreger bei Immunsuppression) und dem Alter (z.B. Streptokokken der Gruppe B bei Neugeborenen) des Patienten sowie lokale Resistenzspektren berücksichtigt werden [13; 14;

48]. Einer besonders breiten antibiotischen Therapie bedürfen dabei Patienten mit nosokomialer oder schwerer Sepsis, sowie immunsupprimierte Kinder und Jugendliche. Im Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) [14] sind unter Berücksichtigung des Risikoprofils für einzelne Patientengruppen individuelle Therapieregimes empfohlen und in der vorliegenden Arbeit in Tabelle 13 in Kapitel 2.5.8 dargestellt. Nach Erhalt der Ergebnisse der Blutkultur und des Antibiotogramms sollte eine Anpassung der Therapie erfolgen, um dadurch eine Begrenzung des Antibiotika-Einsatzes zu erreichen und einer Resistenzentwicklung entgegen zu wirken [13; 15; 51].

Des Weiteren muss eine zeitnahe Sanierung des Infektionsherdes angestrebt werden, sodass Drainagen bei Abszessen, Wunddebridements, chirurgische Interventionen bei Hohlorganperforationen oder die Entfernung von infizierten Fremdkörpern für eine Senkung der Mortalität von entscheidender Bedeutung sind [48; 51].

Über den gesamten Zeitraum der Therapie bedürfen die Patienten einer professionellen intensivmedizinischen Überwachung der Organfunktionen und des metabolischen und hormonellen Haushalts sowie gegebenenfalls einer Einleitung entsprechender Therapien (z.B. Dialyse bei Nierenversagen, Ausgleich von Störungen des Glucose- und Calciumhaushalts) [22].

## **1.2 Bakteriologie**

Die Pathogenität der Erreger gepaart mit der Suszeptibilität des Patienten, welche vor allem durch die Immunitätslage bestimmt wird, beeinflusst maßgeblich das Auftreten und die Schwere einer Infektion [70; 71]. Obligat pathogene Keime besitzen entsprechend viele Virulenz- bzw. Pathogenitätsfaktoren (z.B. Enzyme, Adhäsionsfaktoren, Toxine), weshalb sie auch bei jungen, gesunden Patienten eine Infektion hervorrufen können, während fakultativ pathogene Keime oder Opportunisten nur bei einer geschwächten Abwehrlage für den Patienten schädlich sind. Apathogene Erreger spielen nur bei völlig geschwächtem Immunsystem eine Rolle [70; 71]. Im Folgenden werden die in der vorliegenden Arbeit häufigsten Sepsiserreger vorgestellt, wobei der Schwerpunkt auf Pathogenität, klinisches Erscheinungsbild und Wirksamkeit von Antibiotika gelegt wird.

### **1.2.1 Staphylokokken**

Staphylokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Haufenkokken, die keine Fähigkeit zur Sporenbildung besitzen [72; 73]. Eine klinisch relevante Unterteilung der Staphylokokken erfolgt

anhand des Proteins Koagulase [73]. Koagulase-positive Staphylokokken können mithilfe des Virulenzfaktors die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aktivieren und sind deshalb im Vergleich zu koagulase-negativen Staphylokokken deutlich pathogener [72; 73].

Als wichtigster Vertreter der koagulase-positiven Staphylokokken bedient sich besonders *S. aureus* noch einer Vielzahl weiterer Virulenzfaktoren (z.B. Polysaccharidkapsel, Hämolyse, Toxine, etc.), die je nach Stamm verschieden zusammengesetzt und ausgeprägt sind [72–74]. Zudem ist er sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse [72]. Ein wichtiger Virulenzfaktor in Bezug auf therapeutische Maßnahmen ist die Ausbildung von Penicillinasen, die einige Betalaktam-Antibiotika unwirksam machen [72; 73]. Durch Erwerb des *mecA*-Gens, das zu einer Veränderung des penicillinbindenden Proteins (PBP) 2 führt, kommt es zur Entstehung von sogenannten Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) Stämmen, die durch ihre breite Resistenzlage nicht nur eine große Gefahr in Krankenhäusern und Intensivstationen darstellen, sondern mittlerweile auch im ambulanten Bereich Infektionen verursachen [72; 73; 75].

Circa 20-50% der Menschen sind dauerhaft mit *S. aureus* besiedelt und können über Hautkontakt oder Tröpfchenemissionen den fakultativ pathogenen Erreger verbreiten [72; 76; 77]. Typische Infektionen stellen lokale eitrige Infektionen der Haut und Weichteile dar, wobei der Erreger häufig auch für Osteomyelitis, Endokarditis und Sepsis verantwortlich ist. Durch Bildung eines Biofilms sind zudem Fremdkörper-assoziierte Infektionen möglich und gefürchtet, genauso wie toxinbedingte Infektionen [72; 73; 76; 77]. Zur Therapie von *S. aureus* kommen primär Penicillinase-feste Penicilline und Cephalosporine der 1. und 2. Generation in Frage, gegebenenfalls in Kombination mit Aminoglykosiden [72; 74; 76; 77]. Clindamycin, Fusidinsäure, Fosfomycin, Rifampicin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol eignen sich zur Therapie von MRSA, genauso wie Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid [72; 74–78].

Koagulase-negative Staphylokokken, darunter *S. epidermidis* als wichtigster Vertreter [79], sind Teil der normalen Haut- und Schleimhautflora und sehr resistent gegen äußere Einflüsse [72; 73]. Klinische Relevanz besitzen sie durch ihre Fähigkeit, auf Fremdkörpern einen Biofilm zu produzieren, und sind dadurch für Fremdkörper-assoziierte und nosokomiale Infektionen verantwortlich [73; 79; 80]. Therapeutisch sind sie teilweise schwer zugänglich, da sie eine Vielzahl an Resistenzen aufweisen können und das Resistenzmuster dabei sehr unterschiedlich sein kann [73; 80]. Aufgrund einer hohen Penicillin- und Oxacillin-Resistenz wird bei schwerwiegenden Infektionen oft auf Antibiotika wie Vancomycin, Linezolid, Rifampicin und Fosfomycin zurückgegriffen [72; 79; 80].

### 1.2.2 Streptokokken

Streptokokken sind grampositive, unbewegliche Kugelbakterien mit Anordnung in Ketten, die keine Fähigkeiten zur Sporenbildung zeigen [73]. Die meisten weisen einen fakultativ anaeroben Stoffwechsel auf [81]. Eine klinisch relevante Einteilung erfolgt nach dem Hämolyseverfahren [81]. Zu der Gruppe der  $\alpha$ -hämolisierenden, vergrünenden Streptokokken zählen Pneumokokken sowie zahlreiche fakultativ pathogene Streptokokken [73; 81]. Zu den wichtigsten Vertretern der  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken gehören *S. pyogenes* und *S. agalactiae* [81]. Deren Unterscheidung beruht auf der serologischen Einteilung nach dem Antigenmuster des C-Polysaccharids der Zellwand, wobei *S. pyogenes* der Lancefield-Serogruppe A und *S. agalactiae* der Lancefield-Serogruppe B zugeteilt wird [81].

*S. pyogenes* besitzt viele Virulenzfaktoren. Das M-Protein, die C5a-Peptidase sowie Streptolysine bilden dabei einen antiphagozytären Schutz, während Streptokinase und Hyaluronidase eine Ausbreitung im Gewebe ermöglichen [73; 81; 82]. Die im Oropharynx angesiedelten Erreger werden als Tröpfchen- und Schmierinfektion verbreitet und sind für eine Vielzahl von Infektionen des Respirationstrakts (z.B. Pharyngitis) und der Haut (z.B. Impetigo contagiosa, Erysipel, Phlegmone) verantwortlich. Zudem können toxinvermittelte Erkrankungen (z.B. Scharlach) sowie immunologische Folgeerkrankungen (z.B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) auftreten [73; 81; 82]. Therapeutisch zeigt sich eine sehr gute Wirksamkeit von Penicillin G und Cephalosporinen, alternativ kommen zur Therapie vor allem Makrolide in Frage [73; 81; 82].

Auch beta-häm. Strept. der Gruppe B besitzen mit dem Polysaccharid C, der Kapselbildung und der C5a-Peptidase einige Virulenzfaktoren [81]. Etwa 30-40% der schwangeren Frauen weisen eine asymptomatische Besiedelung der Schleimhäute des Urogenital- und Intestinaltraktes auf [81; 83; 84]. Problematisch und gefürchtet ist deshalb eine peripartale Übertragung von *S. agalactiae* durch den Geburtskanal besiedelter Mütter auf Neugeborene. Der Erreger ist deshalb insbesondere in der Neonatologie ein häufiger Auslöser von Meningitiden und Sepsen, kann aber auch im Erwachsenenalter lokale und systemische Infektionen verursachen [73; 81; 83–85]. Eine intrapartale Antibiotikagabe bei besiedelten Schwangeren kann das Auftreten neonataler Infektionen verringern [81; 84–86]. Wie bei *S. pyogenes* zeigt sich eine sehr hohe Sensibilität für Penicilline und Cephalosporine [81; 83].

Pneumokokken lagern sich als Diplokokken zusammen [73]. Pneumolysin, Pneumococcal surface protein A und C sowie Pneumococcal surface adhesin C sind wichtige Virulenzfaktoren,

die zur Etablierung des Erregers sowie zur Gewebeschädigung beitragen [81; 87; 88]. Zudem sind pathogene Kolonien von einer Polysaccharidkapsel umgeben, während Unbekapselte apathogen sind und bei 40-70% der Menschen die Rachenschleimhaut besiedeln [73; 81; 87; 88]. Bei Pneumokokken-Infektionen handelt es sich meist um endogene Infektionen, die durch prädisponierende Faktoren (z.B. chronische Lungenerkrankung, Immundefekt) ausgelöst werden. Typische Infektionen sind Lobär- und Bronchopneumonien sowie lokale Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Trakt. Insbesondere bei alten und splenektomierten Patienten, aber auch bei Kindern, drohen Meningitiden und Sepsen [73; 81; 87]. Pneumokokken sind meist empfindlich gegenüber Betalaktam-Antibiotika sowie Makrolide, Clindamycin und Glykopeptide, wobei durch Veränderung von PBPs zunehmend Resistenzen gegenüber Penicillinen auftreten [81; 88; 89]. Risikogruppen können mit Totimpfstoffen aktiv immunisiert werden [81; 90].

Neben den bisher beschriebenen Streptokokken gibt es zahlreiche fakultativ pathogene Streptokokken, welche ein natürlicher Teil der Haut- und vor allem der Schleimhautflora sind. Sie werden historisch unter dem Sammelbegriff Viridans-Streptokokken (lat. viridis: grün) zusammengefasst, wobei sich mittlerweile auch der Begriff Oral-Streptokokken etabliert hat, da auch nicht-hämolisierende Streptokokken dieser Gruppe zugeordnet werden. Beispielhaft seien hier *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius* und *Streptococcus anginosus* genannt. Klinische Relevanz besitzen sie als Erreger von Zahnkaries, Endokarditis, Appendizitis und Sepsis. Penicilline und Cephalosporine zeigen eine gute Wirksamkeit [73; 81].

### **1.2.3 Enterokokken**

Enterokokken sind grampositive, fakultativ anaerobe Kettenkokken, die besonderes resistent gegenüber äußeren Einflüssen sind [91]. Aufgrund der Existenz von D-Polysacchariden in der Zellwand wurden sie lange Zeit zur Lancefield-Serogruppe D der Streptokokken gezählt, bilden aber seit einigen Jahren eine eigene Gattung [91; 92]. Die wichtigsten klinischen Vertreter sind *E. faecalis* und *E. faecium* und kommen in der normalen menschlichen Darmflora vor [91; 92]. Durch Schmierinfektion oder infolge einer Darmperforation können sie endogene Infektionen hervorrufen, wobei nosokomiale Harnwegsinfektionen, Endokarditis und uro- bzw. enterogene Sepsen typische Infektionen darstellen [91].

Die Therapie von Enterokokken ist aufgrund von zahlreichen intrinsischen sowie erworbenen Resistenzmechanismen schwierig. Dabei weicht die Resistenzlage von *E. faecalis* oft deutlich von *E. faecium* ab, was eine Speziesdifferenzierung und Resistenztestung erfordert [92].

Enterokokken weisen unter anderem eine intrinsische Resistenz gegenüber Benzylpenicillinen, Cephalosporinen, Makroliden, Clindamycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Aminoglykosiden auf, wobei Letztere jedoch in Kombination mit Aminopenicillinen synergistisch bakterizid wirken [73; 91; 92]. Chinolone und Carbapeneme zeigen zudem lediglich eine mäßige bis schlechte Wirkung [73]. Zur Therapie empfohlen sind deshalb Aminopenicilline/Acylaminopenicilline (ggf. in Kombination mit Aminoglykosiden) [73; 91; 92] sowie Glykopeptide, wobei die Zunahme von Vancomycin-resistenten Enterokokkenstämmen ein therapeutisches Problem darstellt [91; 92]. Als Reserveantibiotikum kommt Linezolid in Frage [91; 92].

#### **1.2.4 Enterobakterien**

Enterobakterien sind gramnegative, nicht-sporenbildende, fakultativ anaerobe und teilweise begeißelte Stäbchenbakterien [93; 94]. Man unterscheidet zwischen fakultativen Erregern, die größtenteils der physiologischen Darmflora angehören, und den obligat pathogenen Erregern (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. und darmpathogene *E. coli*-Stämme) [93]. An dieser Stelle werden nur die drei Enterobakterien-Gruppen genauer thematisiert, die in der vorliegenden Arbeit unter den Enterobakterien am häufigsten als Sepsiserreger auftreten: *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. (vgl. Erregerverteilung in Tabelle 64).

Enterobakterien greifen auf eine Vielzahl an Virulenzfaktoren zurück, deren Antigenstrukturen eine serologische Spezies- und Serovardifferenzierung ermöglichen. Dazu zählen unter anderem Lipopolysaccharide (O-Antigen), Flagellin-Antigene (H-Antigene), Fimbrien-Antigene (F-Antigene) sowie Kapselantigene (K-Antigene) [94].

Fakultativ pathogene *E. coli*-Stämme sind als Teil der normalen Darmflora verantwortlich für extraintestinale Schmierinfektionen [93; 95]. Dabei sind einige Stämme aufgrund spezifischer Pathogenitätsfaktoren (z.B. Pyelonephritis-assoziierte Fimbrien, Hämolsine) uropathogen und stellen deshalb den Hauptverursacher von Zystitis, Pyelonephritis und Urosepsis dar [93; 94; 96]. Zudem rufen sie bei Neugeborenen wegen peripartaler Schmierinfektion Meningitis und Sepsis hervor [93; 94]. Vor allem infolge von Entzündungen im Bauchraum (z.B. Appendizitis, Peritonitis, Cholangitis) gewinnt das Bakterium auch als Sepsiserreger im Erwachsenenalter sowie als Erreger von nosokomialen Wundinfektionen eine bedeutende Rolle [93; 94]. Eine meist gute Wirksamkeit gegenüber *E. coli* zeigt sich bei Cephalosporinen der 2. und 3. Generation, Carbapenemen, Chinolonen und Trimethoprim/Sulfamethoxazol [93]. Besonders

die Bildung von Extended-Spektrum-Betalaktamasen (ESBL), die zu einer Resistenz gegenüber vielen Betalaktam-Antibiotika (v.a. Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Monobactame) führt, gepaart mit Resistenzen gegen Carbapenemen, Aminoglykosiden und Fluorchinolonen lässt gefürchtete multiresistente Erreger entstehen [95; 96]. Vom Robert Koch-Institut werden multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) deshalb gemäß der Resistenzlage gegenüber Acylaminopenicillinen, Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, Carbapenemen und Fluorchinolonen in 3- bzw. 4-MRGN (gegen 3 bzw. 4 der genannten Antibiotikaklassen resistent) eingeteilt [97].

Bei den obligat pathogenen *E. coli*-Stämmen (enteropathogene (EPEC), enteroaggregative (EAEC), enteroinvasive (EIEC), enterotoxinogene (ETEC) und enterohämorrhagische (EHEC) *E. coli*) handelt es sich aufgrund von speziellen Fimbrien, die eine Anheftung an das Darmepithel ermöglichen, um enteropathogene Erreger, die für intestinale Infektionen (insb. Diarrhoen) verantwortlich sind [93; 94]. Durch eine zusätzliche Produktion von unterschiedlichen Toxinen oder speziellen Pathogenitätsfaktoren ergibt sich für jeden Stamm ein charakteristisches Krankheitsbild (z.B. ruhrartige Enterokolitis bei EIEC, hämolytisch-urämisches Syndrom bei EHEC) [93; 94; 96]. Therapeutisch steht eine symptomatische Therapie im Vordergrund, während eine antibiotische Behandlung meist nicht oder sogar kontraindiziert ist [94].

*Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. zeigen viele mikrobiologische und infektiologische Gemeinsamkeiten und werden deshalb gemeinsam mit *Serratia* spp. zur sogenannten KES-Gruppe zusammengefasst [93]. *Klebsiella* spp. sind unbeweglich und besitzen eine Kapsel, während *Enterobacter* spp. peritrich begeißelt sind und nur teilweise eine Kapsel bilden [94]. Beide kommen in der Umwelt (v.a. Pflanzen) vor, *Klebsiella* spp. finden sich außerdem bei ca. 30% der Menschen im Darm- und oberen Respirationstrakt [93]. Die häufigsten klinischen Vertreter sind *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* und *Enterobacter cloacae* [94]. Als fakultativ pathogene Erreger verursachen sie vor allem nosokomiale Harnwegs- und Lungeninfektionen sowie Sepsen insbesondere bei abwehrgeschwächten Patienten [93; 94], wobei gelegentlich auch bei Immunkompetenten Pneumonien durch *Klebsiella* spp. auftreten [93]. Die antibiotische Therapie stellt sich aufgrund einer natürlichen Resistenz gegenüber Penicillinen [94; 98] sowie des zunehmenden Auftretens plasmidbedingter Mehrfachresistenzen (v.a. durch Bildung von ESBL, Cephalosporinasen und Carbapenemasen) [94; 98] schwierig dar. Fluorchinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Aminoglykoside und Carbapeneme zeigen dennoch meist eine gute Wirksamkeit [98].

### 1.2.5 Nonfermenter

Unter Nonfermentern werden gramnegative, nicht-sporenbildende Stäbchenbakterien zusammengefasst, die fermentativ keine Glucose abbauen können und zudem viele weitere mikrobiologische und klinisch-infektiologische Gemeinsamkeiten zeigen [99]. An dieser Stelle wird nur auf die Gruppe der Pseudomonaden und *Acinetobacter* spp. näher eingegangen, da sie in der vorliegenden Arbeit die häufigsten nicht fermentierenden Sepsiserreger bilden (vgl. Tabelle 64).

Pseudomonaden sind aerobe, begeißelte Opportunisten, die in feuchter Umwelt (z.B. Sanitäreinrichtungen, Gewässer, etc.) vorkommen und sehr umweltresistent sind [99]. Der wichtigste klinische Vertreter ist *Pseudomonas aeruginosa*, der u.a. nosokomiale Pneumonien, Harnwegs- und Wundinfektionen sowie Bakteriämien hervorruft [99–101]. Vorrangig betroffen sind dabei beatmete, abwehrgeschwächte und chronisch kranke Patienten (z.B. Patienten mit zystischer Fibrose) [100; 101]. Die Pathogenität beruht auf zahlreichen Endo- und Exotoxinen sowie Proteasen, die als Virulenzfaktoren Schutz vor der Immunabwehr bieten oder zytotoxisch wirken [99; 102; 103]. Zudem besitzen sie intrinsische Resistenzen gegenüber vielen Antibiotika [99; 100], wodurch zur Therapie primär nur Acylaminopenicilline, Ceftazidim, Cefepim, Carbapeneme, Aminoglykoside und Chinolone in Frage kommen [101; 103]. Durch Produktion von Betalaktamasen und Carbapenemasen sowie Regulation von Efflux-Pumpen und Porinen können sie weitere Resistenzen erlangen, was zur Entstehung von problematischen Multiresistenzen führt [100; 104].

*Acinetobacter* spp. sind nicht beweglich und kommen ubiquitär in der Umwelt vor [99]. *Acinetobacter baumannii* stellt den wichtigsten klinischen Vertreter dar [105]. Als wichtiger Erreger von nosokomialen Infektionen weist er ein ähnliches Infektionsspektrum wie Pseudomonaden auf und betrifft ebenfalls vor allem intensivmedizinische und immungeschwächte Patienten [100; 106]. Durch intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen gegenüber zahlreichen gängigen Antibiotika [105] zählt der Erreger zu den bedeutendsten multiresistenten Hospitalkeimen [106]. Besonders der Resistenzanstieg gegenüber Carbapenemen, die lange Zeit Standard-Therapeutika darstellten, ist problematisch [105]. Colistin und Tigecyclin sind bei multiresistenten *Acinetobacter* spp. mögliche Therapiealternativen [105].

## 1.2.6 Sonstige Bakterien

### Mikrokokken

Mikrokokken sind grampositive, obligat aerobe Kokken. Sie besitzen als Teil der menschlichen Haut- und Schleimhautflora keine große klinische Bedeutung, können jedoch vereinzelt opportunistische Infektionen, wie z.B. Katheter-assoziierte Sepsen oder Endokarditiden, hervorrufen [107].

### Neisserien

Bei Neisserien handelt es sich um gramnegative, aerobe Diplokokken. *Neisseria gonorrhoeae* als Erreger der Gonorrhö und *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) bilden die beiden wichtigsten Vertreter. Letztere besitzen neben anderen Virulenzfaktoren eine Polysaccharidkapsel und verursachen lebensbedrohliche Meningitiden und Sepsen, wobei das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom als fulminante Verlaufsform besonders gefürchtet ist [108].

### Corynebakterien

Corynebakterien sind grampositive, nichtsporenbildende, unbewegliche Stäbchenbakterien. Einige Vertreter zählen zur physiologischen Haut- und Schleimhautflora und können als fakultativ pathogene Erreger vor allem bei abwehrgeschwächten Patienten Weichgewebs- und Atemwegsinfektionen oder Sepsen auslösen. Die klinische bedeutsamste Spezies stellt *Corynebacterium diphtheriae* als Erreger der Diphtherie dar, wobei die Bildung des Diphtherietoxins für die besondere Virulenz und Schwere der Erkrankung verantwortlich ist [109].

### Aerobe Sporenbildner

*Bacillus* spp. bilden die Hauptvertreter aerober Sporenbildner. Sie zeigen eine hohe Resistenz gegenüber äußeren Einflüssen, kommen ubiquitär in der Umwelt vor und können als fakultative Erreger durch Kontamination Infektionen hervorrufen. Eine Ausnahme stellt *Bacillus anthracis* als Erreger des Milzbrandes dar, da er aufgrund einer Polyglutaminsäurekapsel und Exotoxin-Bildung als obligat pathogen anzusehen ist [110].

### Anaerobier

Obligate Anaerobier benötigen zum Wachstum eine sauerstoffarme Umgebung [111]. Während die Gattung der Clostridien als sporenbildende Stäbchen schwere Erkrankungen verursacht (z.B. Botulismus, Tetanus, Gasbrand) [112], sind nichtsporenbildende Vertreter (z.B. *Bacteroides* spp.,

Fusobakterien, etc.) überwiegend Teil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora und als opportunistische Erreger vor allem bei endogenen und Mischinfektionen beteiligt [111].

### **1.3 Antibiotika**

Der Wirkmechanismus von Antibiotika beruht darauf, bakterielle Zielstrukturen zu attackieren, die in menschlichen Zellen nicht vorkommen, und dadurch selektiv toxisch auf Bakterien zu wirken, ohne menschlichen Zellen zu schaden [113–115]. Antibiotika können nach folgenden Angriffspunkten unterteilt werden [114]:

- Störung der Zellwandsynthese
- Störung der Proteinsynthese
- Hemmung der Replikation
- Hemmung der Transkription
- Störung des Folsäuremetabolismus
- Schädigung der Zytoplasmamembran

Im Folgenden werden die wichtigsten Antibiotikagruppen hinsichtlich ihrer Wirkungsweise, ihres Wirkspektrums und wichtiger Resistenzmechanismen kurz vorgestellt, wobei sich die Auswahl auf die Therapeutika beschränkt, zu denen in der vorliegenden Arbeit Resistenzdaten erhoben und ausgewertet wurden (vgl. Tabelle 7).

#### **1.3.1 Antibiotika mit Störung der Zellwandsynthese**

Die bakterielle Zellwand stellt eine wichtige antibakterielle Zielstruktur dar, da sie einerseits für Bakterien von essentieller Bedeutung ist und die von den Antibiotika angegriffenen Moleküle bei den Erregern weit verbreitet sind. Andererseits kommen die Zielstrukturen in menschlichen Zellen nicht vor, weshalb die Therapie mit geringer Toxizität einhergeht [116].

Folgende Antibiotika-Gruppen nehmen über unterschiedliche Mechanismen Einfluss auf die Peptidoglykansynthese und werden in den nachfolgenden Kapiteln behandelt: Betalaktam-Antibiotika, Glykopeptide und Fosfomycin.

##### **1.3.1.1 Betalaktam-Antibiotika**

Zu Betalaktam-Antibiotika zählen Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame. Als gemeinsames Merkmal besitzen sie einen Betalaktam-Ring, welcher mit einer D-Alanin-D-Alanin-Sequenz den Angriffspunkt der PBPs imitiert und somit von den PBPs

erkannt und gebunden wird. Infolgedessen ist die Funktionalität der PBPs gehemmt, sodass die Quervernetzung der Peptidoglykane durch PBPs (u.a. D,D-Transpeptidase und D,D-Carboxypeptidase) nicht vorgenommen werden kann, was zu einer Instabilität der Zellwand und Zytolyse führt [117–119].

Der langjährige Einsatz von Betalaktam-Antibiotika hat zur Entwicklung zahlreicher Resistenzmechanismen geführt, die auf folgenden vier Hauptmechanismen beruhen [119]:

- Reduktion der Membranpermeabilität bzw. gesteigerte Ausschleusung durch Efflux-Pumpen
- Veränderung oder Neusynthese von PBPs mit geringerer Affinität für Betalaktame
- Umgehung der durch PBPs katalysierten Transpeptidierung durch L,D-Transpeptidasen
- Inaktivierung der Antibiotika durch Bildung von Betalaktamasen, die den Betalaktam-Ring hydrolysieren

#### 1.3.1.1.1 Penicilline

Das Benzylpenicillin Penicillin G zeigt eine gute bis sehr gute Wirksamkeit gegen Streptokokken, Meningokokken und Gonokokken, wobei bei Pneumokokken und Gonokokken regional zunehmend resistente Stämme auftreten. Die meisten Staphylokokken (bis zu 90%) sind aufgrund von Penicillinase-Bildung resistent [120; 121].

Aminopenicilline (z.B. Ampicillin, Amoxicillin) zeigen bei 2-4-fach schlechterer Wirkung gegenüber grampositiven Erregern eine zusätzliche Wirkung gegenüber Enterokokken und einigen Vertretern der Enterobakterien [120; 121]. Durch Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor kann die Wirkung auf Betalaktamase-bildende Stämme verbessert werden [122; 123].

Acylaminopenicilline (z.B. Piperacillin) wirken zusätzlich gut gegen Enterobakterien, Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa* [121]. Da sie instabil gegen Betalaktamasen sind, werden sie häufig mit Betalaktamase-Inhibitoren (v.a. Tazobactam) kombiniert [121; 123].

Isoxazolylpenicilline (z.B. Oxacillin, Methicillin) werden auch als Penicillinase-feste Penicilline bezeichnet, da sie gegen die von Staphylokokken gebildeten Penicillinasen größtenteils resistent sind [120]. Somit stellen Penicillinase-bildende Staphylokokken die Hauptindikation dar, während andere grampositive Erreger schlechter als durch Penicillin G und gramnegative Darmbakterien gar nicht erreicht werden [124]. Problematisch ist die Entstehung von Staphylokokken-Stämmen mit Resistenz gegenüber Isoxazolylpenicillinen durch Bildung des

veränderten PBP-2a, da diese Stämme grundsätzlich auch gegen den Großteil der anderen Betalaktam-Antibiotika resistent sind [125].

Überempfindlichkeit gegenüber Penicillinen stellt eine häufige Nebenwirkung dar, obgleich echte IgE-vermittelte Reaktionen nur in ca. 5-10% der Fälle den berichteten allergischen Reaktionen zugrunde liegen und Anaphylaxien bei 0,01-0,04% der Patienten auftreten. Eine Kreuzreaktivität der Allergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika ist möglich, tritt jedoch zwischen Penicillinen und Cephalosporinen in weniger als 5% und zwischen Penicillinen und Carbapenemen sogar in weniger als 1% der Fälle auf [126].

#### 1.3.1.1.2 Betalaktamase-Inhibitoren

Betalaktamase-Inhibitoren haben größtenteils keine oder nur einer schwache eigenständige antibakterielle Wirkung und werden deshalb stets mit anderen Betalaktam-Antibiotika kombiniert [123; 127]. Durch Inaktivierung von Betalaktamasen, wobei sie insbesondere Wirkung gegen Betalaktamasen der Ambler-Class A zeigen [123; 128], können sie Betalaktam-Antibiotika vor diesen schützen und das Wirkspektrum u.a. auf Penicillinase-produzierende Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und einige Enterobakterien erweitern [123; 127]. Eine Resistenzbildung der Erreger gegenüber Betalaktamase-Inhibitoren ist beschrieben und beruht auf Produktion von Betalaktamasen, gegenüber denen eine intrinsische Resistenz besteht, oder auf Überproduktion der Betalaktamasen [129]. Folgende feste Kombinationen aus Penicillinen und Betalaktamase-Inhibitoren kommen regelmäßig in der klinischen Praxis zum Einsatz: Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam [127; 128]. Neuere Kombinationen mit breiterem Spektrum (z.B. Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam) stehen kurz vor der Zulassung oder werden bereits in der Klinik angewendet [130–133].

#### 1.3.1.1.3 Cephalosporine

Cephalosporine zählen aufgrund ihrer breiten Wirksamkeit sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich zu den wichtigsten antibakteriellen Gruppen [134], auch wenn Enterokokken wegen intrinsischer Resistenz eine bedeutende Lücke im Wirkspektrum bilden [92].

Insgesamt sind Cephalosporine sehr gut verträglich, obgleich wie bei Penicillinen allergische Reaktionen möglich sind. Makulopapulöse Exantheme und Urtikaria treten dabei bei ca. 1-3% der Patienten unter Cephalosporin-Therapie auf, während Anaphylaxien hingegen sehr selten

sind. Allergische Kreuzreaktivität mit Penicillinen und unter Cephalosporinen ist zwar möglich, aber eher selten (vgl. auch 1.3.1.1.1) [134].

Cephalosporine werden in orale und parenterale Cephalosporine unterteilt [135], wobei in dieser Arbeit nur auf Letztere eingegangen wird, da eine orale Antibiotika-Gabe in der Sepsistherapie keine Rolle spielt. Eine international standardisierte Einteilung der parenteralen Cephalosporine gibt es bisher nicht [136]. Folgende Einteilung in 4-5 Generationen ist jedoch gängig [114; 134; 137] und soll auch in dieser Arbeit Anwendung finden:

#### Generation 1: Cefazolin

Cefazolin zeigt eine sehr gute Wirksamkeit bei grampositiven Erregern, insbesondere gegenüber Staphylokokken [135], wobei eine vollständige Kreuzresistenz mit Isoxazolylpenicillinen bei *S. aureus* besteht [136]. Aufgrund von vornehmlich primären Resistenzen (z.B. bei *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae*) ist die Wirksamkeit im gramnegativen Bereich eingeschränkt [135; 136; 138].

#### Generation 2: Cefuroxim

Das Wirkspektrum von Cefuroxim gleicht dem von Cefazolin. Bei gramnegativen Stäbchen zeigt sich jedoch eine Verbesserung der Wirksamkeit. Gegenüber Betalaktamasen ist Cefuroxim größtenteils stabil [135; 136].

#### Generation 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon

Im gramnegativen Bereich ist die Aktivität von Cefotaxim und Ceftriaxon im Vergleich zu den Generationen 1 und 2 vielfach höher [137; 138]. Im Vergleich zu Cefazolin wirken sie hingegen schwächer gegenüber Staphylokokken [136]. Problematisch ist die Zunahme von resistenten Enterobakterien durch Bildung von Extended-Spektrum- oder AmpC-Betalaktamasen [139; 140].

Ceftriaxon hat eine hohe Plasmaeiweißbindung und kann deshalb Bilirubin aus der Albuminbindung verdrängen, weshalb für Früh- und Neugeborene mit Hyperbilirubinämie eine Kontraindikation vorliegt [137; 141].

#### Generation 3b: Ceftazidim

Das Wirkspektrum von Ceftazidim sowie die Resistenzproblematik bezüglich der Enterobakterien gleicht den Vertretern der Generation 3a [135], gegenüber Staphylokokken ist die Aktivität jedoch schwächer [136]. Entscheidender Unterschied ist eine deutlich stärkere und insgesamt sehr gute Wirkung von Ceftazidim gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* [136].

#### Generation 4: Cefepim

Cefepim zeigt ein ähnliches Wirkspektrum wie Ceftazidim mit einer ebenfalls guten Wirkung gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* [136], wobei die Aktivität im grampositiven Bereich verglichen mit Cephalosporinen der 3. Generation etwas verbessert ist [142]. Cefepim zeichnet zudem eine hohe Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Betalaktamasen aus [135; 143].

#### 1.3.1.1.4 Carbapeneme

Carbapeneme stellen aufgrund eines sehr breiten Wirkspektrums im grampositiven und -negativen Bereich sowie bei Anaerobiern eine wichtige Substanzgruppe zur Behandlung von schwersten Infektionen und resistenten Erregern dar [144; 145]. Imipenem zeigt im Vergleich zu anderen Carbapenemen im grampositiven, Meropenem dagegen im gramnegativen Bereich eine bessere Wirkung, gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirken sie beide gut [145; 146].

Wie andere Betalaktam-Antibiotika greifen sie PBPs an und zeichnen sich durch eine Widerstandsfähigkeit gegenüber vielen Betalaktamasen aus (u.a. gegenüber AmpC-Betalaktamasen und ESBL) [144; 145]. Spezielle Carbapenemasen in Kombination mit anderen Resistenzmechanismen führen jedoch zu einem problematischen Resistenzanstieg, insbesondere bei *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und Enterobakterien [145; 147].

#### 1.3.1.1.5 Monobactame

Das einzige zugelassene Monobactam-Antibiotikum ist Aztreonam [148]. Es wirkt durch Hemmung der Zellwandsynthese. Dabei zeigt es eine hohe Affinität zu PBP3 [146; 149], was eine gute Wirkung bei gramnegativen Bakterien zur Folge hat, jedoch zu einer Wirkungslücke bei Grampositiven und Anaerobiern führt [148; 149]. Aztreonam zeigt eine hohe Stabilität gegenüber Ambler-Class-B Metallobetalaktamasen, kann jedoch von vielen anderen Betalaktamasen (z.B. ESBL, AmpC-Betalaktamasen, Carbapenemasen) hydrolysiert werden [148; 150].

#### **1.3.1.2 Glykopeptide**

Glykopeptide (z.B. Vancomycin, Teicoplanin) hemmen die Zellwandsynthese, indem sie die Transglykosylierungsreaktion stören und dadurch die Vernetzung von Peptiden in der Peptidoglykansynthese verhindern [151]. Aufgrund ihrer Größe ist eine Penetration in gramnegative Erreger unmöglich [152], wohingegen sie ein breites und gutes Wirkspektrum bei Grampositiven zeigen [151]. Da Glykopeptide keine Kreuzresistenz zu Betalaktam-Antibiotika

besitzen [153], haben sie einen hohen Stellenwert in der Therapie von Erregern mit Betalaktam-Resistenz (v.a. MRSA) und stellen zudem eine Therapiealternative für Patienten mit Penicillin- oder Cephalosporinallergien dar [151]. Von klinischer Relevanz ist der Resistenzanstieg von Enterokokken (v.a. *E. faecium*) durch den Erwerb von Resistenzgenen (z.B. *vanA*, *vanB*), die durch Veränderung des Zielmoleküls D-Alanyl-D-Alanin zu einer geringeren Affinität der Glykopeptide führen [152; 154].

### **1.3.1.3 Fosfomycin**

Fosfomycin inhibiert das erste Enzym (Phosphoenolpyruvat-Transferase) der Peptidoglykansynthese und hemmt dadurch die Zellwandsynthese [155; 156]. Als Breitspektrum-Antibiotikum zeigt es eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen und grampositiven Bakterien [155–157], gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist es mäßig, gegen *Acinetobacter* spp. nicht wirksam [155]. Einen besonderen Stellenwert hat Fosfomycin in der Therapie von multiresistenten Erregern, da beispielsweise auch MRSA, Vancomycin-resistente Enterokokken und ESBL-bildende Enterobakterien eine hohe Sensibilität zeigen [155; 157]. Sekundäre Fosfomycin-Resistenzen entstehen durch Mutationen von chromosomal-kodierten Transportsystemen oder durch Plasmid-kodierte Enzyme, die Fosfomycin modifizieren und inaktivieren [156; 158].

## **1.3.2 Antibiotika mit Störung der Proteinsynthese**

Neben der Hemmung der Zellwandsynthese stellt die Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom einen Hauptmechanismus vieler Antibiotika dar und führt größtenteils zu einer bakteriostatischen Wirkung (Ausnahme z.B. bakterizide Wirkung von Aminoglykosiden) [159]. Das bakterielle Ribosom unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung vom menschlichen Ribosom, sodass eine selektive Wirkung möglich ist [160].

Alle vier Schritte der Translation (Initiation, Elongation, Termination und Recycling) fungieren als Angriffspunkte, wobei der Großteil der Antibiotika in der Elongationsphase seine Hauptwirkung erzielt [159].

Aminoglykoside und Tetracycline binden an die kleinere 30S-Untereinheit der Ribosomen, während Oxazolidinone, Lincosamide und Makrolide an der größeren 50S-Untereinheit angreifen [159–161]. Fusidinsäure wirkt am Elongationsfaktor-G [159].

### 1.3.2.1 Aminoglykoside

Aminoglykoside (z.B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) binden an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und führen durch Konformationsänderung der A-Stelle der 16S-rRNA zu einer gestörten Translation und Produktion fehlerhafter Proteine [162; 163]. Auf Erreger haben sie dabei eine rasche bakterizide Wirkung [162; 164]. Aminoglykoside zeigen eine sehr gute Wirkung bei gramnegativen Erregern, inklusive Pseudomonaden und *Acinetobacter* spp. [162; 165]. Anaerobier und viele grampositive Bakterien sind hingegen größtenteils resistent [162], wobei ein synergistischer Effekt von Aminoglykosiden in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika bei der Therapie von Grampositiven diskutiert wird [162; 165]. Aminoglykosid-Resistenzen beruhen auf mehreren Mechanismen. Neben einer verminderten Aufnahme in die Zelle durch modifizierte Membranpermeabilität zählen dazu einerseits Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, die spezifisch einzelne Aminoglykoside inaktivieren, und andererseits eine Veränderung des Angriffspunkts, z.B. durch 16S-rRNA-Methyltransferasen [162; 163].

Limitiert wird der klinische Einsatz insbesondere durch toxische Nebenwirkungen (v.a. Nephro- und Ototoxizität), welche in der klinischen Anwendung besonderer Beachtung bedürfen [164; 165].

### 1.3.2.2 Tetracycline und Glycylcycline

Tetracycline und Glycylcycline hemmen die Elongation der Proteinsynthese durch Störung der Anlagerung von Aminoacyl-tRNA an der A-Stelle der 30S-Untereinheit [159]. Der wichtigste Vertreter in der klinischen Anwendung ist Doxycyclin, wobei ältere Substanzen (z.B. Tetracyclin) meist nur noch als topische Therapeutika Anwendung finden [166]. Tigecyclin ist als Minocyclin-Derivat das erste zugelassene Glycylcyclin und zeigt als Breitspektrum-Antibiotikum auch Wirksamkeit gegenüber vielen multiresistenten Erregern [167]. Das Wirkspektrum der Tetracycline umfasst neben grampositiven und –negativen Erregern insbesondere auch obligat intrazelluläre Bakterien [153; 168], wobei lokal sehr unterschiedliche Resistenzlagen (v.a. bei Staphylo-, Strepto-, Gonokokken und Enterobakterien) beachtet werden müssen [168; 169]. Resistenzen beruhen vor allem auf einer großen Anzahl an Efflux-Pumpen sowie auf speziellen Proteinen, die einen Schutz der ribosomalen Angriffsstelle bewirken (sog. ribosome protection proteins) [170]. Klinischen Einsatz finden Tetracycline zumeist bei leichteren Infektionen der Atemwege sowie zur Therapie von Infektionen durch intrazelluläre und zellwandlose Erreger (z.B. *Chlamydia* spp. und *Mycoplasma* spp.) [168; 169].

### **1.3.2.3 Oxazolidinone**

Linezolid stellt als erste Substanz der Oxazolidinone den Hauptvertreter dar [171]. 2015 wurde mit Tedizolid ein weiterer Vertreter zugelassen [172]. Linezolid bindet an die 23S-rRNA der 50S-Untereinheit und blockiert dadurch die Bindung von Aminoacyl-tRNA an der A-Stelle im sogenannten Peptidyl-Transferase-Zentrum [171; 173]. Durch seine gute Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern ist es bei ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien und unkomplizierten sowie schweren Haut- und Weichteilinfektionen indiziert [174; 175]. Dabei hat es einen hohen Stellenwert in der Therapie von multiresistenten grampositiven Erregern und wird unter anderem als Reserveantibiotikum gegen multiresistente Pneumokokken, MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken eingesetzt [171; 175].

Linezolid-Resistenzen, die vereinzelt insbesondere bei Staphylo- und Enterokokken auftreten, beruhen auf Mutationen in den 23S-rRNA-Genen, welche zu einer Veränderung der Zielstruktur führen [175].

### **1.3.2.4 Lincosamide**

Zu den Lincosamiden zählen Lincomycin und Clindamycin, wobei Letzteres aufgrund einer höheren Aktivität den Hauptvertreter in der klinischen Therapie darstellt [176; 177]. Sie hemmen die Proteinsynthese, indem sie an die A- und P-Stelle der ribosomalen 50S-Untereinheit binden und eine korrekte Peptidbindung verhindern [178]. Clindamycin wirkt mit Ausnahme von Enterokokken sehr gut gegen grampositive Erreger sowie gegen gramnegative Anaerobier, während die meisten aeroben gramnegativen Erreger resistent sind [176; 178]. Clindamycin zählt zu den Erstlinien-Therapeutika bei ambulant-erworbenen Infektionen durch MRSA [176]. Ein zunehmender Anstieg von Resistenzen, vornehmlich bei Staphylo- und Streptokokken sowie Anaerobiern, wird berichtet [176; 179]. Erworbene Resistenzen beruhen hauptsächlich auf dem sogenannten Makrolid-Lincosamid-Streptogramin B-Typ (MLS<sub>B</sub>-Resistenz), wobei Resistenzgene (z.B. *ermA* und *ermC*) zu einer Veränderung des gemeinsamen Angriffspunkts (23S-rRNA) führen [177; 178]. Zudem spielen enzymatische Inaktivierung der Lincosamide und Efflux-Mechanismen eine Rolle [178].

### **1.3.2.5 Makrolide**

Makrolide binden an den sogenannten Exit-Tunnel der 50S-Untereinheit und führen dadurch zur Ablösung der Peptidyl-tRNA und einem Abbruch der Translation [159]. Erythromycin stellt das erste Makrolid dar, wobei es zugunsten der neueren Makrolide (z.B. Clarithromycin und Azithromycin), die eine bessere Pharmakokinetik und eine niedrigere Nebenwirkungsrate

zeigen, an klinischer Bedeutung verloren hat [180; 181]. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit gegenüber grampositiven sowie atypischen Erregern (z.B. *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.) finden Makrolide Anwendung in der Therapie von Atemwegs- und Hautinfektionen [181; 182]. Außerdem werden sie als Therapeutika einiger sexuell übertragbarer Infektionen (z.B. *Chlamydia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*) eingesetzt [180; 181]. Neuere Makrolide zeigen zudem eine bessere Wirksamkeit gegenüber einigen gramnegativen Bakterien (z.B. *Haemophilus influenzae*) [181; 182]. Zusätzliche immunmodulatorische Effekte von Azithromycin macht man sich bei der Therapie von chronisch inflammatorischen Erkrankungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, cystische Fibrose) zu Nutze [181]. Die Resistenzentwicklung gegenüber Makroliden beruht vor allem auf Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle und auf Efflux-Mechanismen [181], wobei - wie auch bei den Lincosamiden (vgl. 1.3.2.4) - den MLS<sub>B</sub>-Resistenzgenen eine bedeutende Rolle zukommt [182]. Durch den hohen Einsatz von Makroliden zeigte sich in den vergangenen Jahren ein bedeutsamer Anstieg der Pneumokokken-Resistenz [181].

#### **1.3.2.6 Fusidinsäure**

Fusidinsäure ist ein orales und topisches Antibiotikum, das an den ribosomalen Elongationsfaktor-G bindet und dadurch die Translokation der Polypeptidkette verhindert sowie das ribosomale Recycling beeinflusst [183]. Hauptindikation stellt die Behandlung von Staphylokokken-Infektionen (u.a. Haut-, Knochen- und Gelenkinfektionen) dar, wobei auch MRSA erreicht werden. Gegen ausgewählte andere grampositive Erreger (z.B. *S. pneumoniae*, Corynebakterien, Clostridien) zeigt Fusidinsäure mäßige Aktivität, während gramnegative Erreger mit einigen Ausnahmen (z.B. Neisserien) nicht sensibel sind [183; 184]. Resistenzen beruhen im Wesentlichen auf zwei Mechanismen: Mutationen im *fusA*-Gen führen zu einer Veränderung des Elongationsfaktor-G und damit zu einer High-Level-Resistenz, während der Erwerb der Gene *fusB* und *fusC* zur Produktion von Proteinen führt, die eine Bindung von Fusidinsäure an den Elongationsfaktor-G verhindern [183; 185]. Aufgrund einer raschen Resistenzentwicklung, v.a. bei Monotherapie, sollte Fusidinsäure stets in Kombination mit einem anderen Antibiotikum (z.B. Rifampicin) eingesetzt werden [183; 184].

#### **1.3.3 Antibiotika mit Hemmung der Replikation: Chinolone**

Die Antibiotika-Gruppe der Chinolone nimmt Einfluss auf die bakterielle Replikation. Den Angriffsort stellen dabei die beiden bakteriellen Typ-II-Topoisomerasen Gyrase und Topoisomerase IV dar [186–188]. Sie erzielen eine bakterizide Wirkung, indem sie den DNA-

Enzym-Komplex im geschnittenen Zustand halten und damit die Fortführung der Replikation verhindern [187; 188]. Bei Einführung des ersten klinisch angewendeten Chinolons (Nalidixinsäure) stellte die Therapie von Harnwegsinfektionen durch gramnegative Erreger (v.a. *E. coli*) die Hauptindikation dar [187]. Mit Entwicklung der sogenannten Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin, Norfloxacin) konnte das Spektrum hin zu grampositiven Erregern (v.a. Staphylokokken) und *Pseudomonas aeruginosa* deutlich erweitert werden [187]. Neuere Chinolon-Generationen (z.B. Levofloxacin, Moxifloxacin) können die Aktivität gegenüber Grampositiven nochmals steigern und zeigen eine zusätzliche Wirkung bei Anaerobiern [186; 187]. Resistenzen gehen zum Großteil auf eine Änderung der Angriffsstrukturen durch Mutationen der Gyrase oder Topoisomerase IV zurück [186]. Zudem treten zahlreiche weitere Resistenzmechanismen auf (z.B. Efflux-Pumpen, Regulation von Porinen, etc.), die entweder Plasmid- oder chromosomal-vermittelt sind [186; 187].

Durch die ‚European Medicines Agency‘ ist der Einsatz von Chinolonen bei pädiatrischen Patienten auf den Vertreter Ciprofloxacin und ein paar wenige Indikationen beschränkt (z.B. bronchopulmonale Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit cystischer Fibrose, Pyelonephritis, Lungenmilzbrand) [189]. Grund dafür ist das Auftreten von Arthropathien und Knorpelschäden an lasttragenden Gelenken unter Chinolon-Behandlung in Studien bei juvenilen Tieren [190]. In Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen konnten bislang keine signifikanten muskuloskelettalen Folgeerkrankungen nachgewiesen werden, obgleich selbstlimitierende Arthralgien in Bezug auf Chinolon-Therapien beschrieben wurden [189; 191]. Ein Einsatz von Chinolonen in der Pädiatrie erscheint deshalb im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung auch bei Infektionen gerechtfertigt, die besonders schwerwiegend sind, oder bei denen aufgrund von Resistenzen gängige Antibiotika versagen [189; 190].

#### **1.3.4 Antibiotika mit Hemmung der Transkription: Rifamycine**

Ein weiterer Mechanismus, auf dem die antibakterielle Wirkung beruht, ist die Hemmung der Transkription. Diesen Effekt erzielt beispielsweise die Antibiotika-Gruppe der Rifamycine (z.B. Rifampicin), indem sie die bakterielle RNA-Polymerase hemmt [192; 193]. Rifampicin stellt einen festen Bestandteil der tuberkulostatischen Kombinationstherapie dar [194]. Zudem findet es Anwendung in der Therapie von Staphylokokken (insb. MRSA) als Kombinationspartner von anderen Antibiotika sowie in der Umgebungsprophylaxe bei Meningitiden durch Meningokokken und *Haemophilus influenzae* [192]. Bei klinischer Anwendung muss beachtet werden, dass Rifampicin als Induktor des Cytochrom-P-450-Systems mit zahlreichen anderen

Medikamenten interagiert [195]. Rifampicin-Resistenzen entstehen durch chromosomale Mutationen im Gen der  $\beta$ -Kette der RNA-Polymerase (*rpoB*-Gen) [196].

### **1.3.5 Resistenzmechanismen**

Der hohe Einsatz von antibakteriellen Substanzen führt zu einem Selektionsdruck unter Bakterien und ist hauptverantwortlich für die Entstehung von resistenten Stämmen [197; 198]. Dazu trägt nicht nur der teilweise leichtfertige und unverhältnismäßige Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin bei [197; 199; 200], sondern in großem Maße auch die antibakterielle Therapie und Prävention in der Tiermedizin und Landwirtschaft [197–200]. Die Verbreitung resistenter Stämme wird begünstigt durch mangelnde Hygiene sowohl im ambulanten, aber vor allem im Hospitalbereich, und durch den Anstieg von weltweitem Tourismus und globaler Migration [197; 201].

Man unterscheidet intrinsische Resistenz von erworbener [113; 160]. Bei Ersterer sind alle Stämme einer Spezies gegen alle Vertreter der Antibiotikaklasse resistent [113; 160], da beispielsweise der bakterielle Angriffspunkt des Antibiotikums fehlt oder eine Aufnahme der antibakteriellen Substanz nicht möglich ist [113]. Problematischer ist jedoch Letztere, da durch den Erwerb und die Kombination von Resistenzgenen, die sich u.a. auf Plasmiden, Transposons oder Integronen befinden [113; 115; 202; 203], Mehrfachresistenzen entstehen können [160]. Der horizontale Austausch von Resistenzgenen zwischen verschiedenen Bakterienstämmen, -Spezies und -Gattungen erfolgt dabei mittels Konjugation, Transformation oder Transduktion [160; 203; 204]. Zudem ist ein Erwerb von neuen Resistenzmechanismen durch Mutationen im bakteriellen Genom (sogenannte vertikale Evolution [160]) möglich [113; 203]. Die neu erworbene Resistenz bietet dabei bei einer antibakteriellen Therapie einen Überlebensvorteil und führt zur automatischen Selektion der resistenten Stämme [115; 160].

In Tabelle 5 sind die wichtigsten Resistenzmechanismen zusammengefasst.

<b>Tabelle 5: Resistenzmechanismen</b>
Veränderung/Inaktivierung der Antibiotika mittels Enzymen [160; 203; 205], zum Beispiel:
Betalaktamasen hydrolysieren den Betalaktam-Ring von Betalaktam-Antibiotika [113; 160; 203; 205]
Aminoglykosid-modifizierende Enzyme [113; 203; 205]
Chloramphenicol Acetyltransferasen [203; 205]
Veränderung der Angriffsstrukturen [113; 160; 203; 205], zum Beispiel:
Veränderung von PBPs [113; 203; 205] (z.B. Entstehung von MRSA durch Expression des veränderten PBP2a [125; 203; 205])
Glykopeptidresistenz bei Enterokokken durch Veränderung der Peptidoglykan-cross-link-targets [113; 203; 205]
Mutation in ribosomalen Proteinen [113] (z.B. Resistenz von Makroliden, Lincosamiden und Streptogramin B durch Mutationen in der 23S-rRNA [203])
Reduktion der Antibiotika-Aufnahme in die Zelle durch veränderte/herunterregulierte Porine [113; 160; 203; 205], zum Beispiel:
Carbapenem-Resistenz bei gramnegativen Erregern (z.B. <i>Acinetobacter</i> spp., Pseudomonaden) [113; 205]
Vermehrte Antibiotika-Ausschleusung aus der Zelle mittels Steigerung von Efflux-Pumpen [113; 160; 203; 205], zum Beispiel:
Resistenz von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> gegenüber vielen Antibiotika-Klassen aufgrund von zahlreichen Efflux-Systemen [113; 203]

## 1.4 Ziele der Arbeit

Sepsis stellt eine potentiell lebensbedrohliche, infektiologische Erkrankung dar. Die antibiotische Therapie hat bei der bakteriellen Sepsis im Behandlungskonzept einen essentiellen Stellenwert, indem sie den Infektionsfokus und damit die Ursache der systemischen inflammatorischen Reaktion bekämpft und somit Outcome und Mortalitätsrate der Patienten positiv beeinflusst [206–208].

In Zeiten einer stetigen Zunahme von (multi-)resistenten Keimen muss dabei die Wahl der kalkulierten Therapie besonders gut auf das erwartete Erregerspektrum und Resistenzprofil abgestimmt sein, um einerseits bestmögliche Behandlungsergebnisse zu erzielen und andererseits Resistenzentstehungen aufgrund von Übertherapie mit Breitspektrum-Antibiotika zu verhindern und Behandlungskosten zu reduzieren [209].

Das Erreger- und Resistenzspektrum kann dabei insbesondere zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen [210] und je nach Infektionsfokus sehr stark variieren [209]. Zudem wird es durch zahlreiche patientenbezogene Faktoren beeinflusst [13; 209], was sich auch in unterschiedlichen Therapieempfehlungen für verschiedene Patientengruppen widerspiegelt [14]. Dazu zählen Art und Schwere von Begleiterkrankungen und damit einhergehende Therapien, wobei besonders invasive Behandlungen (z.B. Beatmung) oder das Vorhandensein von Fremdkörpern (z.B. ZVK) als Risikofaktoren für resistente Keime gelten [209]. Das Alter [13] und der Immunstatus des Patienten [10] genauso wie vorherige Antibiotika-

Therapien müssen ebenso Beachtung finden [209]. Das Resistenzprofil der Erreger kann zudem deutliche lokale Unterschiede aufweisen [211].

Aufgrund der vielen Einflussfaktoren ist es umso wichtiger, das zu erwartende Erreger- und Resistenzspektrum für bestimmte Indikationen und spezifische Patientengruppen genau zu kennen, um so möglichst gezielte und erfolgreiche Antibiotika-Therapien einleiten zu können.

Hierzu soll diese Arbeit ihren Beitrag leisten, indem sie im ersten Schritt das bakterielle Erregerspektrum von pädiatrischen Patienten mit Blutkultur-positiver Sepsis im Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2008 darstellt und dabei auf Unterschiede im Erregerspektrum je nach Geschlecht, Alter, Begleiterkrankung, Infektionsort, Entnahmestelle der Blutkultur und Zeitraum eingeht. In einem zweiten Schritt wird die Resistenzlage für die häufigsten Erregergruppen gemäß dem Antibiogramm der Blutkulturen abgebildet. Zudem wird die Resistenzlage ebenso auf Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Begleiterkrankung, Infektionsort, Entnahmestelle der Blutkultur und Zeitraum untersucht und die von der DGPI empfohlene kalkulierte Antibiotika-Therapie auf deren theoretischen Erfolg anhand der Resistenzdaten getestet.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Ethikvotum**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische, deskriptive Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenerhebung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck unter der Nummer AN2014-0003 333/4.5 genehmigt und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **2.2 Datenerhebung und Ausschlusskriterien**

Die Daten wurden an der Medizinischen Universität Innsbruck erhoben. Innsbruck ist die Landeshauptstadt des Bundeslands Tirol in Österreich (133.398 Einwohner mit Hauptwohnsitz in Innsbruck im April 2017, darunter 21.205 Einwohner unter 20 Jahren [212]).

An der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck wurden durch Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dorothea Orth-Höller alle positiven, bakteriellen Blutkulturergebnisse von Kindern und Jugendlichen ermittelt, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2008 im Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck stationär behandelt wurden. In diesen Fällen prüfte Frau Dr. Manuela Zlamy, Department für Pädiatrie, anhand der Patientenakten die Diagnosen des stationären Aufenthalts. War dort die Diagnose Sepsis aufgeführt, wurden diese Patientenfälle primär in die Studie aufgenommen und neben den Ergebnissen der Blutkulturdiagnostik anonymisiert weitere Daten aus der Patientenakte erhoben (vgl. 2.4).

Um eine mehrfache Wertung eines Sepsisfalls zu verhindern, wurde bei Patienten, bei denen mehr als eine positive Blutkultur mit dem gleichen Erreger in einem Zeitraum von 14 Tagen auftraten, nur die erste Blutkultur in die Studie aufgenommen und die jeweils anderen Blutkulturen aus der Auswertung ausgeschlossen. Waren in demselben Zeitraum bei einem Patienten mehrere Blutkulturen mit verschiedenen Erregern positiv oder wurde in einer Blutkultur mehr als ein Erreger gefunden, wurde in enger Zusammenarbeit mit Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dorothea Orth-Höller in Einzelfallentscheidungen die Pathogenität der Erreger eingeschätzt und verglichen. Waren alle Erreger ähnlich virulent, wurden alle Erreger in die Studie aufgenommen und als Multiinfektion gewertet. Musste jedoch aufgrund von deutlich verschiedener Virulenz der Erreger davon ausgegangen werden, dass es sich bei einem Erreger um den Leitkeim und dem/den übrigen Erreger(n) um Kontaminationskeime handelt, so wurden die Kontaminationserreger aus der Auswertung ausgeschlossen und nur der Leitkeim

übernommen. Konnte retrospektiv nicht abschließend geklärt werden, ob es sich im speziellen Fall um eine Multiinfektion oder eine Monoinfektion mit zusätzlichem Kontaminationskeim handelt, so wurden diese Fälle komplett aus der Studie ausgeschlossen (vgl. 3.1.1). Trat bei Patienten in einem Abstand >14 Tage eine erneute positive Blutkultur mit Sepsissymptomatik auf, wurde Letztere als neuer Sepsisfall gewertet und in die Studie aufgenommen.

## **2.3 Blutkulturdiagnostik**

Die Blutkulturdiagnostik wurde an der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck nach den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards [213; 214] durchgeführt. Dabei wurde das BacT/ALERT®-Blutkultursystem von bioMérieux verwendet und die Blutkulturflaschen bis zu maximal 5 Tagen bebrütet. Bei den positiven Blutkulturen erfolgte die Erregerbestimmung mittels morphologischer Kriterien, Gramfärbung und Bunter Reihe. Zur Resistenztestung mittels Agardiffusionstest wurde das Blut auf einer Blutplatte und vier Müller-Hinton-Platten ausgestrichen und nach Aufbringen der entsprechenden Antibiotikaplättchen und Bebrütung bei 37°C über Nacht die Resistenzlage am nächsten Tag beurteilt. Zur Resistenzkategorisierung wurden die Beurteilungskriterien des ‚Clinical and Laboratory Standards Instituts‘ herangezogen, wobei die jeweils aktuell gültigen Dokumente der M100-Serie angewendet wurden (für den Studienzeitraum von 2000-2008 somit die Dokumente M100-S10 bis M100-S18 [215–223]). Intermediäre Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit als resistent bewertet.

## **2.4 Erhobene Daten**

Von Patienten mit positiver Blutkultur und klinischer Sepsis wurden aus der Patientenakte die in Tabelle 6 aufgeführten Daten anonymisiert erhoben, wobei nicht bei allen Patienten zu allen aufgeführten Variablen Informationen vorlagen.

In Tabelle 7 sind diejenigen Antibiotika aufgeführt, für die die Resistenzlage aus den Blutkulturergebnissen erhoben und ausgewertet wurde, wobei die Wirksamkeit im Antibiogramm als sensibel oder resistent beschrieben wurde. In der Resistenzauswertung finden sich häufig unterschiedliche Fallzahlen, was auf zwei Ursachen zurückzuführen ist. Einerseits wurde nicht für jede Blutkultur zu allen aufgeführten Antibiotika eine Resistenztestung vorgenommen. Andererseits wurde für einige Antibiotika die standardmäßige Resistenztestung im Laufe des Studienzeitraums beendet oder begonnen, sodass für die Jahre danach/zuvor nur in Einzelfällen die Wirksamkeit dieser Antibiotika geprüft wurde (vgl. Anmerkung in Tabelle 7).

In der Darstellung der Resistenzlage einzelner Erregergruppen wurde zudem darauf verzichtet, Antibiotika mit intrinsischer Resistenz oder mit fehlender Relevanz in der Therapie des entsprechenden Erregers darzustellen, um so den Fokus auf bedeutende Antibiotika legen zu können.

<b>Tabelle 6: Erhobene Daten</b>	
<b>ALLGEMEINE PATIENTENDATEN</b>	
Geschlecht	
Geburtsdatum	
Sterbedatum	
Schwangerschaftswoche bei Geburt	
Geburtsgewicht (g)	
APGAR-Score (1'/5'/10')	
<b>KLINISCHE DATEN</b>	
Station	
klinische Symptome	
Körpertemperatur (°C)	
Begleiterkrankung	
Begleittherapie	
Infektionsort der Sepsis (nosokomial/ambulant erworben)	
initiale Antibiotika-Therapie	
Antibiotika-Therapie nach Ergebnis der Blutkultur	
Dauer der Antibiotika-Therapie (d)	
antibiotische Vortherapie	
<b>DATEN/ERGEBNISSE DER BLUTKULTUR</b>	
Auftragsdatum der Blutkultur	
Entnahmestelle der Blutkultur	
anaerobe/aerobe Bedingung der Blutkultur	
Erreger in der Blutkultur	
Resistenztestung der Antibiotika (vgl. Tabelle 7)	
<b>LABORWERTE</b>	
<b>Entzündungsparameter</b>	<b>Blutgasanalyse</b>
CRP (mg/dl)	pH-Wert
Procalcitonin (ng/ml)	CO <sub>2</sub> -Partialdruck (mmHg)
Interleukin 6 (µg/ml)	Basenabweichung (mmol/l)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)	Standardbicarbonat (mmol/l)
<b>Blutbild</b>	<b>Differentialblutbild/Blutausstrich</b>
Hämoglobin (g/l)	Stabkernige neutrophile Granulozyten (%)
Hämatokrit (%)	Segmentkernige neutrophile Granulozyten (%)
Erythrozyten (10 <sup>12</sup> /l)	eosinophile Granulozyten (%)
MCV (fl)	basophile Granulozyten (%)
MCH (pg)	Monozyten (%)
MCHC (g/l)	Lymphozyten (%)
Retikulozyten (%)	Plasmazellen (%)
Erythrozytenverteilungsbreite (%)	Myelozyten (%)
Leukozyten (10 <sup>9</sup> /l)	Metamyelozyten (%)
absolute Neutrophilenzahl (10 <sup>9</sup> /l)	Blasten (%)
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	Erythroblasten (%)
<b>sonstige</b>	
Blutgruppe	
Quickwert (%)	

<b>Tabelle 7: Ausgewertete Antibiotika</b>	
<b>STÖRUNG DER ZELLWANDSYNTHESE</b>	
<b>Betalaktam-Antibiotika</b>	
<b>Penicilline</b>	
Penicillin G	
Oxacillin	(standardmäßige Resistenztestung nur bis 06/2007)
Ampicillin	
Piperacillin	(standardmäßige Resistenztestung nur bis 05/2002)
<b>Penicilline und Betalaktamase-Inhibitoren</b>	
Amoxicillin/Clavulansäure	
Piperacillin/Tazobactam	(standardmäßige Resistenztestung erst ab 05/2002)
<b>Cephalosporine</b>	
<b>Generation 1</b>	
Cefazolin	
<b>Generation 2</b>	
Cefuroxim	
<b>Generation 3a</b>	
Ceftriaxon	
Cefotaxim	
<b>Generation 3b</b>	
Ceftazidim	
<b>Generation 4</b>	
Cefepim	(standardmäßige Resistenztestung erst ab 04/2004)
<b>Carbapeneme</b>	
Imipenem	
Meropenem	(standardmäßige Resistenztestung erst ab 04/2001)
<b>Monobactame</b>	
Aztreonam	
<b>Glykopeptide</b>	
Vancomycin	
<b>Fosfomycin</b>	
<b>STÖRUNG DER PROTEINSYNTHESE</b>	
<b>Aminoglykoside</b>	
Gentamicin	
Tobramycin	(standardmäßige Resistenztestung nur bis 02/2005)
Amikacin	
<b>Tetracycline</b>	
Tetracyclin	
<b>Oxazolidinone</b>	
Linezolid	(standardmäßige Resistenztestung erst ab 11/2001)
<b>Lincosamide</b>	
Clindamycin	
<b>Makrolide</b>	
Erythromycin	(standardmäßige Resistenztestung nur bis 03/2006)
Azithromycin	(standardmäßige Resistenztestung erst ab 03/2006)
<b>Fusidinsäure</b>	
<b>HEMMUNG DER REPLIKATION</b>	
<b>Chinolone</b>	
Ciprofloxacin	
<b>HEMMUNG DER TRANSKRIPTION</b>	
<b>Rifamycine</b>	
Rifampicin	

## 2.5 Definition und Einteilung der ausgewerteten Größen

Die erhobenen Daten wurden für die Auswertung in Gruppen eingeteilt. Die zugrunde liegenden Definitionskriterien werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

### 2.5.1 Altersgruppe der Patienten

Entsprechend dem Alter der Kinder und Jugendlichen bei Abnahme der Blutkultur wurde eine Einteilung in Altersgruppen (vgl. Tabelle 8) vorgenommen. Diese orientiert sich an den Alterseinteilungen der ‚International pediatric sepsis consensus conference‘ [7] und der S2k-Leitlinie ‚Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode‘ [8], auf deren Grundlage die altersspezifischen Sepsiskriterien beruhen (vgl. auch Tabelle 1).

Altersgruppe	Alter bei Abnahme der Blutkultur
Neugeborene	1. – 4. Lebenswoche = Tag 1 – Tag 28
Säuglinge	2. – 12. Lebensmonat = Tag 29 – Tag 365
Kleinkinder	2. – 6. Lebensjahr = Tag 366 – Tag 2190
Schulkinder/Jugendliche	7. – 20. Lebensjahr = Tag 2191 – Tag 7300

### 2.5.2 Begleiterkrankungen der Patienten

In der Variable Begleiterkrankung wurden die Kinder und Jugendlichen nach der klinisch bedeutsamsten Nebendiagnose (= Diagnose neben der Sepsis) des stationären Aufenthalts eingeteilt. Insbesondere wurde dabei der Fokus auf schwerwiegende Grunderkrankungen (z.B. maligne Erkrankungen, große chirurgische Eingriffe oder Transplantationen) gelegt, die durch die Krankheit selbst oder in Folge der Therapie (z.B. Immunsuppressiva, Chemotherapeutika, etc.) außergewöhnliche Auswirkungen auf die Immunitätslage von Kindern und Jugendlichen haben. Diese Patientengruppen sowie Früh-/Neugeborene mit neonatologischen Erkrankungen, die durch ihr erhöhtes Komplikationsrisiko ebenfalls einer besonderen Betrachtung bedürfen, wurden in der Einteilung der Begleiterkrankungen mit einer jeweils eigenen Gruppe bedacht, während seltene oder leichtere Erkrankungen zusammengefasst wurden (vgl. dazu Tabelle 9).

Infektiologische Begleiterkrankungen stellen zwar keine schwerwiegenden Grunderkrankungen dar, sind aber im Hinblick auf Sepsis dennoch von Interesse. Obwohl retrospektiv kein kausaler Zusammenhang zwischen der infektiologischen Nebendiagnose und der Sepsis hergestellt werden kann, so kann dennoch das Vorhandensein einer infektiologischen Nebendiagnose auf eine sekundäre Sepsis bzw. den Infektionsfokus hinweisen und macht eine antibiotische Vortherapie wahrscheinlicher.

In der Gruppe ‚keine Begleiterkrankung‘ wurden alle Patienten zusammengefasst, bei denen keine Nebendiagnose in der Akte genannt war.

Die Zuordnung der Nebendiagnosen zu den definierten Kategorien ist in Tabelle 9 aufgeführt, wobei die genauen Bezeichnungen der Nebendiagnosen aus der Akte übernommen wurden.

<b>Tabelle 9: Einteilung der Begleiterkrankungen</b>	
<b>infektiologisch</b>	akute disseminierte Enzephalomyelitis, Angina tonsillaris, Bronchitis, Bursitis, disseminierte Candidose, Durchwanderungsperitonitis, Endokarditis, Erysipel, Fieberkrampf, Gastroenteritis, Harnwegsinfekt, infizierter Insektenstich, Lymphadenitis colli mit Abszessbildung, Meningitis, Mundsoor, Nasennebenhöhlen-Abszess, Neuroborreliose, Osteomyelitis, Otitis media, Pharyngitis, Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis, Spondylodiszitis, superinfiziertes intertriginöses Ekzem, Synovialitis, Tonsillitis, virale Meningo-Enzephalitis, viraler Infekt der oberen Luftwege
<b>solide Tumore</b>	bösartige Neoplasie der Skapulae und Knochen der oberen Extremität, bösartige Neoplasie des Zerebellums, bösartige Neubildung der Nebenniere, bösartige Neubildung des Ovars, Ependymom, Ewing-Sarkom, Hepatoblastom, hypothalamischer Tumor, maligne Neoplasie der Weichteile, maligne Neoplasie des Großhirns, Medulloblastom, Nephroblastom, Neuroblastom, neuroendokrines Karzinom der Niere, Rhabdoidtumor der Leber, Sarkom, Wilms-Tumor
<b>hämatologische Tumore</b>	akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, bösartige Histiocytose, Burkitt-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom
<b>Transplantation</b>	Dünndarmtransplantation, Herzretransplantation, Lebertransplantation, Nierentransplantation, Stammzelltransplantation
<b>chirurgisch</b>	Anlage eines splenorealen Shunts, Appendektomie, Atresie und Stenose des Ileums, Darmperforation, Gastroschisis, Ileus, Inguinal-/Femorahernie, Kasai-Operation, Kurzdarmsyndrom, Laminotomie, M. Hirschsprung, Norwood-Operation, Omphalozele, Operation von Hautanhangsgebilden, Ösophagusatresie, Pylorusstenose, Shuntoperation bei Hydrozephalus, Switch-Operation, Ventrikelseptumdefekt-Patchverschluss, Volvulus, Zwerchfelloperation
<b>neonatologisch</b>	Amnioninfektionssyndrom, Atemnotsyndrom, Dystrophie, Frühgeburt, Mekoniumaspiration, Mekoniumpneumonitis, respiratory distress syndrom des Neugeborenen, small for gestational age
<b>sonstige</b>	<p><b>Fehlbildung</b> angeborene Fehlbildung der Wirbelsäule, angeborene Fehlbildung von Gefäßen, Dünndarmatresie, extrahepatische Gallengangsatresie, Fallot'sche Tetralogie, Komplexes Fehlbildungssyndrom</p> <p><b>gastroenterologisch</b> exokrine Pankreasinsuffizienz, funktioneller Durchfall, Hyperinsulinismus, Lebererkrankung, mitochondriale Hepatopathie, Obstipation, syndromale Duktopenie, Ulcus duodeni</p> <p><b>hämatologisch/autoimmunologisch</b> aplastische Anämie, familiäres hämophagozytisches Syndrom, normochrome normozytäre Anämie, Purpura Schönlein-Henoch, Sichelzellanämie, Sphärozytose, systemischer Lupus erythematodes</p> <p><b>hereditär/Syndrome</b> Alagille-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, hereditäre chronische Säuglingsdiarrhoe, Marfan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Prune-Belly-Syndrom, Treacher-Collins-Syndrom</p> <p><b>kardiovaskulär</b> Aortenisthmusstenose, dilatative Kardiomyopathie, Embolie, Mitralklappenkrankheit, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, persistierender Ductus arteriosus Botalli, persistierender Truncus arteriosus communis, Pulmonalatresie, Transposition der großen Gefäße, unterbrochener Aortenbogen, Ventrikelseptumdefekt</p>

<b>Fortsetzung Tabelle 9: Einteilung der Begleiterkrankungen</b>	
<b>sonstige (Fortsetzung)</b>	
nephrologisch/urologisch	akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Dialyse, Doppelnieren, hämolytisch-urämisches Syndrom bei EHEC, Hydrozele, paraurethrales Divertikel, Peritonealdialyse, tubulointerstitielle Nephritis, Ureter duplex
neurologisch/Entwicklung	apallisches Syndrom, Arachnoidalzyste, cerebrale Hypoxie, Epilepsie, Hydrocephalus occlusus, hypoxische Enzephalopathie, Insult, intrakranielle Zysten, Subduralblutung, Synkope
pulmologisch	chronische Lungenerkrankung, Cystische Fibrose, reanimationspflichtige Apnoen
Skelett	erworbene Spondylolisthesis, Hypochondrogenesis, Sacroiliitis, Skoliose
Stoffwechselerkrankung	akute intermittierende Porphyrie, Citrullinämie, Ikterus prolongatus, Propionazidämie-Entgleisung
Trauma	Oberarmfraktur, Verätzung des Ösophagus, Verbrennung, Verbrühung
andere Begleiterkrankung	Erdheim-Chester-Erkrankung, idiopathischer Hörsturz, Kawasaki-Syndrom, Kulturschock und Trauerreaktion, nicht-infektiöse Gastroenteritis
<b>keine</b>	
keine Begleiterkrankung/Nebendiagnose	

### 2.5.3 Zeitraum

Zur zeitlichen Untersuchung der Erregerverteilung und Resistenzlage wurden die Blutkulturen nach ihrem Auftragsdatum in Gruppen eingeteilt. Dazu wurde der untersuchte Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2008 in drei Gruppen mit einer Zeitspanne von jeweils drei Jahren gegliedert, sodass sich die in Tabelle 10 dargestellten Zeiträume ergaben.

<b>Tabelle 10: Definition der Zeiträume</b>	
<b>Zeitraum</b>	<b>Definition</b>
2000-2002	01.01.2000 – 31.12.2002
2003-2005	01.01.2003 – 31.12.2005
2006-2008	01.01.2006 – 31.12.2008

### 2.5.4 Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis

Gemäß der CDC-Definition des ‚Centers for Disease Control and Prevention‘ wird eine Infektion als nosokomial beschrieben, wenn es keinen Hinweis darauf gibt, „dass die Infektion bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus vorhanden oder in der Inkubationsphase war“ [224, S. 5]. Auf Grundlage dieser Definition und in Anlehnung an zahlreiche Studien, die als zeitliche Grenze zwischen ambulant erworbener und nosokomialer Infektion 48 Stunden nach Klinikaufnahme festlegten [225–229], wurde in der vorliegenden Arbeit eine Infektion als nosokomial gewertet, wenn sie nach

- mindestens 48 Stunden nach Klinikaufnahme auftrat, oder

- weniger als 48 Stunden nach Klinikaufnahme auftrat und der Patient in den 2 Wochen zuvor bereits stationär im Krankenhaus behandelt wurde, oder
- weniger als 48 Stunden nach Klinikaufnahme auftrat und der Patient direkt von einem anderen Krankenhaus oder einer Pflegeeinrichtung verlegt wurde.

Falls keines der oben genannten Kriterien erfüllt war, wurde die Infektion als ambulant erworben klassifiziert.

### 2.5.5 Entnahmestelle der Blutkultur

Bei der Einteilung der Entnahmestellen der Blutkulturen wurden zwischen zentralen Venenkathetern und anderen (peripheren) Entnahmestellen unterschieden, was insbesondere in Bezug auf ZVK-assoziierte Infektionen interessant ist. In Tabelle 11 ist dargestellt, welche Entnahmestellen den beiden Kategorien zugeordnet wurden.

<b>Tabelle 11: Einteilung der Entnahmestellen der Blutkulturen</b>	
<b>kein ZVK</b>	
	periphere Vene/peripherer Venenkatheter
	Nabelschnur
	Arterie
<b>ZVK</b>	
	<b>nicht-getunnelte ZVK</b>
	<b>getunnelte ZVK</b>
	Hickman-Katheter
	Broviac-Katheter
	<b>implantierte ZVK (Portkatheter)</b>

### 2.5.6 Erreger

Die Sepsiserreger wurden entsprechend ihrer Erregerfamilien in Gruppen eingeteilt. In Tabelle 12 sind die Erregergruppen (fettgedruckt) aufgelistet, für die die Auswertung vorgenommen wurde. Unter den Gruppennamen sind jeweils die zugeordneten Erreger angegeben, wobei die genauen Bezeichnungen der Erreger aus dem Ergebnis der Blutkultur übernommen wurden.

<b>Tabelle 12: Einteilung der Erreger</b>
<b>Staphylokokken</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>koagulase-negative Staphylokokken</b>
koagulase-negative Staphylokokken
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus schleiferi</i>
<i>Staphylococcus warneri</i>
<b>Mikrokokken</b>
<i>Micrococcus luteus</i>
<i>Micrococcus</i> spp.
<b>Streptokokken</b>
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>
<b>beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B</b>
beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>sonstige Streptokokken</b>
beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A
<i>Streptococcus anginosus/constellatus</i>
<i>Streptococcus bovis</i> II
<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>
Viridans-Streptokokken
<b>Enterokokken</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<b>Enterobakterien</b>
<b><i>Escherichia coli</i></b>
<b><i>Klebsiella</i> spp.</b>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<b><i>Enterobacter</i> spp.</b>
<i>Enterobacter agglomerans</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Enterobacter sakazakii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<b>sonstige Enterobakterien</b>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Salmonella</i> Gruppe D
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Salmonella</i> Typhi
<i>Serratia</i> spp.
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Serratia plymuthica</i>
<i>Citrobacter</i> spp.

<b>Fortsetzung Tabelle 12: Einteilung der Erreger</b>
<b>Nonfermenter</b>
<b>Pseudomonaden</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas pickettii</i>
<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Pseudomonas testosteroni</i>
<b>Acinetobacter spp.</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acinetobacter jejunii</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<b>sonstige Nonfermenter</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> complex
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>
<b>Corynebakterien</b>
<i>Corynebacterium amycolatum</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Corynebacterium striatum</i>
<b>Aerobe Sporenbildner</b>
Aerobe Sporenbildner
<i>Bacillus</i> spp.
<b>Anaerobier</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>sonstige</b>
<i>Aerococcus viridans</i>
<i>Brevibacterium</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Flavobacterium</i> spp.
<i>Gemella morbillorum</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>cremoris</i>
<i>Leuconostoc</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Nocardia asteroides</i> complex

### 2.5.7 Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie

In 538 Fällen (67,5%) konnte retrospektiv aus der Patientenakte die initiale Antibiotika-Therapie ermittelt werden, mit welcher noch ohne Kenntnis des Blutkulturergebnisses und insbesondere des Antibiogramms die Sepsis therapiert wurde. Entsprechend der Resistenztestung des Erregers aus der Blutkultur wurde nun die initiale Antibiotika-Therapie im jeweils konkreten Fall auf ihren theoretischen Erfolg hin geprüft, wobei tatsächlich nur die Ergebnisse aus dem Antibiogramm und nicht der klinische Erfolg beurteilt wurden. War dementsprechend der Sepsiserreger gegen mindestens ein verwendetes Antibiotikum der initialen Therapie sensibel,

wurde diese Therapie als erfolgreich gewertet, wohingegen bei Resistenz gegen alle verwendeten Antibiotika von einem Versagen des initialen Therapieregimes ausgegangen wurde. Selbstverständlich konnte bei einer fehlenden Resistenztestung der verwendeten Antibiotika keine Aussage über den Erfolg getroffen werden, genauso wie bei fehlender Angabe der initialen Antibiotika-Therapie.

### **2.5.8 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie aus der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs**

Zur schnellen antibiotischen Behandlung der Sepsis wird noch vor Bekanntwerden der Erreger- und Antibiogrammergebnisse aus der Blutkulturdiagnostik eine kalkulierte Antibiotika-Therapie eingeleitet. In der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14] sind für Kinder und Jugendliche jenseits der Neugeborenenperiode (also ab dem zweiten Lebensmonat) Antibiotika-Kombinationen zur kalkulierten Therapie von verschiedenen Patientengruppen mit unterschiedlichen Risikoprofilen empfohlen. Für ausgewählte Patientengruppen soll anhand der Resistenztestung der Sepsiserreger in der vorliegenden Arbeit der theoretische Erfolg der empfohlenen Therapieregimes bestimmt werden. In Tabelle 13 sind die Therapieempfehlungen der DGPI für die ausgewählten Patientengruppen aufgelistet, sowie die Antibiotika-Regimes, die analog zu den Empfehlungen in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

Wie auch bei der initialen Therapie bezieht sich die Aussage über einen Therapieerfolg nur auf die Resistenztestung aus dem Antibiogramm und nicht auf den tatsächlichen klinischen Erfolg. Die kalkulierte Therapie wurde bei Sensibilität gegen mindestens ein verwendetes Antibiotikum als erfolgreich klassifiziert, während eine Resistenz gegen alle Antibiotika der kalkulierten Therapie als Misserfolg gewertet wurde. Auch hier konnte bei fehlender Resistenztestung der entsprechenden Antibiotika keine Aussage über den Erfolg getroffen werden.

**Tabelle 13: Empfohlene kalkulierte Antibiotika-Therapie modifiziert nach der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14] und entsprechende kalkulierte Antibiotika-Regimes in der vorliegenden Arbeit**

empfohlene kalkulierte Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode modifiziert nach der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14]	Patientengruppe					Antibiotika-Regimes, die in der vorliegenden Arbeit analog zur Empfehlung aus der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14] als kalkulierte Therapie auf Erfolg getestet wurden
	ohne Grunderkrankung	nosokomiale Sepsis	Immunsuppression	Fremdkörper-/katheter-assoziierte Sepsis	schwere Sepsis/septischer Schock	
Ampicillin + Betalaktamase-Inhibitor	■	■	■	■	■	Amoxicillin + Clavulansäure*
Piperacillin + Betalaktamase-Inhibitor	■	■	■	■	■	Piperacillin + Tazobactam
Cefuroxim	■	■	■	■	■	Cefuroxim
Cefotaxim	■	■	■	■	■	Cefotaxim
Cefotaxim + Ampicillin	■	■	■	■	■	Cefotaxim + Ampicillin
Cefotaxim + Aminoglykosid	■	■	■	■	■	Cefotaxim + Gentamicin
Ceftazidim	■	■	■	■	■	Ceftazidim
Ceftazidim + Aminoglykosid	■	■	■	■	■	Ceftazidim + Gentamicin
Ceftazidim + Glykopeptid°	■	■	■	■	■	Ceftazidim + Vancomycin°
Ceftazidim + Aminoglykosid + Glykopeptid°	■	■	■	■	■	Ceftazidim + Gentamicin + Vancomycin°
Imipenem	■	■	■	■	■	Imipenem
Imipenem + Glykopeptid°	■	■	■	■	■	Imipenem + Vancomycin°
Meropenem	■	■	■	■	■	Meropenem
Meropenem + Aminoglykosid	■	■	■	■	■	Meropenem + Gentamicin
Meropenem + Glykopeptid°	■	■	■	■	■	Meropenem + Vancomycin°
Meropenem + Aminoglykosid + Glykopeptid	■	■	■	■	■	Meropenem + Gentamicin + Vancomycin
<p>■ Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für die jeweilige Patientengruppe gemäß DGPI [14]</p> <p>■ Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für die jeweilige Patientengruppe gemäß DGPI [14] bei Risiko für MRSA/MRSE</p> <p>° Für Ampicillin in Kombination mit einem Betalaktamase-Inhibitor wurde in der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck keine standardmäßige Resistenztestung vorgenommen. Alternativ wurde deshalb mit Amoxicillin + Clavulansäure eine entsprechende Antibiotikakombination aus einem Aminopenicillin und einem Betalaktamase-Inhibitor auf Erfolg getestet.</p>						

## 2.6 Statistische Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 22 und 23). Hierzu wurden Variablen mit unterschiedlichen Skalenniveaus dichotomisiert und mit dem Exakten Test nach Fisher ausgewertet. Dieser Test bietet den Vorteil, dass er sowohl einer starken Asymmetrie in der Vierfeldertafel gerecht wird als auch keine Voraussetzung an den Stichprobenumfang stellt und somit eine Auswertung bei kleinen Fallzahlen zulässt. Da in der vorliegenden Arbeit nur binäre Variablen verglichen wurden und die heutzutage zur Verfügung stehende Rechenleistung des Computers auch bei größeren Fallzahlen eine Verwendung dieses

Tests ermöglicht, wurde bei großen Stichprobenumfängen ebenfalls auf die hohen Güteeigenschaften des Exakten Tests nach Fisher zurückgegriffen und somit auf den approximativen Ansatz des Chi-Quadrat-Tests verzichtet [230; 231].

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=5\%$  festgelegt, sodass p-Werte von  $<0,05$  als statistisch signifikant gewertet wurden [232; 233]. Auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus bezüglich multipler Testung wurde angesichts des explorativen und größtenteils nicht konfirmatorischen Charakters der Studie verzichtet. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen wurde keine multiple binomiale oder logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

War bei dem Vergleich zweier Variablen in der dazugehörigen Kreuztabelle mindestens eine Zeile oder Spalte konstant Null, so konnte kein p-Wert berechnet werden. In diesen Fällen wurde in den Tabellen auf die Zelle für den p-Wert verzichtet oder diese mit einem Strich ‚-‘ gefüllt. P-Werte wurden auf drei und Prozentwerte auf eine Dezimalstelle gerundet, wobei bei den Ziffern 0 bis 4 ab- und bei 5 bis 9 aufgerundet wurde. Insbesondere bei der Angabe von Prozentwerten muss deshalb beachtet werden, dass durch Rundung der einzelnen Prozentangaben die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100% abweichen kann.

Deskriptive Daten wurden mittels arithmetischem Mittelwert, Median, Minimal- und Maximalwert sowie Standardabweichung dargestellt.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Erfolgchance und Art der Antibiotika-Therapie wurde an einigen Stellen zudem das Chancenverhältnis (Odds-Ratio) berechnet und auf drei Dezimalstellen gerundet angegeben [234].

Tabellen und Abbildungen wurden mit den Programmen Microsoft® Excel® 2013 und Microsoft® Word 2013 erstellt und das Literaturverzeichnis mit Hilfe des Programms Citavi for Windows 5 verfasst.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

#### 3.1.1 Studienausschluss

Insgesamt wurden 907 positive Blutkulturen mit klinischer Sepsis in die Grunddatei aufgenommen, wovon 110 Blutkulturen vor der Auswertung von der Studie ausgeschlossen wurden (vgl. Ausschlusskriterien unter 2.2 und Überblick in Tabelle 14). Der Ausschluss von 69 Blutkulturen ist darauf zurückzuführen, dass bei Patienten mit mehr als einer positiven Blutkultur mit dem gleichen Erreger in einem Zeitraum von 14 Tagen nur die erste Blutkultur übernommen und die anderen (sog. mehrfach gezählte Blutkulturen) ausgeschlossen wurden.

Weitere 25 Blutkulturen wurden ausgeschlossen, da eine Kontamination angenommen werden musste. Dabei wurden in 19 Fällen die Blutkulturen durch einen Erreger kontaminiert, während in drei Sepsisfällen sogar eine Kontamination durch zwei Erreger vorlag. Eine Auflistung der entsprechenden 22 Sepsisfälle findet sich in Tabelle 15, wobei jeweils die in die Studie aufgenommenen Leitkeime sowie die aus der Studie ausgeschlossenen Kontaminationserreger aufgeführt sind. Die 25 Kontaminationserreger setzten sich demnach zusammen aus koagulase-neg. Staphylokokken (20x) und in jeweils einem Fall aus Viridans-Streptokokken, *Streptococcus salivarius* spp., *Capnocytophaga* spp., *Micrococcus luteus* und einem aeroben Sporenbildner.

In acht Fällen, in denen jeweils zwei Erreger kultiviert wurden, konnte retrospektiv nicht rekonstruiert werden, ob eine Multiinfektion vorlag oder ob einer der Erreger als Kontaminationskeim gewertet werden muss. Die entsprechenden 16 Blutkulturergebnisse aus den genannten acht Fällen wurden deshalb ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen. Eine Auflistung dieser Fälle mit den jeweiligen Erregern findet sich im Anhang in Tabelle 62.

Die weiteren Ausführungen werden sich nur auf die 797 in die Studie aufgenommenen Blutkulturen beziehen.

	<b>Anzahl der Blutkulturen</b>
<b>Blutkulturen gesamt</b>	<b>907</b>
<b>von der Studie ausgeschlossene Blutkulturen</b>	<b>110</b>
mehrfach gezählte Blutkulturen	69
Kontamination	25
Unklarheit über Kontamination/Mono-/Multiinfektion	16
<b>in die Studie aufgenommene Blutkulturen</b>	<b>797</b>

Fall-Nummer	Leitkeim	Kontaminationserreger 1	Kontaminationserreger 2
1	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *
2	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
3	<i>Enterobacter cloacae</i>	Viridans-Streptokokken	
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
5	<i>Enterococcus faecium</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
6	<i>Enterococcus</i> spp.	koagulase-neg. Staphylokokken	
7	<i>Enterococcus</i> spp.	koagulase-neg. Staphylokokken	
8	<i>Escherichia coli</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
9	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus salivarius</i> spp.	
10	<i>Klebsiella oxytoca</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
11	<i>Klebsiella oxytoca</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
13	<i>Propionibacterium</i> spp.	koagulase-neg. Staphylokokken	
14	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Capnocytophaga</i> spp.	
15	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
16	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	<i>Micrococcus luteus</i>
17	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
18	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
19	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
21	<i>Streptococcus gordonii</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
22	<i>Streptococcus mitis</i>	koagulase-neg. Staphylokokken	
Hinweis 1: Es wurden jeweils die genauen Erregerbezeichnungen aus den Blutkulturergebnissen verwendet.			
Hinweis 2: Leitkeime wurden in die Studie aufgenommen, Kontaminationserreger wurden ausgeschlossen.			
(*) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> zählt zu koagulase-negativen Staphylokokken und wird deshalb diesen im Fließtext in der Summation der Kontaminationserreger untergeordnet.			

### 3.1.2 Mono- und Multiinfektion

Die 797 Blutkulturen traten in 773 Sepsisfällen auf. Dabei waren 754 Patienten von einer Sepsis mit einem Erreger (Monoinfektion) und 19 Patienten von einer Sepsis mit mehreren Erregern (Multiinfektion) betroffen (2,5% aller Sepsisfälle). In 16 Sepsisfällen lag eine Multiinfektion mit jeweils zwei Erregern, in einem Fall mit drei Erregern und in zwei Fällen mit jeweils vier Erregern vor, sodass insgesamt 43 positive Blutkulturen im Rahmen einer Multiinfektion auftraten und somit 5,4% aller ausgewerteten Blutkulturen ausmachten (vgl. Tabelle 16).

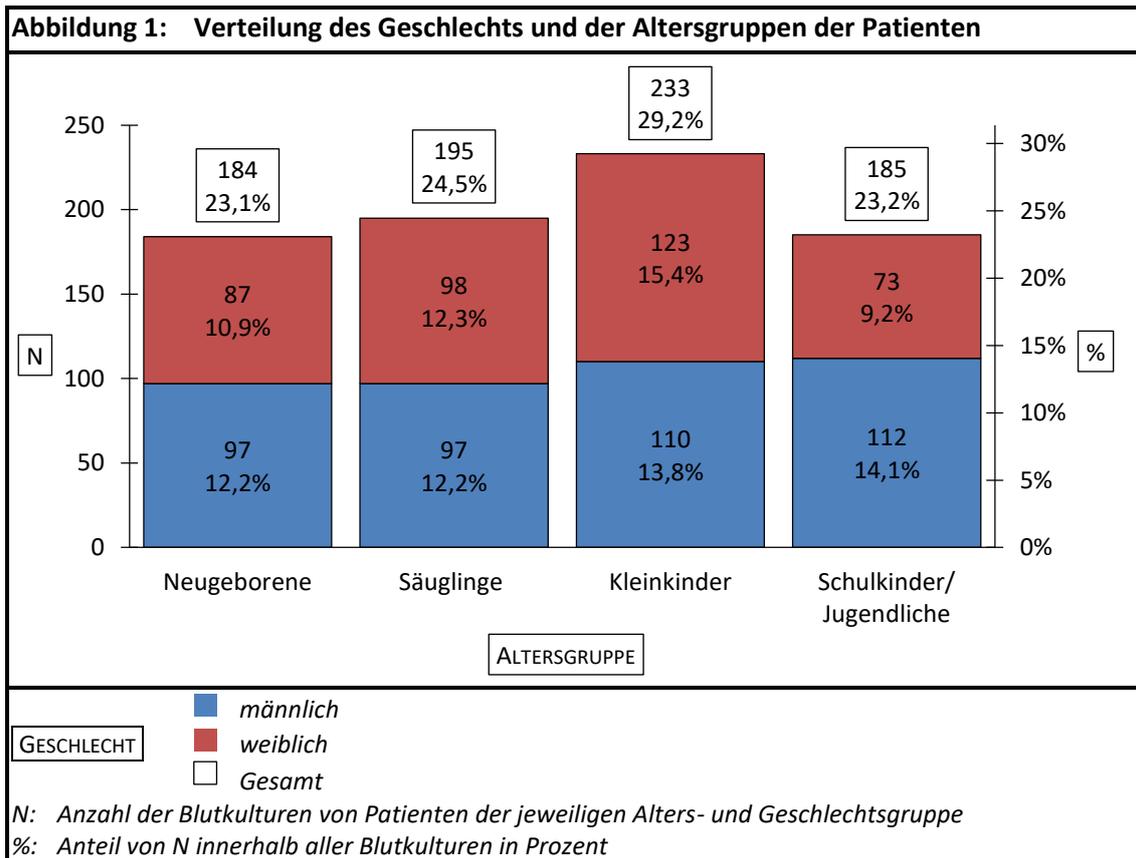
	Anzahl der Blutkulturen	Anzahl der Sepsisfälle
Monoinfektionen	754	754
Multiinfektionen mit...	43	19
4 Erregern	8	2
3 Erregern	3	1
2 Erregern	32	16
<b>Gesamt</b>	<b>797</b>	<b>773</b>

### 3.1.3 Geschlecht und Alter der Patienten

Unter allen 797 positiven Blutkulturergebnissen gehen 416 Blutkulturen auf Sepsisfälle bei Jungen (52,2%) zurück und 381 bei Mädchen (47,8%). Die Verteilung der Blutkulturen auf die in

2.5.1 definierten Altersgruppen findet sich in Abbildung 1. Das Altersmittel lag bei 43,7 Monaten (Median: 14,0 Monate; Minimum: 0 Monate; Maximum: 229 Monate; SD: 61,1 Monate).

In der Untersuchung zur Geschlechterverteilung in den einzelnen Altersgruppen fiel auf, dass in der Gruppe der Schulkinder und Jugendlichen der Anteil der männlichen Patienten höher war als im Durchschnitt der anderen Altersgruppen (vgl. Tabelle 17).



ALTERSGRUPPE		GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt
<b>Neugeborene</b>	N	97	87	<b>184</b>
	%	52,7	47,3	<b>100,0</b>
	p	0,933		-
<b>Säuglinge</b>	N	97	98	<b>195</b>
	%	49,7	50,3	<b>100,0</b>
	p	0,458		-
<b>Kleinkinder</b>	N	110	123	<b>233</b>
	%	47,2	52,8	<b>100,0</b>
	p	0,073		-
<b>Schulkinder/Jugendliche</b>	N	112	73	<b>185</b>
	%	60,5	39,5	<b>100,0</b>
	p	<b>0,012</b>		-
<b>Gesamt</b>	<b>N</b>	<b>416</b>	<b>381</b>	<b>797</b>
	<b>%</b>	<b>52,2</b>	<b>47,8</b>	<b>100,0</b>

*N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppe  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen der jeweiligen Altersgruppe in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Geschlechtsverteilung zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)*

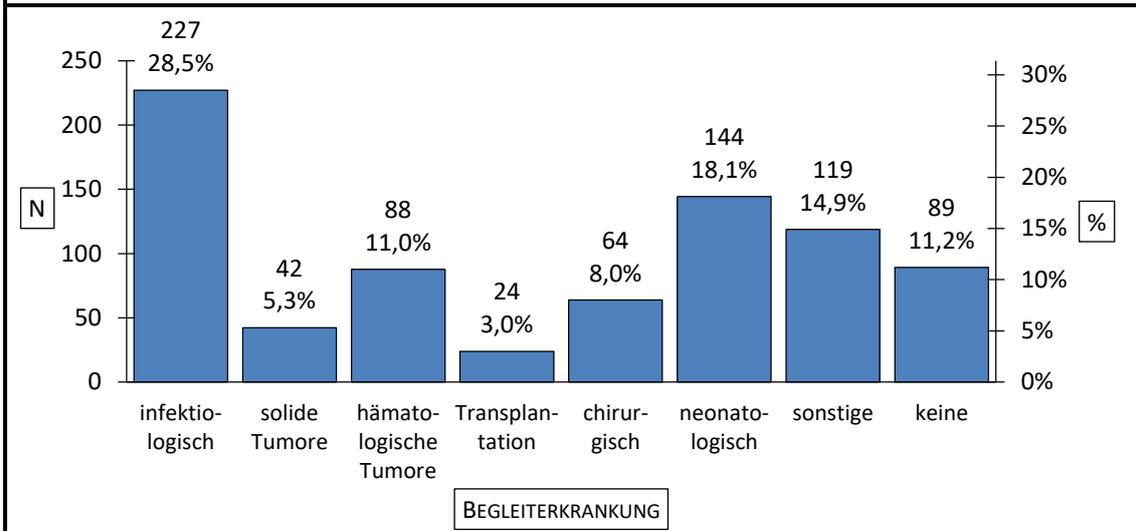
### 3.1.4 Begleiterkrankungen der Patienten

Die Verteilung der Blutkulturen auf die Begleiterkrankung der Patienten ist in Abbildung 2 dargestellt. In Tabelle 63 im Anhang ist zudem die Häufigkeit der Begleiterkrankungen wiedergegeben, die der Gruppe der sonstigen Begleiterkrankungen zugeordnet sind. Die Auflistung der Begleiterkrankungen in Abhängigkeit des Alters findet sich in Tabelle 18. Dabei ist auffällig, dass die Art der Begleiterkrankung deutlich vom Alter der Kinder abhängt.

Bei Neugeborenen traten demnach signifikant seltener Infektionen, solide und hämatologische Tumore sowie Transplantationen als Begleiterkrankungen auf, während neonatologische Begleiterkrankungen mit einem Anteil von 62,0% vorherrschend waren. Im Säuglingsalter litten die Patienten im Vergleich zu anderen Altersgruppen signifikant häufiger an infektiologischen und chirurgischen Begleiterkrankungen, solide und hämatologische Tumore waren hingegen signifikant seltener.

Bei Kleinkindern waren mit einem Anteil von 45,1% infektiologische Begleiterkrankungen vorherrschend. Auch Transplantationen kamen in dieser Altersgruppe signifikant häufiger vor, während neonatologische Begleiterkrankungen – genauso wie bei Schulkindern und Jugendlichen – gar nicht und damit signifikant seltener auftraten. Der Anteil an soliden und hämatologischen Tumoren unter den Begleiterkrankungen war bei Schulkindern und Jugendlichen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen signifikant erhöht.

**Abbildung 2: Häufigkeit und Verteilung der Begleiterkrankungen der Patienten**



*N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung*

*%: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen in Prozent*

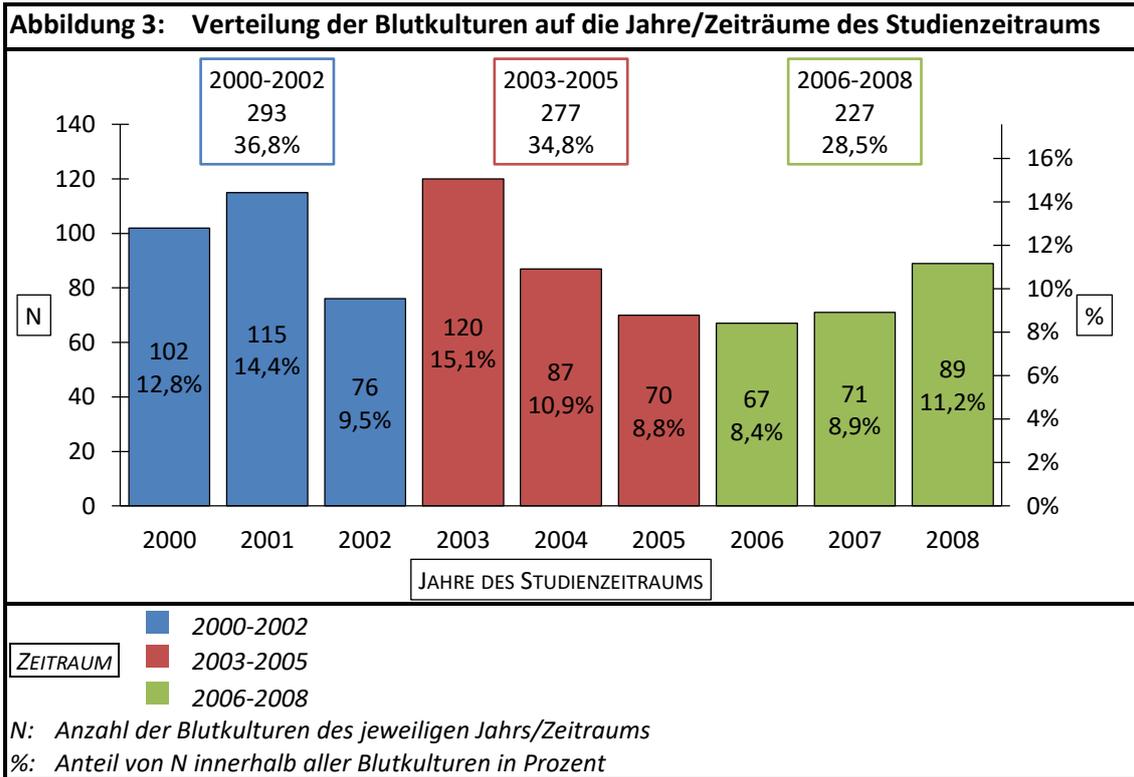
**Tabelle 18: Verteilung der Begleiterkrankungen im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

BEGLEITERKRANKUNG		ALTERSGRUPPE				Gesamt
		Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/ Jugendliche	
infektiologisch	N	7	70	105	45	<b>227</b>
	%	3,8	35,9	45,1	24,3	<b>28,5</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,164	-
solide Tumore	N	0	4	11	27	<b>42</b>
	%	0,0	2,1	4,7	14,6	<b>5,3</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,025</b>	0,730	<b>&lt;0,001</b>	-
hämatologische Tumore	N	0	2	32	54	<b>88</b>
	%	0,0	1,0	13,7	29,2	<b>11,0</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,136	<b>&lt;0,001</b>	-
Transplantation	N	0	3	14	7	<b>24</b>
	%	0,0	1,5	6,0	3,8	<b>3,0</b>
	p	<b>0,002</b>	0,228	<b>0,003</b>	0,467	-
chirurgisch	N	11	31	13	9	<b>64</b>
	%	6,0	15,9	5,6	4,9	<b>8,0</b>
	p	0,281	<b>&lt;0,001</b>	0,115	0,088	-
neonatologisch	N	114	30	0	0	<b>144</b>
	%	62,0	15,4	0,0	0,0	<b>18,1</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>	0,286	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-
sonstige	N	28	33	33	25	<b>119</b>
	%	15,2	16,9	14,2	13,5	<b>14,9</b>
	p	0,906	0,358	0,744	0,638	-
keine	N	24	22	25	18	<b>89</b>
	%	13,0	11,3	10,7	9,7	<b>11,2</b>
	p	0,352	1,000	0,902	0,594	-
Gesamt	N	<b>184</b>	<b>195</b>	<b>233</b>	<b>185</b>	<b>797</b>
	%	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Begleiterkrankungs- und Altersgruppe  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen der jeweiligen Altersgruppe in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Verteilung der Begleiterkrankungen zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.1.5 Zeitraum

Die Verteilung der Blutkulturen auf die einzelnen Jahre des Studienzeitraums von 2000 bis 2008 ist in Abbildung 3 zu finden. Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Blutkulturen lag durchschnittlich bei 88,6 Blutkulturen/Jahr (Median: 87 Blutkulturen/Jahr; Minimum: 67 Blutkulturen/Jahr; Maximum: 120 Blutkulturen/Jahr; SD: 19,8 Blutkulturen/Jahr).

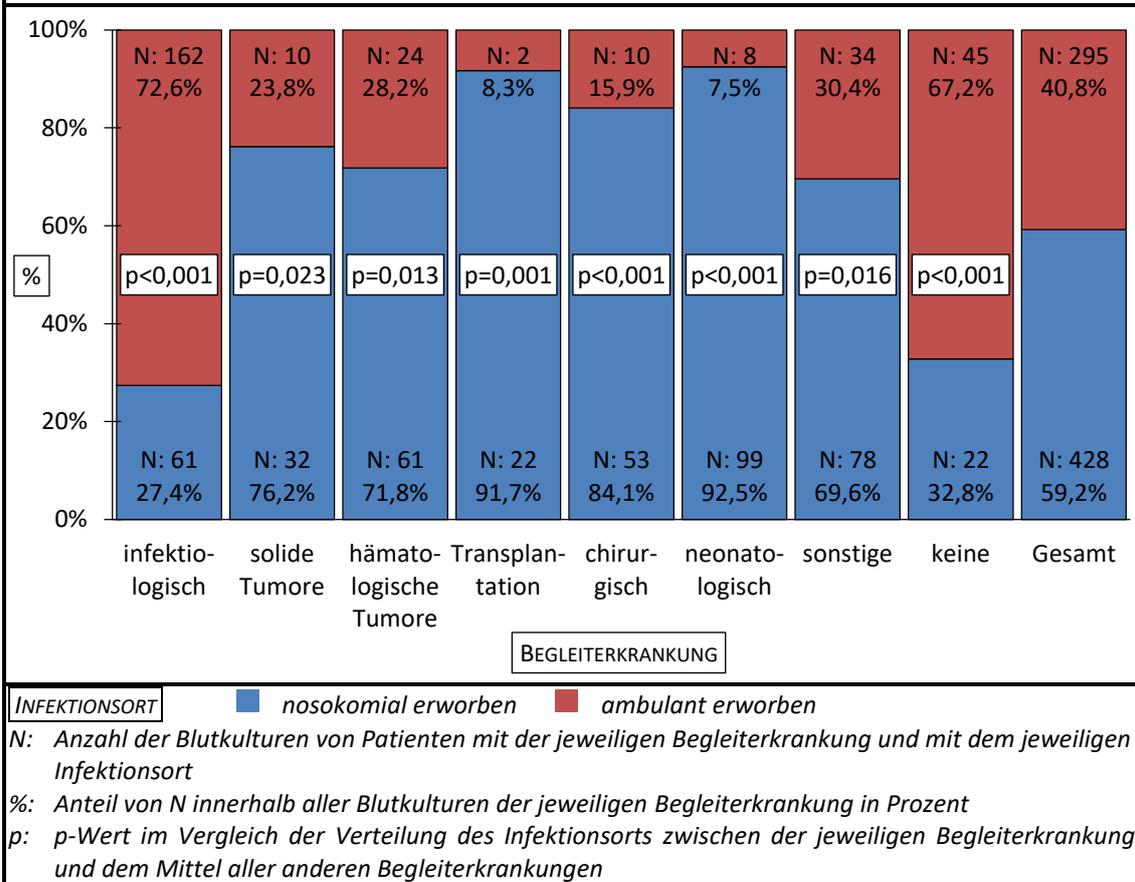


### 3.1.6 Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis

Unter den 797 Blutkulturen traten 428 Blutkulturen bei Kindern und Jugendlichen mit einer nosokomialen Sepsis auf (59,2% aller Blutkulturen mit Angabe des Infektionsorts), während 295 Blutkulturen von Sepsen stammen, die ambulant erworben wurden (40,8% aller Blutkulturen mit Angabe des Infektionsorts). Bei 74 Blutkulturen konnte retrospektiv der Infektionsort nicht evaluiert werden.

In Abbildung 4 ist die Verteilung des Infektionsorts (nosokomial vs. ambulant erworben) für alle Erreger gemeinsam sowie getrennt nach den einzelnen Begleiterkrankungsgruppen dargestellt. Während bei Patienten mit infektiologischen oder keinen Begleiterkrankungen der Anteil der nosokomial erworbenen Sepsen nur bei ca. 30% lag, waren bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen nosokomiale Sepsen mit einem Anteil zwischen 69,6% und 92,5% deutlich häufiger, sodass sich signifikante Unterschiede in der Verteilung des Infektionsorts zwischen den Begleiterkrankungen zeigten.

**Abbildung 4: Verteilung des Infektionsorts im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**



### 3.1.7 Entnahmestelle der Blutkultur

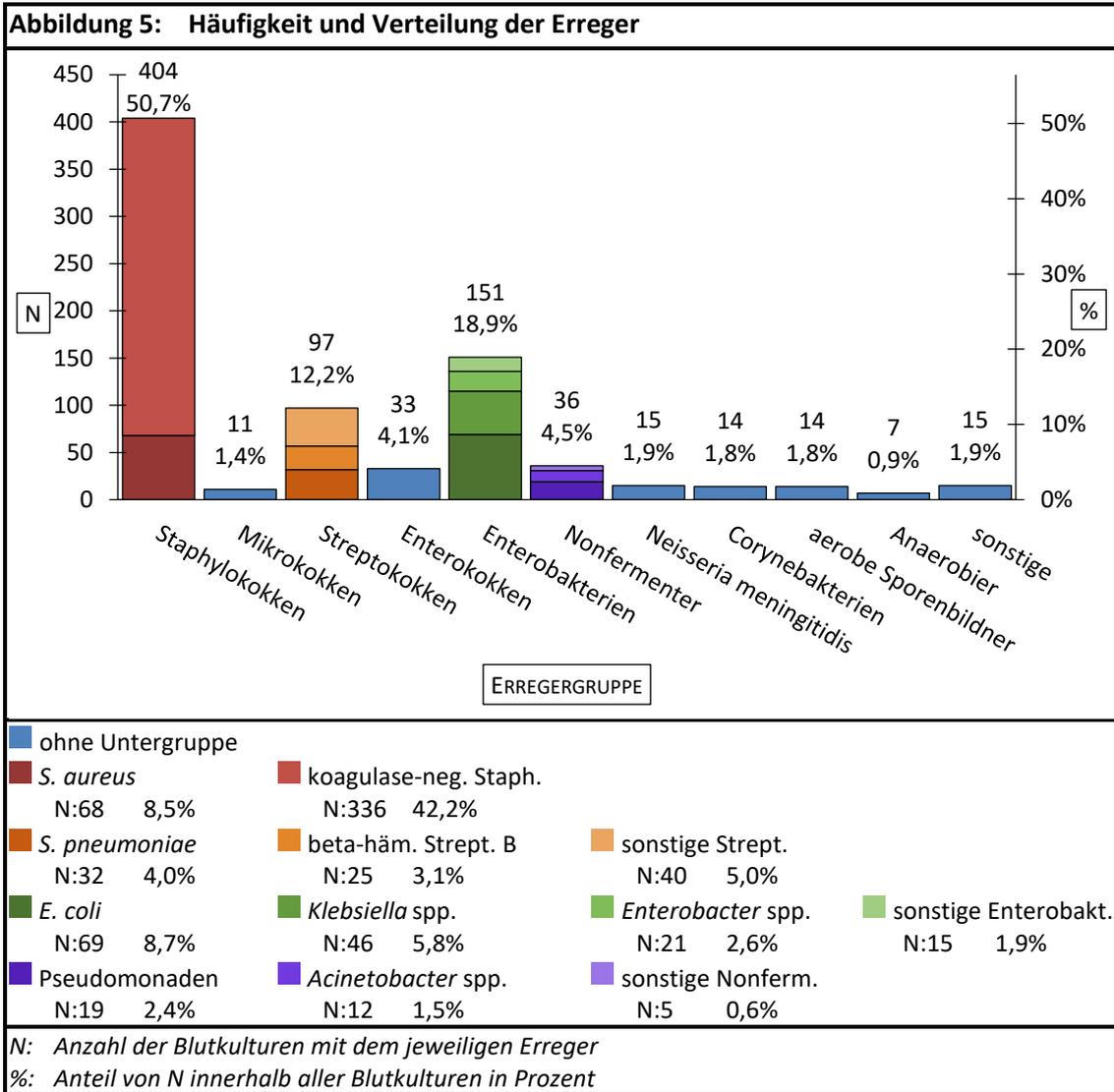
Bei 329 Blutkulturen konnte retrospektiv keine Angabe über die Entnahmestelle der Blutkultur gewonnen werden. Unter den 468 Blutkulturen mit Informationen zur Entnahmestelle stammten 159 Blutkulturen aus zentralen Venenkatheter (34,0%), wobei diese vor allem aus Hickman-Kathetern und nicht-getunnelten zentralen Venenkathetern abgenommen wurden. 59,2% der Blutkulturen wurden mittels Punktion einer peripheren Vene bzw. aus einem peripheren Venenkatheter gewonnen. Eine detaillierte Auflistung der häufigsten Entnahmestellen (vgl. Einteilung unter 2.5.5) findet sich in Tabelle 19.

<b>Tabelle 19: Häufigkeit der Entnahmestellen der Blutkulturen</b>		
<b>ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>kein ZVK</b>	<b>309</b>	<b>66,0</b>
periphere Vene/peripherer Venenkatheter	277	59,2
Nabelschnur	22	4,7
Arterie	10	2,1
<b>ZVK</b>	<b>159</b>	<b>34,0</b>
<b>nicht-getunnelte ZVK</b>	<b>47</b>	<b>10,0</b>
<b>getunnelte ZVK</b>	<b>88</b>	<b>18,8</b>
Hickman-Katheter	83	17,7
Broviac-Katheter	5	1,1
<b>implantierte ZVK (Portkatheter)</b>	<b>24</b>	<b>5,1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>468</b>	<b>100,0</b>
<i>N: Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle</i>		
<i>%: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen mit Angabe der Entnahmestelle in Prozent</i>		

## 3.2 Erregerverteilung

### 3.2.1 Erregerverteilung im Überblick

Die Sepsiserreger, die in den 797 Blutkulturen kultiviert wurden, sind in Abbildung 5 für die definierten Erregergruppen (vgl. 2.5.6) dargestellt. Eine Auflistung der Häufigkeit der einzelnen Erreger, die den Gruppen zugeordnet wurden, findet sich im Anhang in Tabelle 64. Die häufigste Erregergruppe stellte mit 50,7% die Gruppe der Staphylokokken dar, wobei darunter koagulase-neg. Staphylokokken (42,2% unter allen Erregern) den größten Anteil ausmachten. An zweiter Stelle traten Enterobakterien mit 18,9% und an dritter Stelle Streptokokken mit 12,2% als Verursacher der Sepsis auf.



### 3.2.2 Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

Blickt man auf die Verteilung der Erreger getrennt nach den Geschlechtern der Patienten (vgl. Tabelle 20), so fällt auf, dass das Geschlechterverhältnis bei Enterobakterien mit 60,3% signifikant zugunsten der Mädchen verschoben war und dabei auch die Untergruppe der *E. coli* signifikant häufiger bei Mädchen (60,9%) auftrat. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen beiden Geschlechtern.

Tabelle 20: Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern				
ERREGER		GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt
Staphylokokken	N	221	183	404
	%	53,1	48,0	50,7
	p	0,157		-
<i>S. aureus</i>	N	38	30	68
	%	9,1	7,9	8,5
	p	0,612		-
koagulase-neg. Staph.	N	183	153	336
	%	44,0	40,2	42,2
	p	0,282		-
Mikrokokken	N	7	4	11
	%	1,7	1,0	1,4
	p	0,550		-
Streptokokken	N	57	40	97
	%	13,7	10,5	12,2
	p	0,193		-
<i>S. pneumoniae</i>	N	20	12	32
	%	4,8	3,1	4,0
	p	0,280		-
beta-häm. Strept. B	N	11	14	25
	%	2,6	3,7	3,1
	p	0,424		-
sonstige Strept.	N	26	14	40
	%	6,3	3,7	5,0
	p	0,106		-
Enterokokken	N	15	18	33
	%	3,6	4,7	4,1
	p	0,479		-
Enterobakterien	N	60	91	151
	%	14,4	23,9	18,9
	p	0,001		-
<i>E. coli</i>	N	27	42	69
	%	6,5	11,0	8,7
	p	0,024		-
<i>Klebsiella</i> spp.	N	20	26	46
	%	4,8	6,8	5,8
	p	0,228		-
<i>Enterobacter</i> spp.	N	8	13	21
	%	1,9	3,4	2,6
	p	0,268		-
sonstige Enterobakterien	N	5	10	15
	%	1,2	2,6	1,9
	p	0,192		-
Nonfermenter	N	19	17	36
	%	4,6	4,5	4,5
	p	1,000		-
Pseudomonaden	N	10	9	19
	%	2,4	2,4	2,4
	p	1,000		-
<i>Acinetobacter</i> spp.	N	6	6	12
	%	1,4	1,6	1,5
	p	1,000		-
sonstige Nonfermenter	N	3	2	5
	%	0,7	0,5	0,6
	p	1,000		-

<b>Fortsetzung Tabelle 20: Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern</b>				
ERREGER		GESCHLECHT		Gesamt
		männlich	weiblich	
<i>Neisseria meningitidis</i>	N	9	6	15
	%	2,2	1,6	1,9
	p	0,609		-
Corynebakterien	N	10	4	14
	%	2,4	1,0	1,8
	p	0,182		-
aerobe Sporenbildner	N	7	7	14
	%	1,7	1,8	1,8
	p	1,000		-
Anaerobier	N	3	4	7
	%	0,7	1,0	0,9
	p	0,715		-
sonstige	N	8	7	15
	%	1,9	1,8	1,9
	p	1,000		-
Gesamt	N	416	381	797
	%	100,0	100,0	100,0

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger von Patienten des jeweiligen Geschlechts  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen des jeweiligen Geschlechts in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Patienten  
 (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.2.3 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten

Die Erregerverteilung der einzelnen Altersgruppen ist in Tabelle 21 dargestellt. Im Vergleich der Erregerhäufigkeiten zwischen den Altersgruppen zeigten sich einige signifikante Unterschiede. Während die Häufigkeit von *S. aureus* mit zunehmendem Alter stieg (bei Neugeborenen signifikant seltener und bei Schulkindern/Jugendlichen signifikant häufiger als in den jeweils anderen Altersgruppen), nahm die Häufigkeit von koagulase-neg. Staphylokokken mit zunehmendem Alter ab (bei Neugeborenen signifikant häufiger und bei Schulkindern/Jugendlichen signifikant seltener als in den jeweils anderen Altersgruppen). In der Summation der Staphylokokken-Untergruppen überwog der Trend der koagulase-neg. Staphylokokken, sodass alle Staphylokokken signifikant häufiger bei Neugeborenen vorkamen.

*S. pneumoniae* stellte bei Neugeborenen mit nur 1,1% unter den Erregern einen geringeren Anteil als in anderen Altersgruppen dar, wobei der Erreger besonders bei Kleinkindern mit einem Anteil von 6,9% eine bedeutendere Rolle spielte. Ein umgekehrtes Verhalten zeigten beta-häm. Streptokokken der Gruppe B mit einem Peak bei Neugeborenen und geringem Auftreten bei Kleinkindern. Die Gruppe der sonstigen Streptokokken zeigte sich vermehrt bei Schulkindern und Jugendlichen, während sie bei Säuglingen signifikant seltener auftrat.

Enterobakterien waren bei Neugeborenen seltener, wohingegen diese Erregergruppe bei Säuglingen häufiger auftrat, wobei die beiden Untergruppen *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. in dieser Altersgruppe ebenfalls vermehrt vorgefunden wurden. Bei Kleinkindern trat signifikant häufiger die Gruppe der sonstigen Enterobakterien als Sepsiserreger auf.

Nonfermenter spielten bei Neugeborenen eher eine untergeordnete Rolle, während sie und die Untergruppe der Pseudomonaden bei Schulkindern/Jugendlichen signifikant häufiger in Erscheinung traten.

Keine Sepsisfälle zeigten sich bei Neugeborenen durch *Neisseria meningitidis* und bei Säuglingen durch Corynebakterien, sodass diese Erreger in der jeweiligen Altersgruppe signifikant seltener auftraten. Die Erregergruppe der sonstigen Erreger kam vermehrt bei Patienten im Kleinkindesalter vor.

ERREGER	ALTERSGRUPPE					
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/ Jugendliche	Gesamt	
Staphylokokken	N	113	89	113	89	404
	%	61,4	45,6	48,5	48,1	50,7
	p	0,001	0,117	0,437	0,451	-
<i>S. aureus</i>	N	6	10	22	30	68
	%	3,3	5,1	9,4	16,2	8,5
	p	0,002	0,055	0,578	<0,001	-
koagulase-neg. Staph.	N	107	79	91	59	336
	%	58,2	40,5	39,1	31,9	42,2
	p	<0,001	0,617	0,270	0,001	-
Mikrokokken	N	1	2	5	3	11
	%	0,5	1,0	2,1	1,6	1,4
	p	0,472	1,000	0,314	0,724	-
Streptokokken	N	22	20	31	24	97
	%	12,0	10,3	13,3	13,0	12,2
	p	1,000	0,380	0,552	0,701	-
<i>S. pneumoniae</i>	N	2	10	16	4	32
	%	1,1	5,1	6,9	2,2	4,0
	p	0,018	0,401	0,016	0,198	-
beta-häm. Strept. B	N	15	6	2	2	25
	%	8,2	3,1	0,9	1,1	3,1
	p	<0,001	1,000	0,014	0,089	-
sonstige Strept.	N	5	4	13	18	40
	%	2,7	2,1	5,6	9,7	5,0
	p	0,124	0,036	0,721	0,002	-
Enterokokken	N	10	12	6	5	33
	%	5,4	6,2	2,6	2,7	4,1
	p	0,298	0,145	0,175	0,398	-

**Fortsetzung Tabelle 21: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ERREGER		ALTERSGRUPPE				Gesamt
		Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/ Jugendliche	
Enterobakterien	N	<b>23</b>	<b>48</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>151</b>
	%	<b>12,5</b>	<b>24,6</b>	<b>19,3</b>	<b>18,9</b>	<b>18,9</b>
	p	<b>0,010</b>	<b>0,027</b>	0,921	1,000	-
<i>E. coli</i>	N	13	17	18	21	<b>69</b>
	%	7,1	8,7	7,7	11,4	<b>8,7</b>
	p	0,456	1,000	0,583	0,138	-
<i>Klebsiella spp.</i>	N	7	19	12	8	<b>46</b>
	%	3,8	9,7	5,2	4,3	<b>5,8</b>
	p	0,213	<b>0,012</b>	0,739	0,375	-
<i>Enterobacter spp.</i>	N	2	11	6	2	<b>21</b>
	%	1,1	5,6	2,6	1,1	<b>2,6</b>
	p	0,189	<b>0,007</b>	1,000	0,189	-
sonstige Enterobakterien	N	1	1	9	4	<b>15</b>
	%	0,5	0,5	3,9	2,2	<b>1,9</b>
	p	0,212	0,134	<b>0,017</b>	0,759	-
Nonfermenter	N	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>36</b>
	%	<b>1,1</b>	<b>5,6</b>	<b>3,4</b>	<b>8,1</b>	<b>4,5</b>
	p	<b>0,008</b>	0,427	0,453	<b>0,014</b>	-
Pseudomonaden	N	1	4	5	9	<b>19</b>
	%	0,5	2,1	2,1	4,9	<b>2,4</b>
	p	0,093	1,000	1,000	<b>0,023</b>	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	N	0	5	2	5	<b>12</b>
	%	0,0	2,6	0,9	2,7	<b>1,5</b>
	p	0,079	0,179	0,525	0,525	-
sonstige Nonfermenter	N	1	2	1	1	<b>5</b>
	%	0,5	1,0	0,4	0,5	<b>0,6</b>
	p	1,000	0,601	1,000	1,000	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	N	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
	%	<b>0,0</b>	<b>2,6</b>	<b>2,6</b>	<b>2,2</b>	<b>1,9</b>
	p	<b>0,029</b>	0,380	0,392	0,759	-
Corynebakterien	N	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>14</b>
	%	<b>3,3</b>	<b>0,0</b>	<b>2,1</b>	<b>1,6</b>	<b>1,8</b>
	p	0,104	<b>0,027</b>	0,564	1,000	-
aerobe Sporenbildner	N	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>14</b>
	%	<b>2,7</b>	<b>2,1</b>	<b>0,9</b>	<b>1,6</b>	<b>1,8</b>
	p	0,333	0,755	0,373	1,000	-
Anaerobier	N	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
	%	<b>0,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>0,9</b>
	p	0,362	0,681	0,423	0,666	-
sonstige	N	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
	%	<b>1,1</b>	<b>1,0</b>	<b>3,9</b>	<b>1,1</b>	<b>1,9</b>
	p	0,540	0,543	<b>0,017</b>	0,540	-
Gesamt	N	<b>184</b>	<b>195</b>	<b>233</b>	<b>185</b>	<b>797</b>
	%	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger von Patienten der jeweiligen Altersgruppe  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen der jeweiligen Altersgruppe in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.2.4 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten

Die zugrunde liegende Begleiterkrankung der Kinder und Jugendlichen zeigte einen Einfluss auf die Erregerverteilung (vgl. Tabelle 22). Lag eine infektiologische Begleiterkrankung vor, wurden vermehrt Mikrokokken und die Gruppe der sonstigen Streptokokken als Sepsiserreger identifiziert, während Enterokokken und Nonfermenter signifikant seltener waren. Die Erregergruppen *E. coli*, Nonfermenter, *Acinetobacter* spp. sowie Anaerobier traten bei Patienten, die an einem soliden Tumor erkrankt waren, vermehrt auf. Bei Patienten mit hämatologischen Tumoren zeigte sich ebenfalls eine Häufung von Nonfermentern, sowie von Pseudomonaden und der Gruppe der sonstigen Streptokokken. *E. coli* und aerobe Sporenbildner traten vermehrt bei Sepsen von transplantierten Kindern und Jugendlichen auf. Bei chirurgisch erkrankten Patienten wurde die Sepsis besonders häufig durch Enterokokken, Enterobakterien, *Klebsiella* spp. sowie durch die Gruppe der sonstigen Enterobakterien hervorgerufen, während koagulase-neg. Staphylokokken und Streptokokken signifikant seltener vorkamen. Signifikant häufiger als bei anderen Begleiterkrankungen konnten bei Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen Staphylokokken, die Untergruppe der koagulase-neg. Staphylokokken und Enterokokken als Sepsiserreger ausgemacht werden, während *E. coli* seltener waren. In der Gruppe der sonstigen Begleiterkrankungen traten Staphylokokken sowie die Untergruppe der koagulase-neg. Staphylokokken vermehrt auf, Streptokokken waren hier seltener. Bei Patienten ohne Begleiterkrankung wurden in den Blutkulturen seltener Staphylokokken sowie die Untergruppe der koagulase-neg. Staphylokokken isoliert, wohingegen gehäuft Streptokokken und die Untergruppen der *S. pneumoniae* und beta-häm. Streptokokken der Gruppe B auftraten, ebenso wie *Neisseria meningitidis*.

**Tabelle 22: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ERREGER	BEGLEITERKRANKUNG									
		infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalologisch	sonstige	keine	Gesamt
Staphylokokken	N	119	17	39	9	26	86	76	32	404
	%	52,4	40,5	44,3	37,5	40,6	59,7	63,9	36,0	50,7
	p	0,583	0,205	0,215	0,217	0,117	0,017	0,002	0,003	-
<i>S. aureus</i>	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68
	%	8,4	7,1	8,0	0,0	10,9	6,3	10,1	12,4	8,5
	p	1,000	1,000	1,000	0,254	0,482	0,326	0,480	0,163	-
koagulase-neg. Staph.	N	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	%	44,1	33,3	36,4	37,5	29,7	53,5	53,8	23,6	42,2
	p	0,525	0,264	0,255	0,681	0,035	0,003	0,006	<0,001	-
Mikrokokken	N	8	0	1	0	0	1	1	0	11
	%	3,5	0,0	1,1	0,0	0,0	0,7	0,8	0,0	1,4
	p	0,003	1,000	1,000	1,000	1,000	0,381	1,000	0,622	-
Streptokokken	N	34	2	13	1	1	14	7	25	97
	%	15,0	4,8	14,8	4,2	1,6	9,7	5,9	28,1	12,2
	p	0,149	0,152	0,392	0,344	0,004	0,398	0,022	<0,001	-
<i>S. pneumoniae</i>	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	%	5,7	0,0	2,3	0,0	1,6	1,4	1,7	13,5	4,0
	p	0,160	0,405	0,566	0,619	0,505	0,098	0,208	<0,001	-
beta-häm. Strept. B	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25
	%	1,8	2,4	1,1	0,0	0,0	4,9	1,7	11,2	3,1
	p	0,184	1,000	0,510	1,000	0,253	0,190	0,565	<0,001	-
sonstige Strept.	N	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	%	7,5	2,4	11,4	4,2	0,0	3,5	2,5	3,4	5,0
	p	0,049	0,716	0,008	1,000	0,066	0,407	0,253	0,609	-
Enterokokken	N	3	1	2	2	6	13	4	2	33
	%	1,3	2,4	2,3	8,3	9,4	9,0	3,4	2,2	4,1
	p	0,010	1,000	0,568	0,262	0,042	0,004	0,806	0,569	-
Entero-bakterien	N	39	13	21	8	25	19	16	10	151
	%	17,2	31,0	23,9	33,3	39,1	13,2	13,4	11,2	18,9
	p	0,483	0,065	0,248	0,106	<0,001	0,060	0,101	0,061	-
<i>E. coli</i>	N	19	9	11	5	6	4	8	7	69
	%	8,4	21,4	12,5	20,8	9,4	2,8	6,7	7,9	8,7
	p	1,000	0,007	0,224	0,049	0,816	0,005	0,484	1,000	-
<i>Klebsiella</i> spp.	N	11	2	6	2	11	9	3	2	46
	%	4,8	4,8	6,8	8,3	17,2	6,3	2,5	2,2	5,8
	p	0,614	1,000	0,628	0,644	0,001	0,843	0,133	0,153	-
<i>Entero-bacter</i> spp.	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21
	%	2,6	2,4	2,3	0,0	6,3	3,5	1,7	1,1	2,6
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	0,080	0,563	0,756	0,498	-
sonstige Entero-bakterien	N	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	%	1,3	2,4	2,3	4,2	6,3	0,7	2,5	0,0	1,9
	p	0,574	0,559	0,677	0,370	0,026	0,494	0,479	0,396	-

**Fortsetzung Tabelle 22: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ERREGER	BEGLEITERKRANKUNG									
	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	
Nonfermenter	N	4	5	9	0	4	3	10	1	36
	%	1,8	11,9	10,2	0,0	6,3	2,1	8,4	1,1	4,5
	p	0,022	0,036	0,012	0,620	0,523	0,180	0,051	0,169	-
Pseudomonaden	N	2	2	7	0	2	1	5	0	19
	%	0,9	4,8	8,0	0,0	3,1	0,7	4,2	0,0	2,4
	p	0,119	0,264	0,003	1,000	0,660	0,225	0,184	0,255	-
Acinetobacter spp.	N	2	3	1	0	1	0	4	1	12
	%	0,9	7,1	1,1	0,0	1,6	0,0	3,4	1,1	1,5
	p	0,525	0,021	1,000	1,000	1,000	0,138	0,089	1,000	-
sonstige Nonfermenter	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	%	0,0	0,0	1,1	0,0	1,6	1,4	0,8	0,0	0,6
	p	0,329	1,000	0,444	1,000	0,343	0,223	0,555	1,000	-
Neisseria meningitidis	N	2	0	0	0	0	0	0	13	15
	%	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,6	1,9
	p	0,254	1,000	0,394	1,000	0,282	0,087	0,145	<0,001	-
Corynebakterien	N	4	2	0	0	0	3	2	3	14
	%	1,8	4,8	0,0	0,0	0,0	2,1	1,7	3,4	1,8
	p	1,000	0,165	0,386	1,000	0,618	0,726	1,000	0,199	-
aerobe Sporenbildner	N	4	0	0	3	1	3	1	2	14
	%	1,8	0,0	0,0	12,5	1,6	2,1	0,8	2,2	1,8
	p	1,000	1,000	0,386	0,007	1,000	0,726	0,706	0,663	-
Anaerobier	N	4	2	0	0	1	0	0	0	7
	%	1,8	4,8	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,9
	p	0,106	0,048	1,000	1,000	0,445	0,362	0,602	1,000	-
sonstige	N	6	0	3	1	0	2	2	1	15
	%	2,6	0,0	3,4	4,2	0,0	1,4	1,7	1,1	1,9
	p	0,386	1,000	0,224	0,370	0,624	1,000	1,000	1,000	-
Gesamt	N	227	42	88	24	64	144	119	89	797
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen der jeweiligen Begleiterkrankung in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.2.5 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Zeiträumen

Die Erregerverteilung war größtenteils über den Zeitraum der Datenerhebung konstant (vgl. Tabelle 23). Die Gruppe der sonstigen Streptokokken trat jedoch im Zeitraum 2000 – 2002 signifikant seltener und im Zeitraum 2006 – 2008 signifikant häufiger auf. Enterobakterien zeigten sich in den Jahren 2003 – 2005 signifikant seltener.

ERREGER		ZEITRAUM				
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	
Staphylokokken	N	140	152	112	404	
	%	47,8	54,9	49,3	50,7	
	p	0,213	0,088	0,638	-	
	<i>S. aureus</i>	N	22	30	16	68
		%	7,5	10,8	7,0	8,5
		p	0,511	0,110	0,400	-
	koagulase-neg. Staph.	N	118	122	96	336
		%	40,3	44,0	42,3	42,2
		p	0,414	0,452	1,000	-
Mikrokokken	N	2	3	6	11	
	%	0,7	1,1	2,6	1,4	
	p	0,345	0,756	0,085	-	
Streptokokken	N	35	34	28	97	
	%	11,9	12,3	12,3	12,2	
	p	0,911	1,000	0,905	-	
	<i>S. pneumoniae</i>	N	17	9	6	32
		%	5,8	3,2	2,6	4,0
		p	0,061	0,456	0,238	-
	beta-häm. Strept. B	N	10	11	4	25
		%	3,4	4,0	1,8	3,1
		p	0,834	0,393	0,184	-
	sonstige Strept.	N	8	14	18	40
		%	2,7	5,1	7,9	5,0
		p	0,028	1,000	0,029	-
Enterokokken	N	11	13	9	33	
	%	3,8	4,7	4,0	4,1	
	p	0,717	0,579	1,000	-	
Enterobakterien	N	64	42	45	151	
	%	21,8	15,2	19,8	18,9	
	p	0,112	0,047	0,690	-	
	<i>E. coli</i>	N	28	21	20	69
		%	9,6	7,6	8,8	8,7
		p	0,515	0,509	0,890	-
	<i>Klebsiella</i> spp.	N	20	13	13	46
		%	6,8	4,7	5,7	5,8
		p	0,347	0,426	1,000	-
	<i>Enterobacter</i> spp.	N	8	5	8	21
		%	2,7	1,8	3,5	2,6
		p	1,000	0,357	0,332	-
	sonstige Enterobakterien	N	8	3	4	15
		%	2,7	1,1	1,8	1,9
		p	0,187	0,282	1,000	-
Nonfermenter	N	15	10	11	36	
	%	5,1	3,6	4,8	4,5	
	p	0,596	0,474	0,850	-	
	Pseudomonaden	N	10	3	6	19
		%	3,4	1,1	2,6	2,4
		p	0,155	0,091	0,798	-
	<i>Acinetobacter</i> spp.	N	4	6	2	12
		%	1,4	2,2	0,9	1,5
		p	1,000	0,359	0,525	-
	sonstige Nonfermenter	N	1	1	3	5
		%	0,3	0,4	1,3	0,6
		p	0,657	0,663	0,143	-

<b>Fortsetzung Tabelle 23: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Zeiträumen</b>					
ERREGER		ZEITRAUM			Gesamt
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	
<i>Neisseria meningitidis</i>	N	5	8	2	15
	%	1,7	2,9	0,9	1,9
	p	1,000	0,169	0,254	-
Corynebakterien	N	5	4	5	14
	%	1,7	1,4	2,2	1,8
	p	1,000	0,781	0,556	-
aerobe Sporenbildner	N	8	4	2	14
	%	2,7	1,4	0,9	1,8
	p	0,160	0,781	0,371	-
Anaerobier	N	2	2	3	7
	%	0,7	0,7	1,3	0,9
	p	1,000	1,000	0,413	-
sonstige	N	6	5	4	15
	%	2,0	1,8	1,8	1,9
	p	0,792	1,000	1,000	-
Gesamt	N	293	277	227	797
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger aus dem jeweiligen Zeitraum  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.2.6 Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

Die Häufigkeitsverteilung der Sepsiserreger ist in Tabelle 24 getrennt für nosokomial und ambulant erworbene Sepsen dargestellt. Dabei zeigten sich Streptokokken, die Untergruppe der *S. pneumoniae* sowie *Neisseria meningitidis* signifikant häufiger bei ambulant erworbenen Sepsen, während Enterobakterien, *Klebsiella* spp. und Nonfermenter im nosokomialen Erregerspektrum eine signifikant größere Rolle spielten.

**Tabelle 24: Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ERREGER		INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Staphylokokken	N	225	144	369
	%	52,6	48,8	51,0
	p	0,326		-
<i>S. aureus</i>	N	34	29	63
	%	7,9	9,8	8,7
	p	0,421		-
koagulase-neg. Staph.	N	191	115	306
	%	44,6	39,0	42,3
	p	0,146		-
Mikrokokken	N	3	8	11
	%	0,7	2,7	1,5
	p	0,058		-
Streptokokken	N	29	49	78
	%	6,8	16,6	10,8
	p	<0,001		-
<i>S. pneumoniae</i>	N	7	21	28
	%	1,6	7,1	3,9
	p	<0,001		-
beta-häm. Strept. B	N	5	9	14
	%	1,2	3,1	1,9
	p	0,098		-
sonstige Strept.	N	17	19	36
	%	4,0	6,4	5,0
	p	0,164		-
Enterokokken	N	20	9	29
	%	4,7	3,1	4,0
	p	0,337		-
Enterobakterien	N	99	46	145
	%	23,1	15,6	20,1
	p	0,014		-
<i>E. coli</i>	N	40	26	66
	%	9,3	8,8	9,1
	p	0,896		-
<i>Klebsiella spp.</i>	N	35	9	44
	%	8,2	3,1	6,1
	p	0,004		-
<i>Enterobacter spp.</i>	N	15	6	21
	%	3,5	2,0	2,9
	p	0,271		-
sonstige Enterobakterien	N	9	5	14
	%	2,1	1,7	1,9
	p	0,789		-

**Fortsetzung Tabelle 24: Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ERREGER	INFEKTIONSORT			
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Nonfermenter	N	27	7	34
	%	6,3	2,4	4,7
	p	0,019		-
Pseudomonaden	N	14	4	18
	%	3,3	1,4	2,5
	p	0,144		-
<i>Acinetobacter</i> spp.	N	9	2	11
	%	2,1	0,7	1,5
	p	0,215		-
sonstige Nonfermenter	N	4	1	5
	%	0,9	0,3	0,7
	p	0,653		-
<i>Neisseria meningitidis</i>	N	0	15	15
	%	0,0	5,1	2,1
	p	<0,001		-
Corynebakterien	N	8	4	12
	%	1,9	1,4	1,7
	p	0,770		-
aerobe Sporenbildner	N	7	3	10
	%	1,6	1,0	1,4
	p	0,748		-
Anaerobier	N	4	2	6
	%	0,9	0,7	0,8
	p	1,000		-
sonstige	N	6	8	14
	%	1,4	2,7	1,9
	p	0,273		-
Gesamt	N	428	295	723
	%	100,0	100,0	100,0

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger von Patienten des jeweiligen Infektionsorts  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen des jeweiligen Infektionsorts in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis  
 (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.2.7 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

Betrachtet man die Erregerverteilung im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Entnahmestellen der Blutkulturen (vgl. Tabelle 25), so fällt auf, dass Staphylokokken allgemein und im Speziellen die Untergruppe der koagulase-neg. Staphylokokken bei Blutkulturen aus einem ZVK signifikant seltener vorkamen als bei Blutkulturen aus peripheren Punktionsstellen. Die Erregergruppen der Enterobakterien und Nonfermenter mit den Untergruppen der Pseudomonaden und sonstigen Nonfermenter traten bei Blutkulturen aus einem ZVK im Gegensatz dazu jedoch gehäuft auf.

**Tabelle 25: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ERREGER		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			
		kein ZVK	ZVK	Gesamt	
Staphylokokken	N	167	62	229	
	%	54,0	39,0	48,9	
	p	0,002		-	
	<i>S. aureus</i>	N	27	8	35
		%	8,7	5,0	7,5
		p	0,194		-
	koagulase-neg. Staph.	N	140	54	194
		%	45,3	34,0	41,5
		p	0,023		-
Mikrokokken	N	6	1	7	
	%	1,9	0,6	1,5	
	p	0,431		-	
Streptokokken	N	32	18	50	
	%	10,4	11,3	10,7	
	p	0,754		-	
	<i>S. pneumoniae</i>	N	7	2	9
		%	2,3	1,3	1,9
		p	0,724		-
	beta-häm. Strept. B	N	11	2	13
		%	3,6	1,3	2,8
		p	0,235		-
	sonstige Strept.	N	14	14	28
		%	4,5	8,8	6,0
		p	0,098		-
Enterokokken	N	11	8	19	
	%	3,6	5,0	4,1	
	p	0,464		-	
Enterobakterien	N	56	44	100	
	%	18,1	27,7	21,4	
	p	0,023		-	
	<i>E. coli</i>	N	28	21	49
		%	9,1	13,2	10,5
		p	0,202		-
	<i>Klebsiella</i> spp.	N	18	11	29
		%	5,8	6,9	6,2
		p	0,687		-
	<i>Enterobacter</i> spp.	N	7	6	13
		%	2,3	3,8	2,8
		p	0,380		-
	sonstige Enterobakterien	N	3	6	9
		%	1,0	3,8	1,9
		p	0,068		-
Nonfermenter	N	9	17	26	
	%	2,9	10,7	5,6	
	p	0,001		-	
	Pseudomonaden	N	5	10	15
		%	1,6	6,3	3,2
		p	0,011		-
	<i>Acinetobacter</i> spp.	N	3	3	6
		%	1,0	1,9	1,3
		p	0,413		-
	sonstige Nonfermenter	N	1	4	5
		%	0,3	2,5	1,1
		p	0,048		-

**Fortsetzung Tabelle 25: Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ERREGER		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR		
		kein ZVK	ZVK	Gesamt
<i>Neisseria meningitidis</i>	N	8	0	8
	%	2,6	0,0	1,7
	p	0,056		-
Corynebakterien	N	7	2	9
	%	2,3	1,3	1,9
	p	0,724		-
aerobe Sporenbildner	N	6	2	8
	%	1,9	1,3	1,7
	p	0,722		-
Anaerobier	N	2	2	4
	%	0,6	1,3	0,9
	p	0,608		-
sonstige	N	5	3	8
	%	1,6	1,9	1,7
	p	1,000		-
Gesamt	N	309	159	468
	%	100,0	100,0	100,0

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger aus der jeweiligen Entnahmestelle  
 %: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle in Prozent  
 p: p-Wert im Vergleich der Erregerhäufigkeit zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘  
 (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.3 Theoretischer Erfolg der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie

#### 3.3.1 Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie im Überblick und im Vergleich zwischen den Erregergruppen

In Tabelle 26 ist für die einzelnen Erregergruppen der zu erwartende Erfolg der initialen Therapie dargestellt (vgl. Definition unter 2.5.7). Insgesamt wurden über alle Erregergruppen hinweg 87 verschiedene Antibiotika-Kombinationen eingesetzt, wobei Imipenem + Vancomycin in 12,8% der Fälle, gefolgt von einer Monotherapie mit Vancomycin (10,0%), am häufigsten verwendet wurde. Eine detaillierte Auflistung der initial eingesetzten Antibiotika inklusive deren Erfolgsrate findet sich im Anhang in Tabelle 65.

Über alle Erregergruppen hinweg war in 83,6% das im konkreten Fall eingesetzte Antibiotika-Regime erfolgreich. In den Erregergruppen *S. aureus*, Streptokokken und *S. pneumoniae* lag die Erfolgsrate signifikant höher, während bei koagulase-neg. Staphylokokken die Erfolgsrate mit nur 77,0% signifikant geringer war.

**Tabelle 26: Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie im Überblick und im Vergleich zwischen den Erregergruppen**

ERREGER	N	E(%)	p
<b>Staphylokokken</b>	<b>261</b>	<b>80,5</b>	0,062
<i>S. aureus</i>	52	94,2	<b>0,029</b>
koagulase-neg. Staph.	209	77,0	<b>0,001</b>
<b>Mikrokokken</b>	<b>6</b>	<b>100,0</b>	0,596
<b>Streptokokken</b>	<b>69</b>	<b>94,2</b>	<b>0,009</b>
<i>S. pneumoniae</i>	26	100,0	<b>0,013</b>
beta-häm. Strept. B	21	85,7	1,000
sonstige Strept.	22	95,5	0,232
<b>Enterokokken</b>	<b>23</b>	<b>73,9</b>	0,243
<b>Enterobakterien</b>	<b>117</b>	<b>85,5</b>	0,672
<i>E. coli</i>	50	86,0	0,841
<i>Klebsiella</i> spp.	38	81,6	0,654
<i>Enterobacter</i> spp.	17	94,1	0,331
sonstige Enterobakterien	12	83,3	1,000
<b>Nonfermenter</b>	<b>22</b>	<b>68,2</b>	0,070
Pseudomonaden	14	71,4	0,261
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	50,0	0,058
sonstige Nonfermenter	2	100,0	1,000
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	<b>15</b>	<b>93,3</b>	0,485
<b>Corynebakterien</b>	<b>11</b>	<b>90,9</b>	1,000
<b>aerobe Sporenbildner</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>	1,000
<b>Anaerobier</b>	<b>1</b>	<b>100,0</b>	1,000
<b>sonstige</b>	<b>9</b>	<b>88,9</b>	1,000
<b>Gesamt</b>	<b>538</b>	<b>83,6</b>	-

*N:* Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika  
*E(%):* Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich des Erfolgs der initialen Antibiotika-Therapie zwischen der jeweiligen Erregergruppe und dem Mittel aller anderen Erreger (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.3.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie

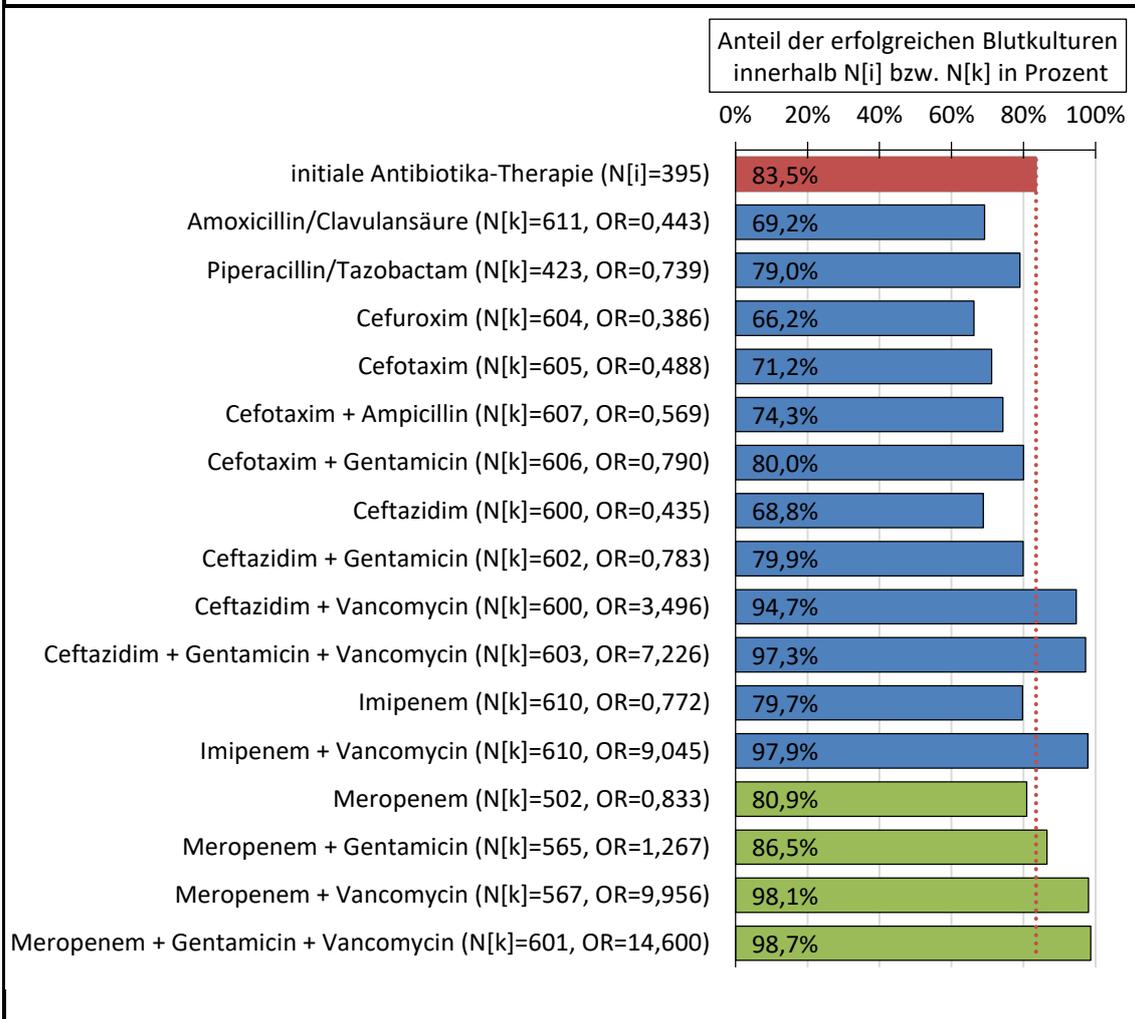
In den folgenden Kapiteln wird dargestellt, wie erfolgreich die von der DPGI empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapien [14] bei Patienten der vorliegenden Studie gewesen wären. Dazu wird erst für alle Patienten ab dem zweiten Lebensmonat gemeinsam die Erfolgsrate bestimmt und anschließend für ausgewählte Patientengruppen mit unterschiedlichen Risikofaktoren (vgl. 2.5.8). Im Vergleich dazu wird auch der Erfolg der initialen Therapie (vgl. 2.5.7 und 3.3.1) der entsprechenden Patientengruppe angegeben, sowie die Odds-Ratio (OR) als Quotient aus der Erfolgchance der kalkulierten und der Erfolgchance der initialen Antibiotika-Therapie (OR>1 bedeutet somit, dass die kalkulierte Therapie eine höhere Erfolgchance besitzt als die initiale Therapie).

### **3.3.2.1 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für alle Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

In Abbildung 6 ist für alle Patienten jenseits der Neugeborenenperiode unabhängig des Risikoprofils aufgeführt, in wie vielen Fällen die einzelnen kalkulierten Antibiotika-Kombinationen sowie die initiale Antibiotika-Therapie theoretisch erfolgreich gewesen wären. Dabei sind Antibiotika-Regimes mit Empfehlung für Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock farblich hervorgehoben. Die Auflistung der in dieser Patientengruppe verwendeten initialen Antibiotika-Kombinationen findet sich im Anhang in Tabelle 66.

Demnach waren in 83,5% der Fälle die tatsächlich eingesetzten initialen Antibiotika erfolgreich, wobei am häufigsten mit Vancomycin (10,6%) therapiert wurde, gefolgt von Cefotaxim + Gentamicin (8,9%) und Ampicillin (8,4%). Im Vergleich dazu lagen die Erfolgswahrscheinlichkeiten der empfohlenen Antibiotika meist niedriger. Antibiotika-Regimes aus Ceftazidim oder einem Carbapenem jeweils in Kombination mit Vancomycin ( $\pm$  Gentamicin) zeigten hingegen mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von über 94% sehr gute Ergebnisse.

**Abbildung 6: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für alle Patienten jenseits der Neugeborenenperiode im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**



**N[i]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

**N[k]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit Resistenztestung zur jeweiligen kalkulierten Antibiotika-Therapie

**OR:** Odds-Ratio als Quotient aus der Erfolgschance der kalkulierten und der Erfolgschance der initialen Antibiotika-Therapie

■ initiale Antibiotika-Therapie

■ kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit schwerer Sepsis/septischem Schock gemäß DGPI [14]

■ kalkulierte Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit schwerer Sepsis/septischem Schock gemäß DGPI [14]

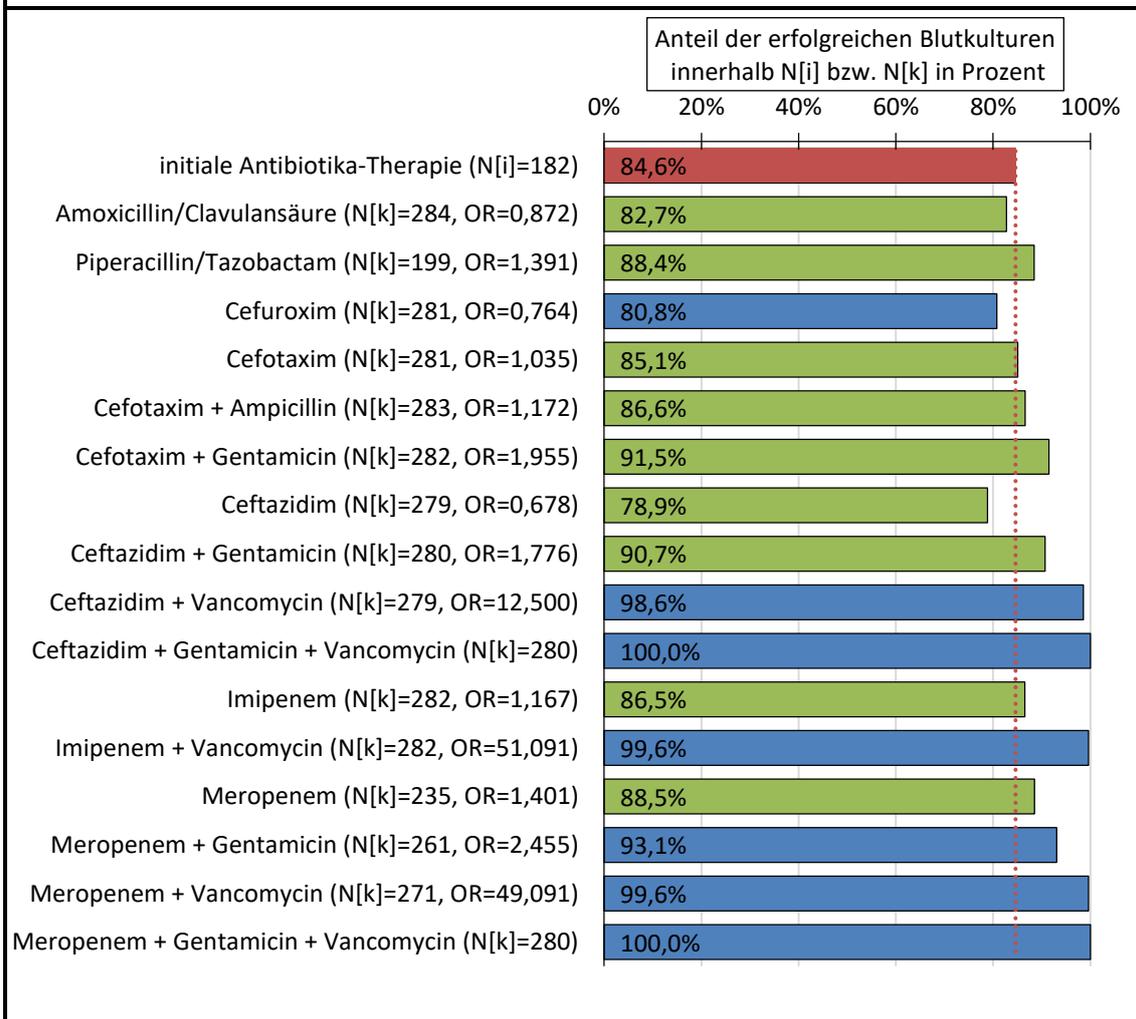
### **3.3.2.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

Als Referenzgruppe für Patienten ohne Grunderkrankung wurden in der vorliegenden Arbeit einerseits diejenigen Patienten ausgewählt, die an keiner Begleiterkrankung litten. Andererseits wurden Patienten mit infektiologischen Begleiterkrankungen ebenfalls zu dem Patientenkollektiv ohne Grunderkrankung gezählt, da es sich bei infektiologischen Begleiterkrankungen um keine langfristigen/schwerwiegenden Grunderkrankungen handelt (vgl. Einteilung der Begleiterkrankungen unter 2.5.2).

In Abbildung 7 ist der theoretische Erfolg der kalkulierten Antibiotika-Therapie für das eben definierte Patientenkollektiv abgebildet, sowie der Erfolg der tatsächlich eingesetzten initialen Antibiotika-Therapie. Eine Auflistung der Antibiotika-Kombinationen, die der initialen Therapie zugrunde lagen, findet sich im Anhang in Tabelle 67.

In 84,6% der Fälle war die initiale Antibiotika-Therapie erfolgreich, wobei am häufigsten Ampicillin (15,9%) und die Kombination Cefotaxim + Gentamicin (15,4%) angewendet wurden. Betrachtet man die Erfolgswahrscheinlichkeiten der empfohlenen kalkulierten Therapie für Patienten ohne Grunderkrankung, so lagen diese mit Ausnahme von Amoxicillin/Clavulansäure (82,7%) und Ceftazidim (78,9%) für alle Antibiotika-Kombinationen über der Erfolgsrate der initialen Therapie. Bei den kalkulierten Antibiotika-Kombinationen Ceftazidim + Gentamicin + Vancomycin und Meropenem + Gentamicin + Vancomycin konnte aufgrund von Division durch Null keine Odds-Ratio berechnet werden, dennoch waren beide kalkulierten Antibiotika-Kombinationen mit einer Erfolgchance von 100,0% der initialen Therapie deutlich überlegen.

**Abbildung 7: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**



**N[i]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit infektiologischer oder keiner Begleiterkrankung und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

**N[k]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit infektiologischer oder keiner Begleiterkrankung und mit Resistenztestung zur jeweiligen kalkulierten Antibiotika-Therapie

**OR:** Odds-Ratio als Quotient aus der Erfolgschance der kalkulierten und der Erfolgschance der initialen Antibiotika-Therapie

■ initiale Antibiotika-Therapie

■ kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung gemäß DGPI [14]

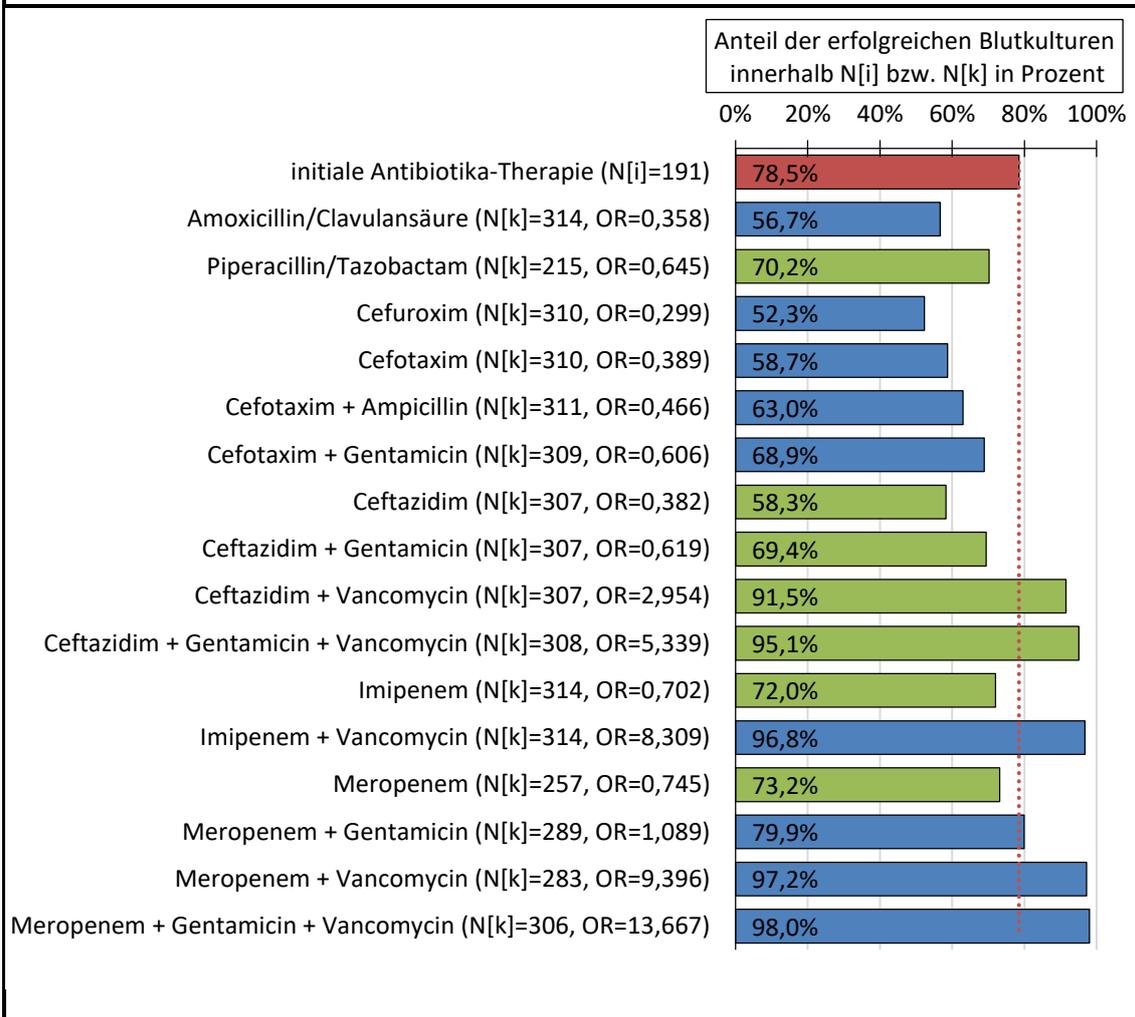
■ kalkulierte Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung gemäß DGPI [14]

### **3.3.2.3 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

Für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode, die an einer nosokomialen Sepsis litten, wird in Abbildung 8 der Erfolg der kalkulierten Therapie wiedergegeben. Des Weiteren findet sich in der Abbildung der Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie, die bei dieser Patientengruppe in den vorliegenden Daten angewendet wurde. Eine detaillierte Auflistung der initialen Antibiotika-Kombinationen ist im Anhang in Tabelle 68 abgedruckt.

Bei Patienten mit nosokomialer Sepsis waren gemäß dem Antibiogramm der Erreger 78,5% der initialen Antibiotika-Regimes erfolgreich, wobei unter den angewendeten Antibiotika-Kombinationen in 14,1% der Fälle Vancomycin als initiale Therapie verwendet wurde, gefolgt von Imipenem + Vancomycin (9,9%) und mit jeweils 5,8% Cefuroxim + Gentamicin und Meropenem + Gentamicin. Bei der Erfolgswahrscheinlichkeit der für Patienten mit nosokomialer Sepsis empfohlenen kalkulierten Therapie zeigte sich ein zweigeteiltes Bild. Während die Erfolgchance von Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim ( $\pm$  Gentamicin) und Carbapenemen zwischen 58,3% und 73,2% lag, war die Kombination Ceftazidim + Vancomycin ( $\pm$  Gentamicin) mit über 91,5% deutlich erfolgreicher.

**Abbildung 8: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**



**N[i]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

**N[k]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis und mit Resistenztestung zur jeweiligen kalkulierten Antibiotika-Therapie

**OR:** Odds-Ratio als Quotient aus der Erfolgschance der kalkulierten und der Erfolgschance der initialen Antibiotika-Therapie

■ initiale Antibiotika-Therapie

■ kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis gemäß DGPI [14]

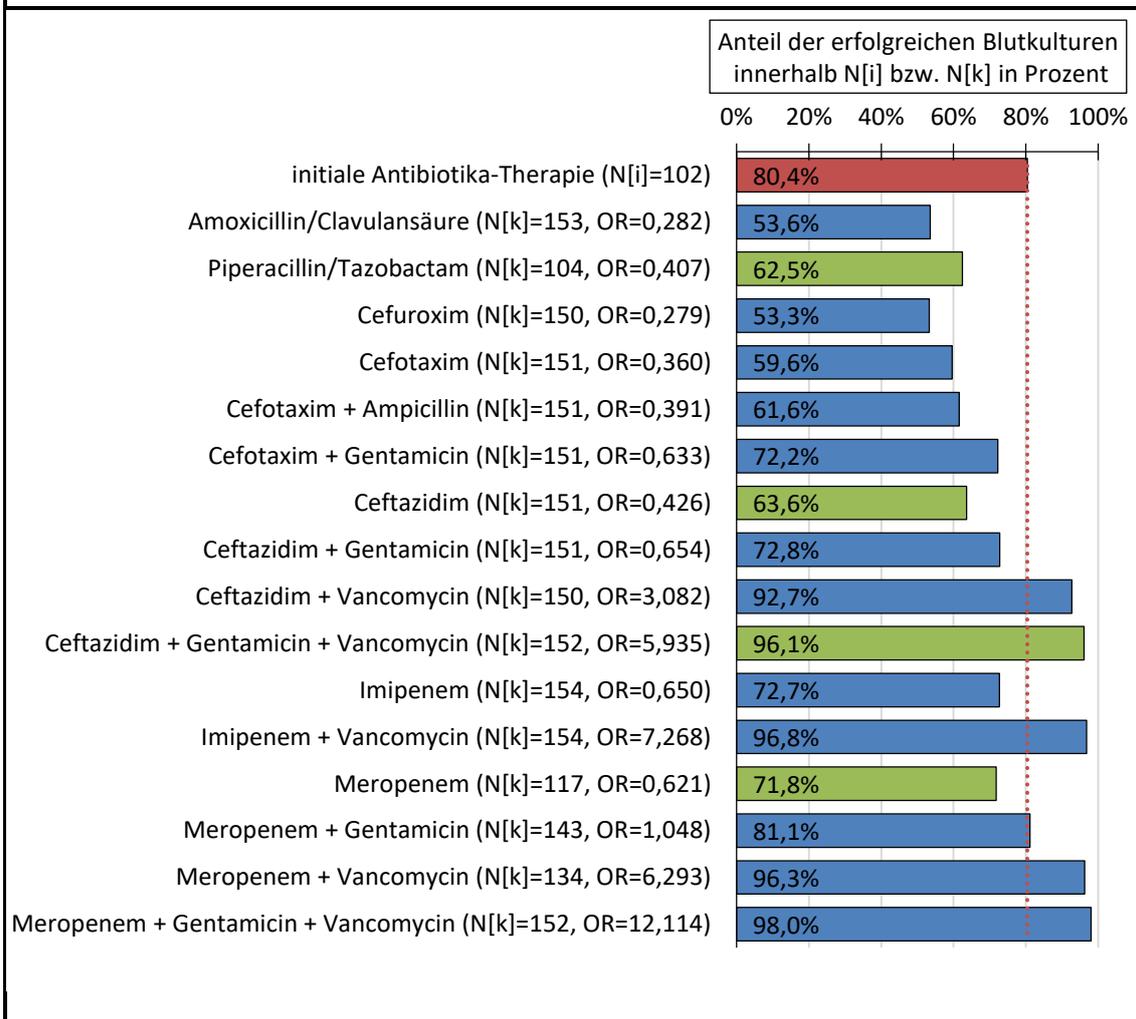
■ kalkulierte Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis gemäß DGPI [14]

### **3.3.2.4 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

Für immunsupprimierte Patienten und dem damit verbundenen Risiko für multiresistente und seltene Erreger gibt es eine eigene Empfehlung für die kalkulierte Therapie einer Sepsis (vgl. 2.5.8). Da es in der vorliegenden Arbeit keine erhobenen Daten über den Immunstatus der Patienten gibt, wird als Referenzgruppe auf Patienten mit soliden und hämatologischen Tumoren sowie auf transplantierte Patienten zurückgegriffen, weil bei diesen sowohl aufgrund der Erkrankung selbst als auch wegen therapeutischer Maßnahmen häufig eine Immunsuppression vorliegt. Für Patienten mit diesen genannten Begleiterkrankungen ist der theoretische Therapieerfolg der initialen und der kalkulierten Therapie in Abbildung 9 wiedergegeben. Die zugrunde liegenden Antibiotika-Kombinationen der initialen Therapie finden sich im Anhang in Tabelle 69.

Dabei war die initiale Antibiotika-Therapie in dieser Patientengruppe in 80,4% der Fälle erfolgreich, wobei am häufigsten mit Vancomycin (18,6%) sowie mit Meropenem + Gentamicin (14,7%) therapiert wurde. Betrachtet man die Erfolgswahrscheinlichkeiten der für immunsupprimierte Patienten empfohlenen Antibiotika-Regimes, so zeigt sich für Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim eine Erfolgsrate von ca. 63%, während Meropenem in 71,8% und die Kombination Ceftazidim + Gentamicin + Vancomycin in 96,1% erfolgreich gewesen wäre.

**Abbildung 9: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**



**N[i]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit hämatologischen oder soliden Tumoren oder Transplantationen und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

**N[k]:** Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit hämatologischen oder soliden Tumoren oder Transplantationen und mit Resistenztestung zur jeweiligen kalkulierten Antibiotika-Therapie

**OR:** Odds-Ratio als Quotient aus der Erfolgschance der kalkulierten und der Erfolgschance der initialen Antibiotika-Therapie

■ **initiale Antibiotika-Therapie**

■ **kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression gemäß DGPI [14]**

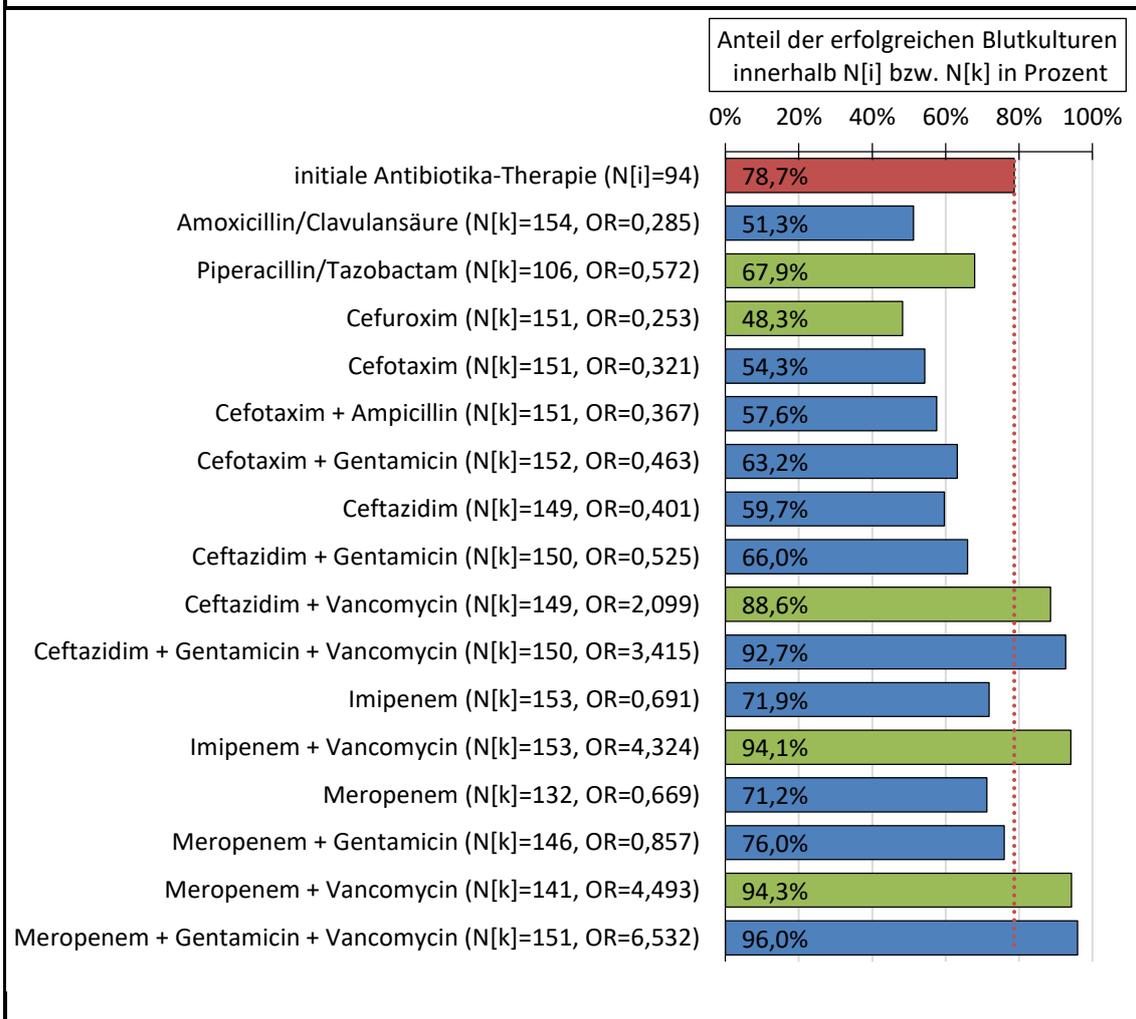
■ **kalkulierte Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression gemäß DGPI [14]**

### **3.3.2.5 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

In den Therapie-Empfehlungen der DGPI (vgl. 2.5.8) gibt es eine separate Empfehlung für Patienten mit Fremdkörpern, wobei an dieser Stelle insbesondere auf Patienten mit Kathetersepsis verwiesen wird. Als Referenzgruppe wurden in der vorliegenden Arbeit deshalb alle Patienten ausgewählt, bei denen die Blutkultur aus einem ZVK gewonnen wurde. Selbstverständlich litten diese Patienten nicht zwangsläufig an einer Kathetersepsis, jedoch stellte das Vorhandensein eines ZVKs einen Risikofaktor für eine Fremdkörper-assoziierte Infektion dar. Der theoretische Erfolg der kalkulierten und der initialen Therapie für eben jene Patientengruppe ist in Abbildung 10 aufgeführt. Die einzelnen Antibiotika-Kombinationen, die der initialen Therapie zugrunde lagen, sind im Anhang in Tabelle 70 aufgelistet.

Die theoretische Erfolgsrate der initialen Therapie lag in diesem Patientenkollektiv bei 78,7%, wobei Meropenem + Gentamicin (13,8%) und Vancomycin (10,6%) den größten Teil der verwendeten Antibiotika-Kombinationen ausmachten. Unter den empfohlenen Antibiotika-Regimes für die kalkulierte Therapie zeigte sich eine gute Erfolgsaussicht für Ceftazidim + Vancomycin mit 88,6% und die Kombination Imipenem/Meropenem + Vancomycin mit knapp über 94%, während Piperacillin/Tazobactam mit 67,9% und Cefuroxim mit 48,3% geringere Erfolgswahrscheinlichkeiten aufwiesen.

**Abbildung 10: Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis im Vergleich zum theoretischen Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**



**N[i]:** Anzahl der Blutkulturen mit Entnahmestelle aus einem ZVK von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

**N[k]:** Anzahl der Blutkulturen mit Entnahmestelle aus einem ZVK von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit Resistenztestung zur jeweiligen kalkulierten Antibiotika-Therapie

**OR:** Odds-Ratio als Quotient aus der Erfolgschance der kalkulierten und der Erfolgschance der initialen Antibiotika-Therapie

■ **initiale Antibiotika-Therapie**

■ **kalkulierte Antibiotika-Therapie mit Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis gemäß DGPI [14]**

■ **kalkulierte Antibiotika-Therapie ohne explizite Empfehlung für Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis gemäß DGPI [14]**

### 3.4 Resistenzlage der Staphylokokken

#### 3.4.1 Resistenzlage der Staphylokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen

Die Resistenzlage der Staphylokokken ist in Tabelle 27 dargestellt. Dabei fiel auf, dass die Resistenzlage bei koagulase-neg. Staphylokokken regelhaft höher lag als bei *S. aureus*. Mit Ausnahme von Penicillin G, Ampicillin, Piperacillin, Vancomycin, Linezolid, Azithromycin und Rifampicin waren die Resistenzunterschiede signifikant, wobei koagulase-neg. Staphylokokken häufig 10-fach höhere Resistenzraten als *S. aureus* zeigten.

Unter den 62 *S. aureus*-Fällen, die auf Oxacillin-Resistenz getestet wurden, waren 3 Fälle (4,8%) resistent gegenüber Oxacillin. Bei koagulase-neg. Staphylokokken hingegen lag die Oxacillin-Resistenz mit 51,2% signifikant höher.

Tabelle 27: Resistenzlage der Staphylokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen				
ANTIBIOTIKUM		Staphylokokken		
			<i>S. aureus</i>	koagulase-neg. Staph.
Penicillin G	N	404	68	336
	R(%)	90,1	88,2	90,5
	p	-	0,655	
Oxacillin	N	349	62	287
	R(%)	43,0	4,8	51,2
	p	-	<0,001	
Ampicillin	N	404	68	336
	R(%)	89,4	88,2	89,6
	p	-	0,672	
Piperacillin	N	112	21	91
	R(%)	85,7	81,0	86,8
	p	-	0,496	
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	404	68	336
	R(%)	40,3	4,4	47,6
	p	-	<0,001	
Piperacillin/ Tazobactam	N	292	48	244
	R(%)	37,0	6,3	43,0
	p	-	<0,001	
Cefazolin	N	404	68	336
	R(%)	40,3	4,4	47,6
	p	-	<0,001	
Cefuroxim	N	404	68	336
	R(%)	40,6	4,4	47,9
	p	-	<0,001	
Ceftriaxon	N	402	68	334
	R(%)	44,3	4,4	52,4
	p	-	<0,001	
Cefotaxim	N	404	68	336
	R(%)	40,3	4,4	47,6
	p	-	<0,001	

**Fortsetzung Tabelle 27: Resistenzlage der Staphylokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM		Staphylokokken		
			<i>S. aureus</i>	koagulase-neg. Staph.
Ceftazidim	N	403	68	335
	R(%)	46,7	5,9	54,9
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Cefepim	N	179	32	147
	R(%)	36,3	6,3	42,9
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Imipenem	N	404	68	336
	R(%)	40,6	4,4	47,9
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Meropenem	N	342	59	283
	R(%)	37,1	5,1	43,8
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Vancomycin	N	404	68	336
	R(%)	0,7	0,0	0,9
	p	-	1,000	
Fosfomycin	N	404	68	336
	R(%)	39,6	5,9	46,4
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Gentamicin	N	402	68	334
	R(%)	40,0	7,4	46,7
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Tobramycin	N	260	46	214
	R(%)	40,0	4,3	47,7
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Amikacin	N	404	68	336
	R(%)	24,3	4,4	28,3
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Tetracyclin	N	404	68	336
	R(%)	15,8	7,4	17,6
	p	-	<b>0,044</b>	
Linezolid	N	311	53	258
	R(%)	1,6	0,0	1,9
	p	-	0,593	
Clindamycin	N	401	67	334
	R(%)	44,6	19,4	49,7
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Erythromycin	N	293	52	241
	R(%)	63,8	26,9	71,8
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	
Azithromycin	N	110	16	94
	R(%)	71,8	56,3	74,5
	p	-	0,144	
Fusidinsäure	N	404	68	336
	R(%)	11,4	2,9	13,1
	p	-	<b>0,012</b>	
Rifampicin	N	404	68	336
	R(%)	2,7	0,0	3,3
	p	-	0,224	

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen *S. aureus* und koagulase-neg. Staph.  
(p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.4.2 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

In Tabelle 28 ist die Resistenzlage der Staphylokokken getrennt nach den Geschlechtern der Patienten aufgeführt, wobei sich im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zeigten.

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.		
		GESCHLECHT			GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt
Penicillin G	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	89,5	86,7	<b>88,2</b>	88,5	92,8	<b>90,5</b>
	p	0,724		-	0,197		-
Oxacillin	N	34	28	<b>62</b>	155	132	<b>287</b>
	R(%)	2,9	7,1	<b>4,8</b>	54,2	47,7	<b>51,2</b>
	p	0,585		-	0,288		-
Ampicillin	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	89,5	86,7	<b>88,2</b>	88,5	90,8	<b>89,6</b>
	p	0,724		-	0,591		-
Piperacillin	N	11	10	<b>21</b>	51	40	<b>91</b>
	R(%)	81,8	80,0	<b>81,0</b>	80,4	95,0	<b>86,8</b>
	p	1,000		-	0,060		-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	49,7	45,1	<b>47,6</b>
	p	0,579		-	0,443		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	27	21	<b>48</b>	132	112	<b>244</b>
	R(%)	3,7	9,5	<b>6,3</b>	47,7	37,5	<b>43,0</b>
	p	0,574		-	0,120		-
Cefazolin	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	50,3	44,4	<b>47,6</b>
	p	0,579		-	0,324		-
Cefuroxim	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	49,7	45,8	<b>47,9</b>
	p	0,579		-	0,511		-
Ceftriaxon	N	38	30	<b>68</b>	181	153	<b>334</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	54,1	50,3	<b>52,4</b>
	p	0,579		-	0,511		-
Cefotaxim	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	50,3	44,4	<b>47,6</b>
	p	0,579		-	0,324		-
Ceftazidim	N	38	30	<b>68</b>	182	153	<b>335</b>
	R(%)	5,3	6,7	<b>5,9</b>	57,1	52,3	<b>54,9</b>
	p	1,000		-	0,380		-
Cefepim	N	20	12	<b>32</b>	82	65	<b>147</b>
	R(%)	5,0	8,3	<b>6,3</b>	46,3	38,5	<b>42,9</b>
	p	1,000		-	0,402		-
Imipenem	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	2,6	6,7	<b>4,4</b>	49,7	45,8	<b>47,9</b>
	p	0,579		-	0,511		-
Meropenem	N	35	24	<b>59</b>	152	131	<b>283</b>
	R(%)	2,9	8,3	<b>5,1</b>	44,7	42,7	<b>43,8</b>
	p	0,561		-	0,810		-
Vancomycin	N	38	30	<b>68</b>	183	153	<b>336</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	1,1	0,7	<b>0,9</b>
	p	-		-	1,000		-

**Fortsetzung Tabelle 28: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.			
	GESCHLECHT			GESCHLECHT			
	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	
Fosfomycin	N	38	30	68	183	153	336
	R(%)	7,9	3,3	5,9	41,5	52,3	46,4
	p	0,624		-	0,062		-
Gentamicin	N	38	30	68	181	153	334
	R(%)	2,6	13,3	7,4	45,9	47,7	46,7
	p	0,162		-	0,743		-
Tobramycin	N	24	22	46	115	99	214
	R(%)	0,0	9,1	4,3	48,7	46,5	47,7
	p	0,223		-	0,785		-
Amikacin	N	38	30	68	183	153	336
	R(%)	2,6	6,7	4,4	31,1	24,8	28,3
	p	0,579		-	0,225		-
Tetracyclin	N	38	30	68	183	153	336
	R(%)	7,9	6,7	7,4	19,7	15,0	17,6
	p	1,000		-	0,314		-
Linezolid	N	31	22	53	144	114	258
	R(%)	0,0	0,0	0,0	2,1	1,8	1,9
	p	-		-	1,000		-
Clindamycin	N	37	30	67	181	153	334
	R(%)	16,2	23,3	19,4	50,8	48,4	49,7
	p	0,542		-	0,662		-
Erythromycin	N	27	25	52	128	113	241
	R(%)	18,5	36,0	26,9	73,4	69,9	71,8
	p	0,215		-	0,569		-
Azithromycin	N	11	5	16	54	40	94
	R(%)	54,5	60,0	56,3	79,6	67,5	74,5
	p	1,000		-	0,233		-
Fusidinsäure	N	38	30	68	183	153	336
	R(%)	5,3	0,0	2,9	13,7	12,4	13,1
	p	0,500		-	0,749		-
Rifampicin	N	38	30	68	183	153	336
	R(%)	0,0	0,0	0,0	3,8	2,6	3,3
	p	-		-	0,760		-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Geschlechts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen männlichen und weiblichen Patienten

### 3.4.3 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten

In Tabelle 29 ist die Resistenzlage der Staphylokokken getrennt nach den Altersgruppen dargestellt. Betrachtet man *S. aureus*, so fällt eine signifikant höhere Resistenz des Erregers in der Altersgruppe der Kleinkinder in Bezug auf die Antibiotika Oxacillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Amikacin auf, sowie gegenüber den Antibiotikagruppen der Cephalosporine und Carbapeneme. Im Gegensatz dazu war in dieser

Altersgruppe die Piperacillin-Resistenz niedriger im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Im Säuglingsalter zeigte sich bei *S. aureus* gegenüber Tetracyclin eine signifikant hohe Resistenz.

In der Erregergruppe der koagulase-neg. Staphylokokken lässt sich eine höhere Resistenzlage in den jüngeren Altersgruppen erkennen. Konkret zeigte sich eine signifikant höhere Resistenz bei Neugeborenen gegenüber Betalaktam-Antibiotika (Ausnahme: Piperacillin) und Gentamicin, gegen Fusidinsäure lag hingegen in dieser Altersgruppe eine niedrigere Resistenz vor. Säuglinge hatten eine signifikant höhere Resistenz bei Tetracyclin, Clindamycin und Erythromycin. Bei Kleinkindern war im Allgemeinen die Resistenzlage niedriger als bei anderen Altersgruppen. Signifikante Unterschiede zeigten sich dabei bei Betalaktam-Antibiotika (Ausnahme: Piperacillin), Aminoglykosiden sowie bei Clindamycin und Erythromycin. In der Altersgruppe der Schulkinder und Jugendlichen fiel eine signifikant niedrigere Resistenz gegenüber Piperacillin auf, während die Resistenz gegenüber Rifampicin signifikant erhöht war.

**Tabelle 29: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>					koagulase-neg. Staph.					
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt	
Penicillin G	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	83,3	100,0	81,8	90,0	88,2	95,3	93,7	84,6	86,4	90,5
	p	0,543	0,593	0,422	1,000	-	0,045	0,380	0,035	0,231	-
Oxacillin	N	5	8	22	27	62	98	68	72	49	287
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,8	60,2	54,4	36,1	51,0	51,2
	p	1,000	1,000	0,041	0,250	-	0,034	0,580	0,004	1,000	-
Ampicillin	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	83,3	100,0	81,8	90,0	88,2	95,3	92,4	83,5	84,7	89,6
	p	0,543	0,593	0,422	1,000	-	0,021	0,406	0,042	0,237	-
Piperacillin	N	2	1	8	10	21	28	23	24	16	91
	R(%)	100,0	100,0	50,0	100,0	81,0	96,4	87,0	87,5	68,8	86,8
	p	1,000	1,000	0,012	0,090	-	0,096	1,000	1,000	0,033	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	58,9	51,9	29,7	49,2	47,6
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,005	0,440	<0,001	0,886	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	4	9	15	20	48	79	56	67	42	244
	R(%)	0,0	0,0	20,0	0,0	6,3	53,2	44,6	22,4	54,8	43,0
	p	1,000	1,000	0,026	0,255	-	0,038	0,878	<0,001	0,123	-
Cefazolin	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	58,9	50,6	29,7	50,8	47,6
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,005	0,607	<0,001	0,667	-
Cefuroxim	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	58,9	51,9	30,8	49,2	47,9
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,007	0,442	<0,001	0,886	-
Ceftriaxon	N	6	10	22	30	68	106	79	91	58	334
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	65,1	57,0	34,1	51,7	52,4
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,002	0,369	<0,001	1,000	-
Cefotaxim	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	58,9	51,9	29,7	49,2	47,6
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,005	0,440	<0,001	0,886	-
Ceftazidim	N	6	10	22	30	68	107	79	90	59	335
	R(%)	0,0	10,0	13,6	0,0	5,9	65,4	59,5	37,8	55,9	54,9
	p	1,000	0,479	0,096	0,124	-	0,010	0,368	<0,001	0,886	-
Cefepim	N	2	6	7	17	32	40	39	39	29	147
	R(%)	0,0	0,0	28,6	0,0	6,3	57,5	43,6	20,5	51,7	42,9
	p	1,000	1,000	0,042	0,212	-	0,039	1,000	0,001	0,302	-
Imipenem	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	13,6	0,0	4,4	57,9	51,9	31,9	49,2	47,9
	p	1,000	1,000	0,031	0,249	-	0,014	0,442	<0,001	0,886	-
Meropenem	N	6	10	20	23	59	90	70	75	48	283
	R(%)	0,0	0,0	15,0	0,0	5,1	54,4	47,1	25,3	47,9	43,8
	p	1,000	1,000	0,035	0,274	-	0,015	0,579	<0,001	0,529	-
Vancomycin	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,3	0,0	1,7	0,9
	p	-	-	-	-	-	1,000	0,554	0,566	0,441	-
Fosfomycin	N	6	10	22	30	68	107	79	91	59	336
	R(%)	0,0	0,0	9,1	6,7	5,9	43,0	48,1	47,3	49,2	46,4
	p	1,000	1,000	0,590	1,000	-	0,413	0,797	0,902	0,668	-

**Fortsetzung Tabelle 29: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>					koagulase-neg. Staph.				
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE				
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt
<b>Gentamicin</b>	N 6 R(%) 0,0 p 1,000	10 10,0 0,560	22 13,6 0,319	30 3,3 0,374	<b>68</b> <b>7,4</b> -	106 61,3 <0,001	79 49,4 0,608	91 27,5 <0,001	58 46,6 1,000	<b>334</b> <b>46,7</b> -
<b>Tobramycin</b>	N 5 R(%) 0,0 p 1,000	4 0,0 1,000	16 12,5 0,116	21 0,0 0,493	<b>46</b> <b>4,3</b> -	77 54,5 0,154	47 48,9 0,870	55 34,5 <b>0,028</b>	35 51,4 0,712	<b>214</b> <b>47,7</b> -
<b>Amikacin</b>	N 6 R(%) 0,0 p 1,000	10 0,0 1,000	22 13,6 <b>0,031</b>	30 0,0 0,249	<b>68</b> <b>4,4</b> -	107 33,6 0,153	79 27,8 1,000	91 17,6 <b>0,009</b>	59 35,6 0,202	<b>336</b> <b>28,3</b> -
<b>Tetracyclin</b>	N 6 R(%) 0,0 p 1,000	10 30,0 <b>0,020</b>	22 9,1 0,656	30 0,0 0,062	<b>68</b> <b>7,4</b> -	107 14,0 0,283	79 27,8 <b>0,010</b>	91 12,1 0,146	59 18,6 0,851	<b>336</b> <b>17,6</b> -
<b>Linezolid</b>	N 5 R(%) 0,0 p -	10 0,0 -	17 0,0 -	21 0,0 -	<b>53</b> <b>0,0</b> -	81 3,7 0,180	63 1,6 1,000	68 1,5 1,000	46 0,0 0,589	<b>258</b> <b>1,9</b> -
<b>Clindamycin</b>	N 6 R(%) 0,0 p 0,588	10 20,0 1,000	22 27,3 0,327	29 17,2 0,764	<b>67</b> <b>19,4</b> -	106 52,8 0,481	79 64,6 <b>0,003</b>	91 37,4 <b>0,007</b>	58 43,1 0,313	<b>334</b> <b>49,7</b> -
<b>Erythromycin</b>	N 5 R(%) 20,0 p 1,000	5 0,0 0,307	18 27,8 1,000	24 33,3 0,366	<b>52</b> <b>26,9</b> -	83 78,3 0,132	54 87,0 <b>0,006</b>	64 53,1 <0,001	40 67,5 0,565	<b>241</b> <b>71,8</b> -
<b>Azithromycin</b>	N 1 R(%) 0,0 p 0,438	5 60,0 1,000	4 75,0 0,585	6 50,0 1,000	<b>16</b> <b>56,3</b> -	24 83,3 0,291	25 84,0 0,286	27 63,0 0,122	18 66,7 0,386	<b>94</b> <b>74,5</b> -
<b>Fusidinsäure</b>	N 6 R(%) 0,0 p 1,000	10 10,0 0,274	22 0,0 1,000	30 3,3 1,000	<b>68</b> <b>2,9</b> -	107 7,5 <b>0,038</b>	79 17,7 0,183	91 14,3 0,717	59 15,3 0,670	<b>336</b> <b>13,1</b> -
<b>Rifampicin</b>	N 6 R(%) 0,0 p -	10 0,0 -	22 0,0 -	30 0,0 -	<b>68</b> <b>0,0</b> -	107 2,8 1,000	79 2,5 1,000	91 1,1 0,300	59 8,5 <b>0,028</b>	<b>336</b> <b>3,3</b> -

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.4.4 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten

In Tabelle 30 ist die Resistenzlage der Staphylokokken für die einzelnen Begleiterkrankungen der Patienten angegeben. Während sich bei *S. aureus* keine signifikanten Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den verschiedenen Begleiterkrankungen zeigten, fiel bei koagulase-neg. Staphylokokken ein Einfluss der Begleiterkrankung auf die Resistenzlage auf. So war die Resistenzlage bei Patienten mit einer infektiologischen Begleiterkrankung bei allen Antibiotika mit Ausnahme von Vancomycin, Linezolid, Fusidinsäure und Rifampicin signifikant niedriger als

bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen. Eine signifikant höhere Resistenz zeigte sich bei Patienten mit soliden Tumoren gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Amikacin und Fusidinsäure, sowie bei Patienten mit hämatologischen Tumoren gegenüber Cefepim. Ebenfalls signifikant erhöht war die Resistenz bei chirurgischen Patienten gegenüber Fosfomycin und Gentamicin. In der Patientengruppe mit neonatologischen Begleiterkrankungen zeigten sich signifikant erhöhte Resistenzwerte bei allen Betalaktam-Antibiotika (außer Piperacillin, Cefepim und Carbapeneme) sowie bei Gentamicin. Gegenüber Fusidinsäure war die Resistenz in dieser Patientengruppe jedoch signifikant niedriger. Koagulase-neg. Staphylokokken, die bei Patienten aus der Gruppe der sonstigen Begleiterkrankungen auftraten, zeigten signifikant höhere Resistenzraten gegenüber Tetracyclin. Bei Patienten, die keine Begleiterkrankung hatten, fiel bei dem Erreger eine signifikant niedrigere Resistenz gegenüber Tobramycin auf.

**Tabelle 30: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>									koagulase-neg. Staph.								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt
Penicillin G	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	R(%)	84,2	100,0	100,0	-	100,0	88,9	91,7	72,7	88,2	83,0	92,9	90,6	100,0	94,7	97,4	92,2	85,7	90,5
	p	0,677	1,000	0,587	-	0,587	1,000	1,000	0,113	-	0,004	1,000	1,000	1,000	1,000	0,015	0,813	0,436	-
Oxacillin	N	15	3	7	0	7	9	11	10	62	76	13	29	7	16	71	55	20	287
	R(%)	6,7	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	10,0	4,8	34,2	69,2	55,2	71,4	50,0	62,0	50,9	55,0	51,2
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,306	1,000	1,000	0,416	-	0,001	0,258	0,699	0,448	1,000	0,041	1,000	0,818	-
Ampicillin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	R(%)	84,2	100,0	100,0	-	100,0	88,9	91,7	72,7	88,2	81,0	92,9	87,5	100,0	89,5	97,4	93,8	85,7	89,6
	p	0,677	1,000	0,587	-	0,587	1,000	1,000	0,113	-	0,001	1,000	0,759	0,606	1,000	0,010	0,264	0,469	-
Piperacillin	N	3	2	3	0	2	1	4	6	21	23	5	8	0	8	13	19	15	91
	R(%)	66,7	100,0	100,0	-	50,0	100,0	75,0	83,3	81,0	65,2	100,0	87,5	-	100,0	100,0	94,7	86,7	86,8
	p	0,489	1,000	1,000	-	0,352	1,000	1,000	1,000	-	0,001	1,000	1,000	-	0,591	0,203	0,448	1,000	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	4,4	29,0	71,4	56,3	55,6	47,4	58,4	51,6	52,4	47,6
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<0,001	0,099	0,354	0,741	1,000	0,037	0,491	0,660	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	16	1	4	0	6	8	8	5	48	77	9	23	9	11	64	45	6	244
	R(%)	6,3	0,0	0,0	-	16,7	0,0	0,0	20,0	6,3	26,0	77,8	52,2	55,6	27,3	54,7	48,9	16,7	43,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,336	1,000	1,000	0,286	-	<0,001	0,041	0,382	0,505	0,360	0,039	0,408	0,240	-
Cefazolin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	4,4	28,0	71,4	59,4	55,6	47,4	58,4	51,6	52,4	47,6
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<0,001	0,099	0,194	0,741	1,000	0,037	0,491	0,660	-
Cefuroxim	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	9	19	77	64	21	336
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	4,4	30,0	71,4	56,3	55,6	47,4	58,4	51,6	52,4	47,9
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<0,001	0,100	0,356	0,742	1,000	0,038	0,579	0,822	-
Ceftriaxon	N	19	3	7	0	7	9	12	11	68	100	14	32	8	19	76	64	21	334
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	4,4	32,0	71,4	59,4	50,0	52,6	63,2	62,5	57,1	52,4
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<0,001	0,177	0,460	1,000	1,000	0,037	0,094	0,822	-

Fortsetzung Tabelle 30: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten

ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>									koagulase-neg. Staph.									
	BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG									
	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	
Cefotaxim	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	<b>4,4</b>	29,0	71,4	56,3	55,6	47,4	58,4	51,6	52,4	<b>47,6</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<b>&lt;0,001</b>	0,099	0,354	0,741	1,000	<b>0,037</b>	0,491	0,660	-
Ceftazidim	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	63	21	<b>335</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	11,1	0,0	9,1	<b>5,9</b>	38,0	71,4	59,4	66,7	52,6	66,2	61,9	52,4	<b>54,9</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,359	0,441	1,000	0,515	-	<b>&lt;0,001</b>	0,275	0,709	0,521	1,000	<b>0,027</b>	0,261	0,825	-
Cefepim	N	12	0	3	0	3	5	5	4	<b>32</b>	58	3	16	3	6	32	27	2	<b>147</b>
	R(%)	0,0	-	0,0	-	33,3	0,0	0,0	25,0	<b>6,3</b>	22,4	100,0	68,8	33,3	33,3	56,3	51,9	50,0	<b>42,9</b>
	p	0,516	-	1,000	-	0,181	1,000	1,000	0,238	-	<b>&lt;0,001</b>	0,077	<b>0,033</b>	1,000	0,701	0,106	0,390	1,000	-
Imipenem	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	<b>4,4</b>	30,0	71,4	56,3	66,7	47,4	57,1	51,6	52,4	<b>47,9</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<b>&lt;0,001</b>	0,100	0,356	0,320	1,000	0,070	0,579	0,822	-
Meropenem	N	17	1	5	0	7	9	12	8	<b>59</b>	88	11	25	8	13	65	58	15	<b>283</b>
	R(%)	5,9	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	12,5	<b>5,1</b>	25,0	81,8	52,0	50,0	38,5	50,8	51,7	53,3	<b>43,8</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,320	1,000	1,000	0,359	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>	0,406	0,733	0,780	0,204	0,184	0,594	-
Vancomycin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	3,1	0,0	0,0	1,3	1,6	0,0	<b>0,9</b>
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,557	1,000	0,260	1,000	1,000	0,543	0,471	1,000	-
Fosfomycin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	0,0	0,0	8,3	18,2	<b>5,9</b>	37,0	64,3	59,4	44,4	78,9	48,1	42,2	38,1	<b>46,4</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,549	0,120	-	<b>0,031</b>	0,184	0,138	1,000	<b>0,004</b>	0,795	0,488	0,502	-
Gentamicin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	8	19	76	64	21	<b>334</b>
	R(%)	10,5	0,0	0,0	-	28,6	0,0	0,0	9,1	<b>7,4</b>	20,0	71,4	62,5	37,5	78,9	64,5	50,0	33,3	<b>46,7</b>
	p	0,614	1,000	1,000	-	0,079	1,000	0,577	1,000	-	<b>&lt;0,001</b>	0,097	0,065	0,728	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	0,580	0,260	-
Tobramycin	N	12	3	5	0	4	5	10	7	<b>46</b>	51	12	19	7	15	50	40	20	<b>214</b>
	R(%)	8,3	0,0	0,0	-	25,0	0,0	0,0	0,0	<b>4,3</b>	25,5	58,3	52,6	85,7	60,0	56,0	60,0	25,0	<b>47,7</b>
	p	0,458	1,000	1,000	-	0,168	1,000	1,000	1,000	-	<b>&lt;0,001</b>	0,557	0,811	0,056	0,423	0,198	0,113	<b>0,036</b>	-

Fortsetzung Tabelle 30: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten																			
ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>									koagulase-neg. Staph.									
	BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG									
	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	
Amikacin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	0,0	0,0	9,1	<b>4,4</b>	14,0	57,1	31,3	44,4	42,1	36,4	32,8	9,5	<b>28,3</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,282	1,000	1,000	0,416	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,028</b>	0,684	0,278	0,191	0,084	0,360	0,076	-
Tetracyclin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	5,3	0,0	0,0	-	14,3	22,2	8,3	0,0	<b>7,4</b>	11,0	21,4	25,0	33,3	10,5	13,0	31,3	9,5	<b>17,6</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,429	0,127	1,000	0,583	-	<b>0,042</b>	0,719	0,231	0,197	0,546	0,306	<b>0,003</b>	0,551	-
Linezolid	N	16	1	4	0	7	9	9	7	<b>53</b>	82	9	24	9	12	63	51	8	<b>258</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,2	5,9	0,0	<b>1,9</b>
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,182	1,000	1,000	1,000	1,000	0,598	0,054	1,000	-
Clindamycin	N	18	3	7	0	7	9	12	11	<b>67</b>	100	14	32	8	19	76	64	21	<b>334</b>
	R(%)	33,3	0,0	14,3	-	42,9	11,1	8,3	9,1	<b>19,4</b>	40,0	57,1	50,0	62,5	68,4	56,6	51,6	38,1	<b>49,7</b>
	p	0,094	1,000	1,000	-	0,127	0,677	0,435	0,677	-	<b>0,023</b>	0,598	1,000	0,501	0,103	0,193	0,782	0,368	-
Erythromycin	N	13	3	6	0	6	6	11	7	<b>52</b>	64	12	21	7	15	56	46	20	<b>241</b>
	R(%)	15,4	66,7	33,3	-	50,0	16,7	18,2	28,6	<b>26,9</b>	57,8	83,3	66,7	71,4	93,3	78,6	73,9	75,0	<b>71,8</b>
	p	0,472	0,173	0,655	-	0,325	1,000	0,705	1,000	-	<b>0,006</b>	0,518	0,615	1,000	0,074	0,237	0,856	1,000	-
Azithromycin	N	6	0	1	0	1	3	1	4	<b>16</b>	35	2	11	2	4	21	18	1	<b>94</b>
	R(%)	66,7	-	0,0	-	100,0	33,3	0,0	75,0	<b>56,3</b>	57,1	100,0	81,8	100,0	75,0	85,7	83,3	100,0	<b>74,5</b>
	p	0,633	-	0,438	-	1,000	0,550	0,438	0,585	-	<b>0,006</b>	1,000	0,723	1,000	1,000	0,258	0,548	1,000	-
Fusidinsäure	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	10,5	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>2,9</b>	16,0	35,7	12,5	33,3	26,3	3,9	6,3	19,0	<b>13,1</b>
	p	0,075	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	0,296	<b>0,025</b>	1,000	0,100	0,087	<b>0,006</b>	0,097	0,499	-
Rifampicin	N	19	3	7	0	7	9	12	11	<b>68</b>	100	14	32	9	19	77	64	21	<b>336</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	3,0	14,3	6,3	0,0	10,5	1,3	0,0	4,8	<b>3,3</b>
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000	0,072	0,282	1,000	0,123	0,467	0,133	0,514	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.4.5 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen

In Tabelle 31 ist die Resistenzlage der Staphylokokken für die einzelnen Zeiträume aufgeführt, in denen die Sepsis auftrat. Dabei fallen vereinzelt signifikante Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Zeiträumen auf. So zeigte sich bei *S. aureus* im Zeitraum 2000-2002 mit einer Resistenzrate von 94,4% gegenüber Piperacillin eine deutlich höhere Resistenz als im Zeitraum 2003-2005 mit einer Resistenzrate von 0,0%. Gegenüber Clindamycin war im ersten Zeitraum hingegen die Resistenz signifikant geringer als in den anderen Jahren. Bei koagulase-neg. Staphylokokken zeigte sich im Zeitraum 2006-2008 gegenüber Ceftriaxon und Ceftazidim eine niedrigere Resistenzlage als in den Jahren zuvor, gegenüber Amikacin war die Resistenz im Zeitraum 2000-2002 signifikant niedriger als in den folgenden Jahren.

Tabelle 31: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen									
ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>				koagulase-neg. Staph.			
		ZEITRAUM				ZEITRAUM			
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt
Penicillin G	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	95,5	86,7	81,3	<b>88,2</b>	89,0	91,0	91,7	<b>90,5</b>
	p	0,260	0,724	0,380	-	0,560	0,850	0,837	-
Oxacillin	N	22	30	10	<b>62</b>	118	122	47	<b>287</b>
	R(%)	4,5	3,3	10,0	<b>4,8</b>	54,2	47,5	53,2	<b>51,2</b>
	p	1,000	1,000	0,416	-	0,404	0,339	0,873	-
Ampicillin	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	95,5	86,7	81,3	<b>88,2</b>	86,4	91,0	91,7	<b>89,6</b>
	p	0,260	0,724	0,380	-	0,191	0,582	0,554	-
Piperacillin	N	18	3	0	<b>21</b>	90	1	0	<b>91</b>
	R(%)	94,4	0,0	-	<b>81,0</b>	87,8	0,0	-	<b>86,8</b>
	p	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	-	-	0,132	0,132	-	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	4,5	3,3	6,3	<b>4,4</b>	55,1	46,7	39,6	<b>47,6</b>
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,052	0,821	0,070	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	4	28	16	<b>48</b>	28	120	96	<b>244</b>
	R(%)	25,0	3,6	6,3	<b>6,3</b>	35,7	47,5	39,6	<b>43,0</b>
	p	0,234	0,563	1,000	-	0,427	0,196	0,428	-
Cefazolin	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	4,5	3,3	6,3	<b>4,4</b>	55,1	46,7	39,6	<b>47,6</b>
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,052	0,821	0,070	-
Cefuroxim	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	4,5	3,3	6,3	<b>4,4</b>	55,1	46,7	40,6	<b>47,9</b>
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,067	0,820	0,116	-
Ceftriaxon	N	22	30	16	<b>68</b>	118	120	96	<b>334</b>
	R(%)	4,5	3,3	6,3	<b>4,4</b>	56,8	57,5	40,6	<b>52,4</b>
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,253	0,172	<b>0,008</b>	-
Cefotaxim	N	22	30	16	<b>68</b>	118	122	96	<b>336</b>
	R(%)	4,5	3,3	6,3	<b>4,4</b>	54,2	47,5	39,6	<b>47,6</b>
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,086	1,000	0,070	-
Ceftazidim	N	22	30	16	<b>68</b>	118	121	96	<b>335</b>
	R(%)	4,5	6,7	6,3	<b>5,9</b>	60,2	58,7	43,8	<b>54,9</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,169	0,306	<b>0,011</b>	-

**Fortsetzung Tabelle 31: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. aureus</i>				koagulase-neg. Staph.				
	ZEITRAUM				ZEITRAUM				
	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	
Cefepim	N	0	16	16	32	0	51	96	147
	R(%)	-	6,3	6,3	6,3	-	49,0	39,6	42,9
	p	-	1,000	1,000	-	-	0,297	0,297	-
Imipenem	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	4,5	3,3	6,3	4,4	55,1	47,5	39,6	47,9
	p	1,000	1,000	0,559	-	0,067	1,000	0,055	-
Meropenem	N	13	30	16	59	68	119	96	283
	R(%)	7,7	3,3	6,3	5,1	44,1	47,1	39,6	43,8
	p	0,533	0,612	1,000	-	1,000	0,396	0,315	-
Vancomycin	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	1,6	0,0	0,9
	p	-	-	-	-	1,000	0,299	0,561	-
Fosfomycin	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	0,0	6,7	12,5	5,9	43,2	45,9	51,0	46,4
	p	0,296	1,000	0,233	-	0,423	0,910	0,333	-
Gentamicin	N	22	30	16	68	118	120	96	334
	R(%)	9,1	6,7	6,3	7,4	50,8	47,5	40,6	46,7
	p	0,656	1,000	1,000	-	0,302	0,909	0,183	-
Tobramycin	N	22	24	0	46	118	96	0	214
	R(%)	4,5	4,2	-	4,3	49,2	45,8	-	47,7
	p	1,000	1,000	-	-	0,681	0,681	-	-
Amikacin	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	4,5	3,3	6,3	4,4	21,2	34,4	29,2	28,3
	p	1,000	1,000	0,559	-	<b>0,042</b>	0,077	0,893	-
Tetracyclin	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	4,5	6,7	12,5	7,4	15,3	18,0	19,8	17,6
	p	1,000	1,000	0,584	-	0,455	0,882	0,527	-
Linezolid	N	7	30	16	53	42	121	95	258
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8	2,5	0,0	1,9
	p	-	-	-	-	0,187	0,668	0,161	-
Clindamycin	N	22	29	16	67	118	120	96	334
	R(%)	4,5	20,7	37,5	19,4	46,6	50,0	53,1	49,7
	p	<b>0,047</b>	1,000	0,065	-	0,425	1,000	0,469	-
Erythromycin	N	22	30	0	52	118	122	1	241
	R(%)	13,6	36,7	-	26,9	74,6	69,7	0,0	71,8
	p	0,112	0,112	-	-	0,391	0,478	0,282	-
Azithromycin	N	0	0	16	16	0	0	94	94
	R(%)	-	-	56,3	56,3	-	-	74,5	74,5
Fusidinsäure	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	0,0	3,3	6,3	2,9	17,8	11,5	9,4	13,1
	p	1,000	1,000	0,418	-	0,065	0,615	0,282	-
Rifampicin	N	22	30	16	68	118	122	96	336
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	3,3	4,2	3,3
	p	-	-	-	-	0,753	1,000	0,517	-

N: Anzahl der Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.4.6 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

In Tabelle 32 ist die Resistenzlage der Staphylokokken für nosokomial und ambulant erworbene Sepsen gesondert aufgeführt. Während sich bei *S. aureus* keine signifikanten Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den verschiedenen Infektionsorten zeigten, fiel bei koagulase-negativen Staphylokokken eine signifikant höhere Resistenz gegenüber allen Betalaktam-Antibiotika, Aminoglykosiden sowie Clindamycin und Erythromycin bei nosokomial erworbenen Sepsen auf.

**Tabelle 32: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Penicillin G	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	91,2	82,8	87,3	96,9	80,0	90,5
	p	0,453		-	<0,001		-
Oxacillin	N	31	26	57	167	90	257
	R(%)	9,7	0,0	5,3	61,7	33,3	51,8
	p	0,242		-	<0,001		-
Ampicillin	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	91,2	82,8	87,3	96,9	78,3	89,9
	p	0,453		-	<0,001		-
Piperacillin	N	9	9	18	51	26	77
	R(%)	77,8	77,8	77,8	94,1	69,2	85,7
	p	1,000		-	0,006		-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	8,8	0,0	4,8	59,7	27,8	47,7
	p	0,243		-	<0,001		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	26	20	46	139	89	228
	R(%)	11,5	0,0	6,5	56,8	24,7	44,3
	p	0,246		-	<0,001		-
Cefazolin	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	8,8	0,0	4,8	59,7	27,8	47,7
	p	0,243		-	<0,001		-
Cefuroxim	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	8,8	0,0	4,8	60,2	27,8	48,0
	p	0,243		-	<0,001		-
Ceftriaxon	N	34	29	63	189	115	304
	R(%)	8,8	0,0	4,8	67,2	28,7	52,6
	p	0,243		-	<0,001		-
Cefotaxim	N	34	29	63	191	115	306
	R(%)	8,8	0,0	4,8	59,7	27,8	47,7
	p	0,243		-	<0,001		-
Ceftazidim	N	34	29	63	190	115	305
	R(%)	11,8	0,0	6,3	66,8	35,7	55,1
	p	0,118		-	<0,001		-
Cefepim	N	19	12	31	81	63	144
	R(%)	10,5	0,0	6,5	58,0	23,8	43,1
	p	0,510		-	<0,001		-

**Fortsetzung Tabelle 32: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Imipenem	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	8,8	0,0	<b>4,8</b>	59,7	28,7	<b>48,0</b>
	p	0,243		-	<b>&lt;0,001</b>		-
Meropenem	N	32	24	<b>56</b>	158	102	<b>260</b>
	R(%)	9,4	0,0	<b>5,4</b>	57,6	24,5	<b>44,6</b>
	p	0,252		-	<b>&lt;0,001</b>		-
Vancomycin	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	1,6	0,0	<b>1,0</b>
	p	-		-	0,294		-
Fosfomycin	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	5,9	3,4	<b>4,8</b>	50,3	40,0	<b>46,4</b>
	p	1,000		-	0,098		-
Gentamicin	N	34	29	<b>63</b>	189	115	<b>304</b>
	R(%)	11,8	3,4	<b>7,9</b>	64,0	21,7	<b>48,0</b>
	p	0,363		-	<b>&lt;0,001</b>		-
Tobramycin	N	20	21	<b>41</b>	124	60	<b>184</b>
	R(%)	10,0	0,0	<b>4,9</b>	62,9	23,3	<b>50,0</b>
	p	0,232		-	<b>&lt;0,001</b>		-
Amikacin	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	8,8	0,0	<b>4,8</b>	37,2	16,5	<b>29,4</b>
	p	0,243		-	<b>&lt;0,001</b>		-
Tetracyclin	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	14,7	0,0	<b>7,9</b>	17,3	18,3	<b>17,6</b>
	p	0,056		-	0,877		-
Linezolid	N	28	22	<b>50</b>	144	97	<b>241</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	2,8	1,0	<b>2,1</b>
	p	-		-	0,651		-
Clindamycin	N	34	28	<b>62</b>	189	115	<b>304</b>
	R(%)	26,5	14,3	<b>21,0</b>	56,1	40,9	<b>50,3</b>
	p	0,350		-	<b>0,013</b>		-
Erythromycin	N	24	23	<b>47</b>	140	71	<b>211</b>
	R(%)	37,5	17,4	<b>27,7</b>	79,3	59,2	<b>72,5</b>
	p	0,193		-	<b>0,003</b>		-
Azithromycin	N	10	6	<b>16</b>	51	43	<b>94</b>
	R(%)	60,0	50,0	<b>56,3</b>	82,4	65,1	<b>74,5</b>
	p	1,000		-	0,063		-
Fusidinsäure	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	5,9	0,0	<b>3,2</b>	13,6	13,0	<b>13,4</b>
	p	0,495		-	1,000		-
Rifampicin	N	34	29	<b>63</b>	191	115	<b>306</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	3,7	2,6	<b>3,3</b>
	p	-		-	0,748		-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Infektionsorts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.4.7 Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

In Tabelle 33 ist die Resistenzlage der Staphylokokken getrennt dargestellt für Blutkulturen aus einem ZVK und aus einer anderen Entnahmestelle. Bei *S. aureus* war demnach die Resistenz gegenüber Erythromycin bei Blutkulturen aus einem ZVK signifikant höher als bei Blutkulturen, welche nicht aus einem ZVK stammten.

Bei koagulase-neg. Staphylokokken zeigte sich ebenfalls eine höhere Resistenz bei Blutkulturen aus einem ZVK gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, den Cephalosporinen und Carbapenemen, sowie gegenüber Gentamicin, Amikacin und Fusidinsäure.

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.		
		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR		
		kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt
<b>Penicillin G</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	77,8	100,0	<b>82,9</b>	91,4	90,7	<b>91,2</b>
	p	0,299		-	1,000		-
<b>Oxacillin</b>	N	22	8	<b>30</b>	102	45	<b>147</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	50,0	62,2	<b>53,7</b>
	p	-		-	0,210		-
<b>Ampicillin</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	77,8	100,0	<b>82,9</b>	92,1	90,7	<b>91,8</b>
	p	0,299		-	0,774		-
<b>Piperacillin</b>	N	5	3	<b>8</b>	17	14	<b>31</b>
	R(%)	60,0	33,3	<b>50,0</b>	88,2	85,7	<b>87,1</b>
	p	1,000		-	1,000		-
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	40,0	64,8	<b>46,9</b>
	p	-		-	<b>0,002</b>		-
<b>Piperacillin/ Tazobactam</b>	N	22	6	<b>28</b>	123	39	<b>162</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	37,4	66,7	<b>44,4</b>
	p	-		-	<b>0,002</b>		-
<b>Cefazolin</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	40,0	64,8	<b>46,9</b>
	p	-		-	<b>0,002</b>		-
<b>Cefuroxim</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	40,7	64,8	<b>47,4</b>
	p	-		-	<b>0,004</b>		-
<b>Ceftriaxon</b>	N	27	8	<b>35</b>	139	54	<b>193</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	46,8	64,8	<b>51,8</b>
	p	-		-	<b>0,026</b>		-
<b>Cefotaxim</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	40,7	64,8	<b>47,4</b>
	p	-		-	<b>0,004</b>		-
<b>Ceftazidim</b>	N	27	8	<b>35</b>	140	54	<b>194</b>
	R(%)	3,7	0,0	<b>2,9</b>	48,6	66,7	<b>53,6</b>
	p	1,000		-	<b>0,025</b>		-

**Fortsetzung Tabelle 33: Resistenzlage der Staphylokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. aureus</i>			koagulase-neg. Staph.		
		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR		
		kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt
Cefepim	N	19	2	21	95	26	121
	R(%)	0,0	0,0	0,0	33,7	69,2	41,3
	p			-	0,002		-
Imipenem	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	0,0	0,0	0,0	40,0	64,8	46,9
	p			-	0,002		-
Meropenem	N	26	7	33	129	48	177
	R(%)	0,0	0,0	0,0	37,2	66,7	45,2
	p			-	0,001		-
Vancomycin	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,7	1,9	1,0
	p			-	0,480		-
Fosfomycin	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	0,0	0,0	0,0	48,6	61,1	52,1
	p			-	0,149		-
Gentamicin	N	27	8	35	139	54	193
	R(%)	3,7	12,5	5,7	36,7	77,8	48,2
	p	0,410		-	<0,001		-
Tobramycin	N	13	6	19	51	32	83
	R(%)	0,0	16,7	5,3	47,1	59,4	51,8
	p	0,316		-	0,367		-
Amikacin	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	0,0	0,0	0,0	23,6	55,6	32,5
	p			-	<0,001		-
Tetracyclin	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	7,4	12,5	8,6	17,1	29,6	20,6
	p	0,553		-	0,074		-
Linezolid	N	23	7	30	124	41	165
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,8	2,4	1,2
	p			-	0,436		-
Clindamycin	N	26	8	34	139	54	193
	R(%)	19,2	12,5	17,6	51,8	63,0	54,9
	p	1,000		-	0,198		-
Erythromycin	N	16	7	23	67	34	101
	R(%)	12,5	57,1	26,1	70,1	82,4	74,3
	p	0,045		-	0,232		-
Azithromycin	N	11	1	12	72	20	92
	R(%)	63,6	0,0	58,3	70,8	90,0	75,0
	p	0,417		-	0,142		-
Fusidinsäure	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	3,7	0,0	2,9	9,3	22,2	12,9
	p	1,000		-	0,029		-
Rifampicin	N	27	8	35	140	54	194
	R(%)	0,0	0,0	0,0	1,4	7,4	3,1
	p			-	0,052		-

N: Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘  
(p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.5 Resistenzlage der Streptokokken

#### 3.5.1 Resistenzlage der Streptokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen

In Tabelle 34 ist die Resistenzlage der insgesamt 97 Streptokokken aufgelistet. Die Resistenzlage der einzelnen Streptokokken-Untergruppen unterschied sich mit der Ausnahme von Tetracyclin nicht signifikant voneinander. Bei Tetracyclin lag die Resistenzlage mit 92,0% bei beta-häm. Streptokokken der Gruppe B deutlich höher als bei *S. pneumoniae* mit 6,3% und der Gruppe der sonstigen Streptokokken mit 15,0%.

**Tabelle 34: Resistenzlage der Streptokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM		Streptokokken			
			<i>S. pneumoniae</i>	beta-häm. Strept. B	sonstige Strept.
<b>Penicillin G</b>	N	95	30	25	40
	R(%)	1,1	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,263	1,000
<b>Ampicillin</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	2,1	0,0	8,0	0,0
	p	-	1,000	0,064	0,510
<b>Piperacillin</b>	N	33	15	10	8
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	1,0	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,258	1,000
<b>Piperacillin/ Tazobactam</b>	N	64	16	16	32
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Cefazolin</b>	N	96	31	25	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Cefuroxim</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Ceftriaxon</b>	N	96	32	24	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Cefotaxim</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	1,0	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,258	1,000
<b>Ceftazidim</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	5,2	0,0	8,0	7,5
	p	-	0,168	0,601	0,401
<b>Cefepim</b>	N	43	10	9	24
	R(%)	2,3	0,0	11,1	0,0
	p	-	1,000	0,209	0,442
<b>Imipenem</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	1,0	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,258	1,000
<b>Meropenem</b>	N	76	20	20	36
	R(%)	2,6	0,0	5,0	2,8
	p	-	1,000	0,460	1,000
<b>Vancomycin</b>	N	97	32	25	40
	R(%)	1,0	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,258	1,000

**Fortsetzung Tabelle 34: Resistenzlage der Streptokokken im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM	Streptokokken				
		<i>S. pneumoniae</i>	beta-häm. Strept. B	sonstige Strept.	
Fosfomycin	N	97	32	25	40
	R(%)	4,1	3,1	4,0	5,0
	p	-	1,000	1,000	1,000
Tetracyclin	N	97	32	25	40
	R(%)	32,0	6,3	92,0	15,0
	p	-	<0,001	<0,001	0,004
Linezolid	N	68	17	18	33
	R(%)	1,5	0,0	5,6	0,0
	p	-	1,000	0,265	1,000
Clindamycin	N	97	32	25	40
	R(%)	14,4	18,8	16,0	10,0
	p	-	0,540	0,751	0,385
Erythromycin	N	72	26	21	25
	R(%)	29,2	34,6	14,3	36,0
	p	-	0,590	0,092	0,418
Azithromycin	N	25	6	4	15
	R(%)	48,0	33,3	25,0	60,0
	p	-	0,645	0,593	0,226
Rifampicin	N	97	32	25	40
	R(%)	1,0	0,0	4,0	0,0
	p	-	1,000	0,258	1,000

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Streptokokken-Untergruppe und dem Mittel aller anderen Streptokokken (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.5.2 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

Betrachtet man die Resistenzrate der Streptokokken getrennt nach dem Geschlecht der Patienten (vgl. Tabelle 35), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme einer höheren Ceftazidim-Resistenz bei Patientinnen im Vergleich zu Patienten in der Gruppe der sonstigen Streptokokken.

Tabelle 35: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern										
ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.		
		GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt
Penicillin G	N	19	11	30	11	14	25	26	14	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	4,0	0,0	0,0	0,0
	p	-	-	-	1,000	-	-	-	-	-
Ampicillin	N	20	12	32	11	14	25	26	14	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3	8,0	0,0	0,0	0,0
	p	-	-	-	0,487	-	-	-	-	-
Piperacillin	N	10	5	15	4	6	10	7	1	8
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	20	12	32	11	14	25	26	14	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	4,0	0,0	0,0	0,0
	p	-	-	-	1,000	-	-	-	-	-

**Fortsetzung Tabelle 35: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.			
	GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT			
	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	
Piperacillin/ Tazobactam	N R(%)	9 0,0	7 0,0	<b>16</b> <b>0,0</b>	7 0,0	9 0,0	<b>16</b> <b>0,0</b>	19 0,0	13 0,0	<b>32</b> <b>0,0</b>
Cefazolin	N R(%)	20 0,0	11 0,0	<b>31</b> <b>0,0</b>	11 0,0	14 0,0	<b>25</b> <b>0,0</b>	26 0,0	14 0,0	<b>40</b> <b>0,0</b>
Cefuroxim	N R(%)	20 0,0	12 0,0	<b>32</b> <b>0,0</b>	11 0,0	14 0,0	<b>25</b> <b>0,0</b>	26 0,0	14 0,0	<b>40</b> <b>0,0</b>
Ceftriaxon	N R(%)	20 0,0	12 0,0	<b>32</b> <b>0,0</b>	11 0,0	13 0,0	<b>24</b> <b>0,0</b>	26 0,0	14 0,0	<b>40</b> <b>0,0</b>
Cefotaxim	N R(%) p	20 0,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>0,0</b> -	11 0,0 1,000	14 7,1 -	<b>25</b> <b>4,0</b> -	26 0,0 -	14 0,0 -	<b>40</b> <b>0,0</b> -
Ceftazidim	N R(%) p	20 0,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>0,0</b> -	11 0,0 0,487	14 14,3 -	<b>25</b> <b>8,0</b> -	26 0,0 0,037	14 21,4 -	<b>40</b> <b>7,5</b> -
Cefepim	N R(%) p	6 0,0 -	4 0,0 -	<b>10</b> <b>0,0</b> -	4 25,0 0,444	5 0,0 -	<b>9</b> <b>11,1</b> -	13 0,0 -	11 0,0 -	<b>24</b> <b>0,0</b> -
Imipenem	N R(%) p	20 0,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>0,0</b> -	11 0,0 1,000	14 7,1 -	<b>25</b> <b>4,0</b> -	26 0,0 -	14 0,0 -	<b>40</b> <b>0,0</b> -
Meropenem	N R(%) p	13 0,0 -	7 0,0 -	<b>20</b> <b>0,0</b> -	9 11,1 0,450	11 0,0 -	<b>20</b> <b>5,0</b> -	22 4,5 1,000	14 0,0 -	<b>36</b> <b>2,8</b> -
Vancomycin	N R(%) p	20 0,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>0,0</b> -	11 0,0 1,000	14 7,1 -	<b>25</b> <b>4,0</b> -	26 0,0 -	14 0,0 -	<b>40</b> <b>0,0</b> -
Fosfomycin	N R(%) p	20 5,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>3,1</b> -	11 0,0 1,000	14 7,1 -	<b>25</b> <b>4,0</b> -	26 7,7 0,533	14 0,0 -	<b>40</b> <b>5,0</b> -
Tetracyclin	N R(%) p	20 5,0 1,000	12 8,3 -	<b>32</b> <b>6,3</b> -	11 100,0 0,487	14 85,7 -	<b>25</b> <b>92,0</b> -	26 15,4 1,000	14 14,3 -	<b>40</b> <b>15,0</b> -
Linezolid	N R(%) p	10 0,0 -	7 0,0 -	<b>17</b> <b>0,0</b> -	8 12,5 0,444	10 0,0 -	<b>18</b> <b>5,6</b> -	20 0,0 -	13 0,0 -	<b>33</b> <b>0,0</b> -
Clindamycin	N R(%) p	20 20,0 1,000	12 16,7 -	<b>32</b> <b>18,8</b> -	11 0,0 0,105	14 28,6 -	<b>25</b> <b>16,0</b> -	26 15,4 0,278	14 0,0 -	<b>40</b> <b>10,0</b> -
Erythromycin	N R(%) p	15 46,7 0,217	11 18,2 -	<b>26</b> <b>34,6</b> -	8 0,0 0,257	13 23,1 -	<b>21</b> <b>14,3</b> -	16 31,3 0,671	9 44,4 -	<b>25</b> <b>36,0</b> -
Azithromycin	N R(%) p	5 40,0 1,000	1 0,0 -	<b>6</b> <b>33,3</b> -	3 0,0 0,250	1 100,0 -	<b>4</b> <b>25,0</b> -	10 60,0 1,000	5 60,0 -	<b>15</b> <b>60,0</b> -
Rifampicin	N R(%) p	20 0,0 -	12 0,0 -	<b>32</b> <b>0,0</b> -	11 9,1 0,440	14 0,0 -	<b>25</b> <b>4,0</b> -	26 0,0 -	14 0,0 -	<b>40</b> <b>0,0</b> -

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Geschlechts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen männlichen und weiblichen Patienten (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### **3.5.3 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

Die Resistenzlage der einzelnen Streptokokkengruppen getrennt nach den Altersgruppen der Patienten ist in Tabelle 36 dargestellt, wobei sich in der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede zeigten.

**Tabelle 36: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>					beta-häm. Strept. B					sonstige Strept.				
		ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE				
		Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt
Penicillin G	N	2	8	16	4	<b>30</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	16,7	0,0	0,0	<b>8,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	0,430	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	N	0	4	9	2	<b>15</b>	4	3	1	2	<b>10</b>	2	1	1	4	<b>8</b>
	R(%)	-	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	16,7	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	0,400	0,240	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	2	5	7	2	<b>16</b>	11	4	1	0	<b>16</b>	3	3	12	14	<b>32</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefazolin	N	2	9	16	4	<b>31</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefuroxim	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Ceftriaxon	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	5	2	2	<b>24</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefotaxim	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	16,7	0,0	0,0	<b>8,0</b>	0,0	0,0	15,4	5,6	<b>7,5</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	0,430	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,242	1,000	-
Cefepim	N	2	3	4	1	<b>10</b>	6	3	0	0	<b>9</b>	2	3	7	12	<b>24</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	16,7	0,0	-	-	<b>11,1</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-

**Fortsetzung Tabelle 36: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. pneumoniae</i>					beta-häm. Strept. B					sonstige Strept.					
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkin./Jugendl.	Gesamt	
<b>Meropenem</b>	N	2	7	9	2	<b>20</b>	13	4	1	2	<b>20</b>	3	4	13	16	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	7,7	0,0	0,0	0,0	<b>5,0</b>	0,0	0,0	7,7	0,0	<b>2,8</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,361	1,000	-
<b>Vancomycin</b>	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	16,7	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	0,400	0,240	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
<b>Fosfomycin</b>	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	6,3	0,0	<b>3,1</b>	6,7	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	20,0	0,0	0,0	5,6	<b>5,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	0,237	1,000	1,000	1,000	-
<b>Tetracyclin</b>	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	20,0	0,0	0,0	<b>6,3</b>	93,3	83,3	100,0	100,0	<b>92,0</b>	0,0	0,0	15,4	22,2	<b>15,0</b>
	p	1,000	0,091	0,484	1,000	-	1,000	0,430	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,381	-
<b>Linezolid</b>	N	2	5	8	2	<b>17</b>	12	4	1	1	<b>18</b>	3	3	13	14	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	8,3	0,0	0,0	0,0	<b>5,6</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
<b>Clindamycin</b>	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	40,0	12,5	0,0	<b>18,8</b>	20,0	16,7	0,0	0,0	<b>16,0</b>	0,0	0,0	7,7	16,7	<b>10,0</b>
	p	1,000	0,060	0,654	0,566	-	0,626	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,310	-
<b>Erythromycin</b>	N	0	8	15	3	<b>26</b>	12	5	2	2	<b>21</b>	4	3	10	8	<b>25</b>
	R(%)	-	37,5	40,0	0,0	<b>34,6</b>	25,0	0,0	0,0	0,0	<b>14,3</b>	0,0	66,7	20,0	62,5	<b>36,0</b>
	p	-	1,000	0,683	0,529	-	0,229	0,549	1,000	1,000	-	0,260	0,530	0,229	0,087	-
<b>Azithromycin</b>	N	2	2	1	1	<b>6</b>	3	1	0	0	<b>4</b>	1	1	3	10	<b>15</b>
	R(%)	0,0	50,0	100,0	0,0	<b>33,3</b>	0,0	100,0	-	-	<b>25,0</b>	0,0	0,0	66,7	70,0	<b>60,0</b>
	p	0,467	1,000	0,333	1,000	-	0,250	0,250	-	-	-	0,400	0,400	1,000	0,329	-
<b>Rifampicin</b>	N	2	10	16	4	<b>32</b>	15	6	2	2	<b>25</b>	5	4	13	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	6,7	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen

### 3.5.4 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten

In Tabelle 37 ist die Resistenzlage der Streptokokken für die Begleiterkrankungen der Patienten gesondert dargestellt. Dabei zeigten sich bei den einzelnen Erregern im Vergleich der Resistenzlage einer Begleiterkrankung mit der Resistenzlage der jeweils anderen Begleiterkrankungen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 37: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>								Gesamt
		BEGLEITERKRANKUNG								
		infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	
Penicillin G	N	12	0	2	0	1	2	2	11	30
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ampicillin	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Piperacillin	N	6	0	2	0	0	0	1	6	15
	R(%)	0,0	-	0,0	-	-	-	0,0	0,0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Piperacillin/ Tazobactam	N	7	0	0	0	1	2	1	5	16
	R(%)	0,0	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefazolin	N	13	0	2	0	1	2	2	11	31
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefuroxim	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceftriaxon	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefotaxim	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceftazidim	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefepim	N	4	0	0	0	1	2	0	3	10
	R(%)	0,0	-	-	-	0,0	0,0	-	0,0	0,0
Imipenem	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Meropenem	N	9	0	0	0	1	2	1	7	20
	R(%)	0,0	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vancomycin	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Fosfomycin	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	7,7	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	3,1
	p	0,406	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	13	0	2	0	1	2	2	12	32
	R(%)	7,7	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	8,3	6,3
	p	1,000	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-
Linezolid	N	8	0	0	0	1	2	1	5	17
	R(%)	0,0	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

**Fortsetzung Tabelle 37: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>								
		BEGLEITERKRANKUNG								
		infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalologisch	sonstige	keine	Gesamt
<b>Clindamycin</b>	N	13	0	2	0	1	2	2	12	<b>32</b>
	R(%)	15,4	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	33,3	<b>18,8</b>
	p	1,000	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,165	-
<b>Erythromycin</b>	N	11	0	2	0	1	0	2	10	<b>26</b>
	R(%)	36,4	-	0,0	-	0,0	-	0,0	50,0	<b>34,6</b>
	p	1,000	-	0,529	-	1,000	-	0,529	0,234	-
<b>Azithromycin</b>	N	2	0	0	0	0	2	0	2	<b>6</b>
	R(%)	50,0	-	-	-	-	0,0	-	50,0	<b>33,3</b>
	p	1,000	-	-	-	-	0,467	-	1,000	-
<b>Rifampicin</b>	N	13	0	2	0	1	2	2	12	<b>32</b>
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>

*N:* Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen

Fortsetzung Tabelle 37: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten																			
ANTIBIOTIKUM		beta-häm. Strept. B									sonstige Strept.								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sons- tige	keine	Ge- samt	infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sons- tige	keine	Ge- samt
Penicillin G	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	0,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,280	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicillin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	50,0	0,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,490	0,157	0,500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	N	2	1	1	0	0	3	2	1	10	2	1	1	0	0	1	0	3	8
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	-	0,0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	50,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	1,000	0,080	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	2	0	0	0	0	4	1	9	16	15	0	9	1	0	4	3	0	32
	R(%)	0,0	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	-	0,0	0,0	-	0,0
Cefazolin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefuroxim	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceftriaxon	N	4	1	1	0	0	7	1	10	24	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefotaxim	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	0,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,280	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	50,0	0,0	8,0	11,8	0,0	10,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	7,5
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,490	0,157	0,500	-	0,565	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Cefepim	N	1	0	0	0	0	1	1	6	9	10	0	9	0	0	3	2	0	24
	R(%)	0,0	-	-	-	-	0,0	0,0	16,7	11,1	0,0	-	0,0	-	-	0,0	0,0	-	0,0
	p	1,000	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	N	4	1	1	0	0	7	2	10	25	17	1	10	1	0	5	3	3	40
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	0,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,280	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 37: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten																			
ANTIBIOTIKUM	beta-häm. Strept. B									sonstige Strept.									
	BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG									
	infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	
Meropenem	N	2	1	1	0	0	5	1	10	<b>20</b>	16	1	10	1	0	4	3	1	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	10,0	<b>5,0</b>	6,3	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	<b>2,8</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	1,000	-	0,444	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Vancomycin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	<b>25</b>	17	1	10	1	0	5	3	3	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	0,0	50,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	1,000	0,080	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfomycin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	<b>25</b>	17	1	10	1	0	5	3	3	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	14,3	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	10,0	0,0	-	20,0	0,0	0,0	<b>5,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,280	1,000	1,000	-	0,499	1,000	0,442	1,000	-	0,237	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	<b>25</b>	17	1	10	1	0	5	3	3	<b>40</b>
	R(%)	100,0	100,0	100,0	-	-	85,7	50,0	100,0	<b>92,0</b>	17,6	0,0	20,0	0,0	-	0,0	0,0	33,3	<b>15,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,490	0,157	0,500	-	1,000	1,000	0,629	1,000	-	1,000	1,000	0,394	-
Linezolid	N	2	0	1	0	0	5	1	9	<b>18</b>	16	0	9	1	0	4	3	0	<b>33</b>
	R(%)	0,0	-	0,0	-	-	0,0	0,0	11,1	<b>5,6</b>	0,0	-	0,0	0,0	-	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>
	p	1,000	-	1,000	-	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clindamycin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	<b>25</b>	17	1	10	1	0	5	3	3	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	28,6	0,0	20,0	<b>16,0</b>	11,8	0,0	10,0	0,0	-	0,0	0,0	33,3	<b>10,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,548	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,277	-
Erythromycin	N	3	1	1	0	0	7	2	7	<b>21</b>	13	1	2	1	0	3	2	3	<b>25</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	-	28,6	0,0	14,3	<b>14,3</b>	38,5	0,0	0,0	0,0	-	0,0	100,0	66,7	<b>36,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	-	0,247	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,520	1,000	-	0,280	0,120	0,530	-
Azithromycin	N	1	0	0	0	0	0	0	3	<b>4</b>	4	0	8	0	0	2	1	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	-	-	-	-	-	-	33,3	<b>25,0</b>	75,0	-	75,0	-	-	0,0	0,0	-	<b>60,0</b>
	p	1,000	-	-	-	-	-	-	1,000	-	0,604	-	0,315	-	-	0,143	0,400	-	-
Rifampicin	N	4	1	1	0	0	7	2	10	<b>25</b>	17	1	10	1	0	5	3	3	<b>40</b>
	R(%)	25,0	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	0,160	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen

### 3.5.5 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen

Die Resistenzlage der Streptokokken getrennt nach den Zeiträumen, in denen die Sepsis auftrat, ist in Tabelle 38 abgebildet, wobei sich mit einer Ausnahme keine signifikanten Auffälligkeiten zeigten. In der Gruppe der sonstigen Streptokokken war demnach die Resistenz gegenüber Clindamycin im Zeitraum 2000-2002 signifikant höher als in den anderen Jahren.

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>				beta-häm. Strept. B				sonstige Strept.			
		ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM			
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt
Penicillin G	N	16	9	5	<b>30</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	0,440	1,000	-	-	-	-	-
Ampicillin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	18,2	0,0	<b>8,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	0,500	0,183	1,000	-	-	-	-	-
Piperacillin	N	15	0	0	<b>15</b>	8	2	0	<b>10</b>	7	1	0	<b>8</b>
	R(%)	0,0	-	-	<b>0,0</b>	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	0,440	1,000	-	-	-	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	1	9	6	<b>16</b>	2	10	4	<b>16</b>	1	13	18	<b>32</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefazolin	N	16	9	6	<b>31</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefuroxim	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Ceftriaxon	N	17	9	6	<b>32</b>	10	10	4	<b>24</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefotaxim	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	0,440	1,000	-	-	-	-	-
Ceftazidim	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	18,2	0,0	<b>8,0</b>	0,0	7,1	11,1	<b>7,5</b>
	p	-	-	-	-	0,500	0,183	1,000	-	1,000	1,000	0,579	-
Cefepim	N	0	4	6	<b>10</b>	0	5	4	<b>9</b>	0	6	18	<b>24</b>
	R(%)	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>	-	20,0	0,0	<b>11,1</b>	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	-	1,000	1,000	-	-	-	-	-
Imipenem	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	0,440	1,000	-	-	-	-	-
Meropenem	N	5	9	6	<b>20</b>	6	10	4	<b>20</b>	5	13	18	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	10,0	0,0	<b>5,0</b>	20,0	0,0	0,0	<b>2,8</b>
	p	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-	0,139	1,000	1,000	-
Vancomycin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	0,440	1,000	-	-	-	-	-
Fosfomycin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	11,1	0,0	<b>3,1</b>	0,0	9,1	0,0	<b>4,0</b>	0,0	7,1	5,6	<b>5,0</b>
	p	0,469	0,281	1,000	-	1,000	0,440	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-

**Fortsetzung Tabelle 38: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. pneumoniae</i>				beta-häm. Strept. B				sonstige Strept.				
	ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM				
	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	
Tetracyclin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	5,9	11,1	0,0	<b>6,3</b>	100,0	81,8	100,0	<b>92,0</b>	25,0	0,0	22,2	<b>15,0</b>
	p	1,000	0,490	1,000	-	0,500	0,183	1,000	-	0,580	0,074	0,381	-
Linezolid	N	2	9	6	<b>17</b>	4	10	4	<b>18</b>	2	13	18	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	10,0	0,0	<b>5,6</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-
Clindamycin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	17,6	22,2	16,7	<b>18,8</b>	0,0	27,3	25,0	<b>16,0</b>	37,5	0,0	5,6	<b>10,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,125	0,288	0,527	-	<b>0,020</b>	0,278	0,613	-
Erythromycin	N	17	9	0	<b>26</b>	10	11	0	<b>21</b>	8	14	3	<b>25</b>
	R(%)	29,4	44,4	-	<b>34,6</b>	0,0	27,3	-	<b>14,3</b>	50,0	21,4	66,7	<b>36,0</b>
	p	0,667	0,667	-	-	0,214	0,214	-	-	0,394	0,115	0,530	-
Azithromycin	N	0	0	6	<b>6</b>	0	0	4	<b>4</b>	0	0	15	<b>15</b>
	R(%)	-	-	33,3	<b>33,3</b>	-	-	25,0	<b>25,0</b>	-	-	60,0	<b>60,0</b>
Rifampicin	N	17	9	6	<b>32</b>	10	11	4	<b>25</b>	8	14	18	<b>40</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	25,0	<b>4,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	-	1,000	1,000	0,160	-	-	-	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.5.6 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

Die Resistenzlage der Streptokokken ist in Tabelle 39 für nosokomial und ambulant erworbene Sepsen getrennt dargestellt. Im Vergleich der Resistenz zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 39: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.			
	INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			
	nosokomial erworben	ambulant erworben	Ge-samt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Ge-samt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Ge-samt	
Penicillin G	N	7	19	<b>26</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Ampicillin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,357			-	-	-
Piperacillin	N	2	10	<b>12</b>	2	3	<b>5</b>	2	3	<b>5</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,357			-	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	5	10	<b>15</b>	4	6	<b>10</b>	15	16	<b>31</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>

**Fortsetzung Tabelle 39: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Cefazolin	N	7	20	<b>27</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefuroxim	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Ceftriaxon	N	7	21	<b>28</b>	4	9	<b>13</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Cefotaxim	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,357			-	-	-
Ceftazidim	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	40,0	0,0	<b>14,3</b>	11,8	5,3	<b>8,3</b>
	p	-	-	-	0,110			0,593		
Cefepim	N	3	7	<b>10</b>	4	5	<b>9</b>	11	13	<b>24</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	25,0	0,0	<b>11,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,444			-	-	-
Imipenem	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,357			-	-	-
Meropenem	N	5	14	<b>19</b>	5	7	<b>12</b>	16	18	<b>34</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>8,3</b>	0,0	5,6	<b>2,9</b>
	p	-	-	-	0,417			1,000		
Vancomycin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,357			-	-	-
Fosfomycin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	4,8	<b>3,6</b>	20,0	0,0	<b>7,1</b>	5,9	5,3	<b>5,6</b>
	p	1,000		-	0,357			1,000		
Tetracyclin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	14,3	4,8	<b>7,1</b>	80,0	100,0	<b>92,9</b>	11,8	21,1	<b>16,7</b>
	p	0,444		-	0,357			0,662		
Linezolid	N	5	11	<b>16</b>	5	6	<b>11</b>	15	17	<b>32</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	20,0	0,0	<b>9,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	0,455			-	-	-
Clindamycin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	14,3	19,0	<b>17,9</b>	0,0	22,2	<b>14,3</b>	5,9	10,5	<b>8,3</b>
	p	1,000		-	0,505			1,000		
Erythromycin	N	4	18	<b>22</b>	4	6	<b>10</b>	12	9	<b>21</b>
	R(%)	25,0	33,3	<b>31,8</b>	0,0	16,7	<b>10,0</b>	33,3	44,4	<b>38,1</b>
	p	1,000		-	1,000			0,673		
Azithromycin	N	3	3	<b>6</b>	1	3	<b>4</b>	5	10	<b>15</b>
	R(%)	0,0	66,7	<b>33,3</b>	0,0	33,3	<b>25,0</b>	20,0	80,0	<b>60,0</b>
	p	0,400		-	1,000			0,089		
Rifampicin	N	7	21	<b>28</b>	5	9	<b>14</b>	17	19	<b>36</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	11,1	<b>7,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	-	-	1,000			-	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Infektionsorts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

### 3.5.7 Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

Die Resistenzlage der Streptokokken getrennt nach der Entnahmestelle der Blutkultur ist in Tabelle 40 angegeben. Im Vergleich der Resistenzlagen zwischen Blutkulturen, die nicht aus einem ZVK stammten, und solchen mit Entnahmestelle aus einem ZVK zeigte sich bei den einzelnen Antibiotika kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 40: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ANTIBIOTIKUM	<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.			
	ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			
	kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt	
Penicillin G	N	6	2	8	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	9,1	0,0	7,7	0,0	0,0	0,0
	p	-		-	1,000		-	-		-
Ampicillin	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	9,1	50,0	15,4	0,0	0,0	0,0
	p	-		-	0,295		-	-		-
Piperacillin	N	0	2	2	2	2	4	2	3	5
	R(%)	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	7,7	0,0	0,0	0,0
	p	-		-	0,154		-	-		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	7	0	7	9	1	10	12	11	23
	R(%)	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefazolin	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefuroxim	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceftriaxon	N	7	2	9	11	1	12	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Cefotaxim	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ceftazidim	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	7,7	7,1	14,3	10,7
	p	-		-	0,154		-	1,000		-
Cefepim	N	7	0	7	4	1	5	11	10	21
	R(%)	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Imipenem	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Meropenem	N	7	0	7	10	2	12	12	14	26
	R(%)	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vancomycin	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	7,7	0,0	0,0	0,0
	p	-		-	0,154		-	-		-
Fosfomycin	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	3,6
	p	-		-	-		-	1,000		-
Tetracyclin	N	7	2	9	11	2	13	14	14	28
	R(%)	0,0	0,0	0,0	90,9	50,0	84,6	21,4	14,3	17,9
	p	-		-	0,295		-	1,000		-

**Fortsetzung Tabelle 40: Resistenzlage der Streptokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ANTIBIOTIKUM		<i>S. pneumoniae</i>			beta-häm. Strept. B			sonstige Strept.		
		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR		
		kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt
Linezolid	N	7	0	<b>7</b>	10	1	<b>11</b>	12	11	<b>23</b>
	R(%)	0,0	-	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000			1,000			0,481		
Clindamycin	N	7	2	<b>9</b>	11	2	<b>13</b>	14	14	<b>28</b>
	R(%)	28,6	0,0	<b>22,2</b>	27,3	0,0	<b>23,1</b>	0,0	14,3	<b>7,1</b>
	p	1,000			1,000			0,481		
Erythromycin	N	2	2	<b>4</b>	7	2	<b>9</b>	8	6	<b>14</b>
	R(%)	50,0	0,0	<b>25,0</b>	28,6	0,0	<b>22,2</b>	50,0	16,7	<b>35,7</b>
	p	1,000			1,000			0,301		
Azithromycin	N	5	0	<b>5</b>	4	0	<b>4</b>	6	8	<b>14</b>
	R(%)	40,0	-	<b>40,0</b>	25,0	-	<b>25,0</b>	50,0	75,0	<b>64,3</b>
	p	-			-			0,580		
Rifampicin	N	7	2	<b>9</b>	11	2	<b>13</b>	14	14	<b>28</b>
	R(%)	0,0	0,0	<b>0,0</b>	9,1	0,0	<b>7,7</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-			1,000			-		

*N:* Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘

### 3.6 Resistenzlage der Enterokokken

#### 3.6.1 Resistenzlage der Enterokokken im Überblick und im Vergleich zwischen *E. faecalis* und *E. faecium*

Die Ergebnisse der Resistenztestung der Enterokokken sind in Tabelle 41 dargestellt. Ein Vergleich der Resistenzdaten von *E. faecalis* und *E. faecium* zeigte deutliche Unterschiede. Während unter *E. faecalis* gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und den Carbapenemen nur Resistenzraten von 0,0-7,7% auftraten, waren alle getesteten *E. faecium* gegenüber diesen Antibiotika resistent.

**Tabelle 41: Resistenzlage der Enterokokken im Überblick und im Vergleich zwischen *E. faecalis* und *E. faecium***

ANTIBIOTIKUM		Enterokokken			
			<i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Ampicillin	N	33	15	13	5
	R(%)	21,2	6,7	7,7	100,0
	p	-	-	0,001	
Piperacillin	N	11	10	0	1
	R(%)	9,1	0,0	-	100,0
	p	-	-	0,001	
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	33	15	13	5
	R(%)	18,2	0,0	7,7	100,0
	p	-	-	0,001	
Piperacillin/ Tazobactam	N	23	6	13	4
	R(%)	17,4	0,0	0,0	100,0
	p	-	-	<0,001	
Imipenem	N	33	15	13	5
	R(%)	18,2	0,0	7,7	100,0
	p	-	-	0,001	
Meropenem	N	28	10	13	5
	R(%)	28,6	20,0	7,7	100,0
	p	-	-	0,001	
Vancomycin	N	33	15	13	5
	R(%)	9,1	6,7	7,7	20,0
	p	-	-	0,490	
Fosfomycin	N	33	15	13	5
	R(%)	18,2	26,7	7,7	20,0
	p	-	-	0,490	
Tetracyclin	N	33	15	13	5
	R(%)	90,9	80,0	100,0	100,0
Linezolid	N	25	8	13	4
	R(%)	4,0	0,0	7,7	0,0
	p	-	-	1,000	

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen *E. faecalis* und *E. faecium* (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.6.2 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

Im Vergleich der Resistenzlage zwischen den Geschlechtern zeigten sich bei Enterokokken keine signifikanten Unterschiede. Die Daten sind in Tabelle 42 dargestellt.

ANTIBIOTIKUM		GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt
<b>Ampicillin</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	13,3	27,8	<b>21,2</b>
	p	0,413		-
<b>Piperacillin</b>	N	6	5	<b>11</b>
	R(%)	16,7	0,0	<b>9,1</b>
	p	1,000		-
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	20,0	16,7	<b>18,2</b>
	p	1,000		-
<b>Piperacillin/ Tazobactam</b>	N	9	14	<b>23</b>
	R(%)	11,1	21,4	<b>17,4</b>
	p	1,000		-
<b>Imipenem</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	20,0	16,7	<b>18,2</b>
	p	1,000		-
<b>Meropenem</b>	N	11	17	<b>28</b>
	R(%)	45,5	17,6	<b>28,6</b>
	p	0,200		-
<b>Vancomycin</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	13,3	5,6	<b>9,1</b>
	p	0,579		-
<b>Fosfomycin</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	13,3	22,2	<b>18,2</b>
	p	0,665		-
<b>Tetracyclin</b>	N	15	18	<b>33</b>
	R(%)	100,0	83,3	<b>90,9</b>
	p	0,233		-
<b>Linezolid</b>	N	9	16	<b>25</b>
	R(%)	11,1	0,0	<b>4,0</b>
	p	0,360		-

*N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Geschlechts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum*  
*R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent*  
*p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen männlichen und weiblichen Patienten*

### 3.6.3 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten

Die Resistenzlage der Enterokokken getrennt nach den Altersgruppen der Patienten ist in Tabelle 43 abgebildet. Im Vergleich zwischen Schulkindern/Jugendlichen und den anderen Altersgruppen zeigte sich bei Ersteren eine signifikant höhere Resistenz in Bezug auf Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem.

**Tabelle 43: Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	ALTERSGRUPPE					
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/ Jugendliche	Gesamt	
Ampicillin	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	0,0	8,3	16,7	100,0	<b>21,2</b>
	p	0,073	0,223	1,000	<b>&lt;0,001</b>	-
Piperacillin	N	5	3	2	1	<b>11</b>
	R(%)	0,0	33,3	0,0	0,0	<b>9,1</b>
	p	1,000	0,273	1,000	1,000	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	0,0	16,7	16,7	60,0	<b>18,2</b>
	p	0,145	1,000	1,000	<b>0,031</b>	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	5	9	5	4	<b>23</b>
	R(%)	0,0	0,0	20,0	75,0	<b>17,4</b>
	p	0,539	0,127	1,000	<b>0,009</b>	-
Imipenem	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	0,0	16,7	16,7	60,0	<b>18,2</b>
	p	0,145	1,000	1,000	<b>0,031</b>	-
Meropenem	N	7	11	5	5	<b>28</b>
	R(%)	28,6	18,2	20,0	60,0	<b>28,6</b>
	p	1,000	0,419	1,000	0,123	-
Vancomycin	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	10,0	8,3	0,0	20,0	<b>9,1</b>
	p	1,000	1,000	1,000	0,400	-
Fosfomycin	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	10,0	25,0	16,7	20,0	<b>18,2</b>
	p	0,640	0,643	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	10	12	6	5	<b>33</b>
	R(%)	80,0	100,0	100,0	80,0	<b>90,9</b>
	p	0,212	0,284	1,000	0,400	-
Linezolid	N	6	10	5	4	<b>25</b>
	R(%)	0,0	10,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>
	p	1,000	0,400	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.6.4 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten

In Tabelle 44 ist die Resistenzlage der Enterokokken getrennt nach den Begleiterkrankungen der Kinder und Jugendlichen aufgeführt. Dabei war die Resistenz gegenüber Ampicillin bei Patienten mit hämatologischen Tumoren und chirurgischen Begleiterkrankungen erhöht, Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen zeigten hingegen eine signifikant niedrigere Resistenz.

**Tabelle 44: Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	BEGLEITERKRANKUNG									
	infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatologisch	sonstige	keine	Gesamt	
Ampicillin	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	100,0	50,0	66,7	0,0	0,0	0,0	<b>21,2</b>
	p	1,000	1,000	<b>0,040</b>	0,384	<b>0,011</b>	<b>0,027</b>	0,555	1,000	-
Piperacillin	N	0	0	1	1	2	4	2	1	<b>11</b>
	R(%)	-	-	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	<b>9,1</b>
	p	-	-	1,000	1,000	0,182	1,000	1,000	1,000	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	50,0	50,0	50,0	7,7	0,0	0,0	<b>18,2</b>
	p	1,000	1,000	0,335	0,335	0,058	0,364	1,000	1,000	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	3	1	1	1	5	9	2	1	<b>23</b>
	R(%)	0,0	0,0	100,0	100,0	40,0	0,0	0,0	0,0	<b>17,4</b>
	p	1,000	1,000	0,174	0,174	0,194	0,127	1,000	1,000	-
Imipenem	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	50,0	50,0	50,0	7,7	0,0	0,0	<b>18,2</b>
	p	1,000	1,000	0,335	0,335	0,058	0,364	1,000	1,000	-
Meropenem	N	3	1	2	1	6	11	3	1	<b>28</b>
	R(%)	33,3	0,0	50,0	100,0	50,0	18,2	0,0	0,0	<b>28,6</b>
	p	1,000	1,000	0,497	0,286	0,311	0,419	0,536	1,000	-
Vancomycin	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	7,7	0,0	50,0	<b>9,1</b>
	p	1,000	1,000	0,176	1,000	1,000	1,000	1,000	0,176	-
Fosfomycin	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	0,0	0,0	50,0	0,0	33,3	15,4	25,0	0,0	<b>18,2</b>
	p	1,000	1,000	0,335	1,000	0,295	1,000	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	3	1	2	2	6	13	4	2	<b>33</b>
	R(%)	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0	84,6	100,0	100,0	<b>90,9</b>
	p	1,000	1,000	0,176	1,000	1,000	0,547	1,000	1,000	-
Linezolid	N	3	1	1	1	5	10	3	1	<b>25</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	<b>4,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,400	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.6.5 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Zeiträumen

In Tabelle 45 ist die Resistenzlage der Enterokokken für die einzelnen Zeiträume, in denen die Sepsen auftraten, dargestellt. Dabei zeigte sich eine signifikant niedrigere Resistenz von 72,7% in den Jahren 2000-2002 gegenüber Tetracyclin, während in den Jahren 2003-2008 alle Enterokokken resistent waren.

ANTIBIOTIKUM		ZEITRAUM			Gesamt
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	
Ampicillin	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	18,2	30,8	11,1	<b>21,2</b>
	p	1,000	0,393	0,642	-
Piperacillin	N	10	1	0	<b>11</b>
	R(%)	10,0	0,0	-	<b>9,1</b>
	p	1,000	1,000	-	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	9,1	23,1	22,2	<b>18,2</b>
	p	0,637	0,659	1,000	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	1	13	9	<b>23</b>
	R(%)	0,0	23,1	11,1	<b>17,4</b>
	p	1,000	0,604	1,000	-
Imipenem	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	9,1	23,1	22,2	<b>18,2</b>
	p	0,637	0,659	1,000	-
Meropenem	N	6	13	9	<b>28</b>
	R(%)	33,3	23,1	33,3	<b>28,6</b>
	p	1,000	0,686	1,000	-
Vancomycin	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	9,1	7,7	11,1	<b>9,1</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-
Fosfomycin	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	9,1	23,1	22,2	<b>18,2</b>
	p	0,637	0,659	1,000	-
Tetracyclin	N	11	13	9	<b>33</b>
	R(%)	72,7	100,0	100,0	<b>90,9</b>
	p	<b>0,030</b>	0,261	0,545	-
Linezolid	N	3	13	9	<b>25</b>
	R(%)	0,0	0,0	11,1	<b>4,0</b>
	p	1,000	0,480	0,360	-

*N:* Anzahl der Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.6.6 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

Für Enterokokken ist in Tabelle 46 die Resistenzlage getrennt für nosokomial und ambulant erworbene Sepsen aufgeführt, wobei sich im Vergleich der Resistenzlagen der beiden Infektionsorte keine signifikanten Unterschiede zeigten.

**Tabelle 46: Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM	INFEKTIONSORT			
	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	
Ampicillin	N	20	9	29
	R(%)	30,0	11,1	24,1
	p	0,382		-
Piperacillin	N	7	1	8
	R(%)	14,3	0,0	12,5
	p	1,000		-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	20	9	29
	R(%)	25,0	11,1	20,7
	p	0,633		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	14	8	22
	R(%)	21,4	12,5	18,2
	p	1,000		-
Imipenem	N	20	9	29
	R(%)	25,0	11,1	20,7
	p	0,633		-
Meropenem	N	17	8	25
	R(%)	29,4	25,0	28,0
	p	1,000		-
Vancomycin	N	20	9	29
	R(%)	15,0	0,0	10,3
	p	0,532		-
Fosfomycin	N	20	9	29
	R(%)	25,0	0,0	17,2
	p	0,153		-
Tetracyclin	N	20	9	29
	R(%)	95,0	100,0	96,6
	p	1,000		-
Linezolid	N	15	8	23
	R(%)	6,7	0,0	4,3
	p	1,000		-

*N:* Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Infektionsorts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

### 3.6.7 Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

In Tabelle 47 ist die Resistenzlage der Enterokokken für Blutkulturen aus einem ZVK und für solche, die nicht aus einem ZVK stammten, getrennt dargestellt, wobei sich im Vergleich der Resistenzlagen zwischen den genannten Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten.

<b>Tabelle 47: Resistenzlage der Enterokokken im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen</b>				
<b>ANTIBIOTIKUM</b>		<b>ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR</b>		
		<b>kein ZVK</b>	<b>ZVK</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Ampicillin</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	18,2	50,0	<b>31,6</b>
	p	0,319		-
<b>Piperacillin</b>	N	1	3	<b>4</b>
	R(%)	0,0	33,3	<b>25,0</b>
	p	1,000		-
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	18,2	37,5	<b>26,3</b>
	p	0,603		-
<b>Piperacillin/ Tazobactam</b>	N	10	6	<b>16</b>
	R(%)	20,0	16,7	<b>18,8</b>
	p	1,000		-
<b>Imipenem</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	18,2	37,5	<b>26,3</b>
	p	0,603		-
<b>Meropenem</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	27,3	37,5	<b>31,6</b>
	p	1,000		-
<b>Vancomycin</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	0,0	12,5	<b>5,3</b>
	p	0,421		-
<b>Fosfomycin</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	27,3	12,5	<b>21,1</b>
	p	0,603		-
<b>Tetracyclin</b>	N	11	8	<b>19</b>
	R(%)	100,0	87,5	<b>94,7</b>
	p	0,421		-
<b>Linezolid</b>	N	10	6	<b>16</b>
	R(%)	0,0	16,7	<b>6,3</b>
	p	0,375		-

*N:* Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘

### 3.7 Resistenzlage der Enterobakterien

#### 3.7.1 Resistenzlage der Enterobakterien im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen

In Tabelle 48 ist die Resistenzlage der Enterobakterien aufgelistet. *E. coli* wies dabei im Vergleich zu anderen Enterobakterien eine signifikant niedrigere Resistenzlage gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen der 1. – 3. Generation sowie Aztreonam und Fosfomycin auf. Hingegen waren *Klebsiella* spp. gegenüber Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam und Fosfomycin häufiger resistent als andere Enterobakterien. *Enterobacter* spp. zeigten ebenfalls signifikant höhere Resistenzraten gegenüber Ampicillin, genauso wie gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen der 1. und 2. Generation sowie Fosfomycin. In der Gruppe der sonstigen Enterobakterien fiel eine niedrigere Resistenz gegenüber Ampicillin auf.

**Tabelle 48: Resistenzlage der Enterobakterien im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM		Enterobakterien				
			<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	sonstige Entero- bakterien
Ampicillin	N	151	69	46	21	15
	R(%)	83,4	73,9	100,0	100,0	53,3
	p	-	0,004	<0,001	0,025	0,004
Piperacillin	N	53	23	19	7	4
	R(%)	66,0	60,9	78,9	57,1	50,0
	p	-	0,565	0,226	0,678	0,598
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	150	68	46	21	15
	R(%)	39,3	26,5	34,8	90,5	40,0
	p	-	0,004	0,474	<0,001	1,000
Piperacillin/ Tazobactam	N	99	47	27	14	11
	R(%)	16,2	8,5	29,6	14,3	18,2
	p	-	0,059	0,035	1,000	1,000
Cefazolin	N	150	68	46	21	15
	R(%)	38,7	20,6	39,1	85,7	53,3
	p	-	<0,001	1,000	<0,001	0,267
Cefuroxim	N	150	69	46	21	14
	R(%)	33,3	15,9	28,3	85,7	57,1
	p	-	<0,001	0,454	<0,001	0,071
Ceftriaxon	N	150	68	46	21	15
	R(%)	19,3	8,8	26,1	28,6	33,3
	p	-	0,003	0,182	0,245	0,169
Cefotaxim	N	150	68	46	21	15
	R(%)	18,0	8,8	26,1	23,8	26,7
	p	-	0,010	0,107	0,539	0,475
Ceftazidim	N	150	68	46	21	15
	R(%)	17,3	8,8	23,9	23,8	26,7
	p	-	0,016	0,167	0,368	0,296
Cefepim	N	63	30	18	10	5
	R(%)	12,7	13,3	11,1	20,0	0,0
	p	-	1,000	1,000	0,602	1,000

**Fortsetzung Tabelle 48: Resistenzlage der Enterobakterien im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM	Enterobakterien					
		<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	sonstige Enterobakterien	
Imipenem	N	150	68	46	21	15
	R(%)	0,7	1,5	0,0	0,0	0,0
	p	-	0,453	1,000	1,000	1,000
Meropenem	N	120	51	40	16	13
	R(%)	1,7	2,0	0,0	6,3	0,0
	p	-	1,000	0,552	0,250	1,000
Aztreonam	N	151	69	46	21	15
	R(%)	15,9	8,7	21,7	23,8	20,0
	p	-	<b>0,043</b>	0,228	0,333	0,709
Fosfomycin	N	148	68	46	21	13
	R(%)	35,1	8,8	65,2	66,7	15,4
	p	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,140
Gentamicin	N	151	69	46	21	15
	R(%)	15,2	13,0	17,4	19,0	13,3
	p	-	0,650	0,629	0,530	1,000
Tobramycin	N	98	42	32	13	11
	R(%)	14,3	9,5	15,6	15,4	27,3
	p	-	0,382	0,767	1,000	0,190
Amikacin	N	150	68	46	21	15
	R(%)	6,7	5,9	4,3	9,5	13,3
	p	-	1,000	0,724	0,632	0,262
Tetracyclin	N	151	69	46	21	15
	R(%)	34,4	36,2	30,4	28,6	46,7
	p	-	0,732	0,578	0,627	0,391
Ciprofloxacin	N	151	69	46	21	15
	R(%)	6,6	10,1	4,3	0,0	6,7
	p	-	0,187	0,724	0,359	1,000

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Enterobakterien-Untergruppe und dem Mittel aller anderen Enterobakterien (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.7.2 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

In Tabelle 49 ist die Resistenzlage der Enterobakterien getrennt nach den Geschlechtern der Patienten aufgeführt. In den Erregergruppen der *E. coli*, der *Enterobacter spp.* und der sonstigen Enterobakterien fanden sich keine signifikanten Unterschiede. *Klebsiella spp.* zeigten bei Patienten gegenüber Piperacillin/Tazobactam eine Resistenz von 7,7%, während bei Patientinnen die Resistenzlage mit 50,0% signifikant höher lag.

**Tabelle 49: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern**

ANTIBIOTIKUM	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>			sonstige Enterobakterien			
	GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT			
	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	
Ampicillin	N	27	42	69	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	77,8	71,4	73,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	60,0	50,0	53,3
	p	0,779		-	-		-	-		-	1,000		-
Piperacillin	N	11	12	23	7	12	19	2	5	7	1	3	4
	R(%)	72,7	50,0	60,9	71,4	83,3	78,9	50,0	60,0	57,1	0,0	66,7	50,0
	p	0,400		-	0,603		-	1,000		-	1,000		-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	26	42	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	34,6	21,4	26,5	25,0	42,3	34,8	100,0	84,6	90,5	40,0	40,0	40,0
	p	0,267		-	0,350		-	0,505		-	1,000		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	16	31	47	13	14	27	6	8	14	4	7	11
	R(%)	6,3	9,7	8,5	7,7	50,0	29,6	0,0	25,0	14,3	25,0	14,3	18,2
	p	1,000		-	0,033		-	0,473		-	1,000		-
Cefazolin	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	22,2	19,5	20,6	35,0	42,3	39,1	87,5	84,6	85,7	60,0	50,0	53,3
	p	1,000		-	0,763		-	1,000		-	1,000		-
Cefuroxim	N	27	42	69	20	26	46	8	13	21	5	9	14
	R(%)	14,8	16,7	15,9	15,0	38,5	28,3	100,0	76,9	85,7	60,0	55,6	57,1
	p	1,000		-	0,106		-	0,257		-	1,000		-
Ceftriaxon	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	7,4	9,8	8,8	15,0	34,6	26,1	12,5	38,5	28,6	20,0	40,0	33,3
	p	1,000		-	0,183		-	0,336		-	0,600		-
Cefotaxim	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	7,4	9,8	8,8	15,0	34,6	26,1	12,5	30,8	23,8	20,0	30,0	26,7
	p	1,000		-	0,183		-	0,606		-	1,000		-
Ceftazidim	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	7,4	9,8	8,8	10,0	34,6	23,9	12,5	30,8	23,8	20,0	30,0	26,7
	p	1,000		-	0,082		-	0,606		-	1,000		-
Cefepim	N	12	18	30	7	11	18	6	4	10	2	3	5
	R(%)	16,7	11,1	13,3	0,0	18,2	11,1	16,7	25,0	20,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000		-	0,497		-	1,000		-	-		-
Imipenem	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	0,0	2,4	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000		-	-		-	-		-	-		-
Meropenem	N	17	34	51	19	21	40	7	9	16	3	10	13
	R(%)	0,0	2,9	2,0	0,0	0,0	0,0	14,3	0,0	6,3	0,0	0,0	0,0
	p	1,000		-	-		-	0,438		-	-		-
Aztreonam	N	27	42	69	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	7,4	9,5	8,7	10,0	30,8	21,7	12,5	30,8	23,8	0,0	30,0	20,0
	p	1,000		-	0,150		-	0,606		-	0,505		-
Fosfomycin	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	4	9	13
	R(%)	14,8	4,9	8,8	55,0	73,1	65,2	75,0	61,5	66,7	25,0	11,1	15,4
	p	0,206		-	0,229		-	0,656		-	1,000		-
Gentamicin	N	27	42	69	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	18,5	9,5	13,0	15,0	19,2	17,4	0,0	30,8	19,0	0,0	20,0	13,3
	p	0,299		-	1,000		-	0,131		-	0,524		-
Tobramycin	N	17	25	42	14	18	32	4	9	13	4	7	11
	R(%)	11,8	8,0	9,5	21,4	11,1	15,6	0,0	22,2	15,4	0,0	42,9	27,3
	p	1,000		-	0,631		-	1,000		-	0,236		-
Amikacin	N	27	41	68	20	26	46	8	13	21	5	10	15
	R(%)	3,7	7,3	5,9	10,0	0,0	4,3	0,0	15,4	9,5	0,0	20,0	13,3
	p	1,000		-	0,184		-	0,505		-	0,524		-

**Fortsetzung Tabelle 49: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern**

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>			sonstige Enterobakterien		
		GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt
<b>Tetracyclin</b>	N	27	42	<b>69</b>	20	26	<b>46</b>	8	13	<b>21</b>	5	10	<b>15</b>
	R(%)	40,7	33,3	<b>36,2</b>	20,0	38,5	<b>30,4</b>	12,5	38,5	<b>28,6</b>	60,0	40,0	<b>46,7</b>
	p	0,611		-	0,212		-	0,336		-	0,608		-
<b>Ciprofloxacin</b>	N	27	42	<b>69</b>	20	26	<b>46</b>	8	13	<b>21</b>	5	10	<b>15</b>
	R(%)	18,5	4,8	<b>10,1</b>	5,0	3,8	<b>4,3</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	10,0	<b>6,7</b>
	p	0,102		-	1,000		-	-		-	1,000		-

*N:* Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Geschlechts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
*R(%):* Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
*p:* p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen männlichen und weiblichen Patienten (*p*-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.7.3 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten

In Tabelle 50 ist die Resistenzlage der Enterobakterien für die einzelnen Altersgruppen angegeben. Im Vergleich der altersspezifischen Resistenzlagen lag bei *E. coli* bei Neugeborenen eine signifikant höhere Resistenz gegenüber Cefuroxim vor. Beim gleichen Erreger war in der Altersgruppe der Kleinkinder die Resistenzlage gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, Aztreonam und Tobramycin signifikant erhöht, genauso wie die Tetracyclin-Resistenz bei Schulkindern und Jugendlichen.

Bei *Klebsiella spp.* zeigten sich signifikante Unterschiede in der Resistenz gegenüber Piperacillin/Tazobactam, wobei die Resistenz bei Säuglingen niedriger und bei Kleinkindern höher lag als das Mittel der jeweils anderen Altersgruppen.

In den Erregergruppen der *Enterobacter spp.* und der sonstigen Enterobakterien traten keine signifikanten Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Altersgruppen auf.

**Tabelle 50: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	<i>E. coli</i>					<i>Klebsiella spp.</i>					<i>Enterobacter spp.</i>					sonstige Enterobakterien					
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					
	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendl.	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendl.	Gesamt	
<b>Ampicillin</b>	N	13	17	18	21	<b>69</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	92,3	70,6	61,1	76,2	<b>73,9</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>	100,0	100,0	55,6	25,0	<b>53,3</b>
	p	0,160	0,756	0,212	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	0,282	-
<b>Piperacillin</b>	N	3	5	5	10	<b>23</b>	5	7	4	3	<b>19</b>	0	5	1	1	<b>7</b>	0	1	1	2	<b>4</b>
	R(%)	66,7	100,0	40,0	50,0	<b>60,9</b>	100,0	85,7	50,0	66,7	<b>78,9</b>	-	60,0	100,0	0,0	<b>57,1</b>	-	100,0	0,0	50,0	<b>50,0</b>
	p	1,000	0,116	0,343	0,417	-	0,530	1,000	0,178	0,530	-	-	1,000	1,000	0,429	-	-	1,000	1,000	1,000	-
<b>Amoxicillin/ Clavulansäure</b>	N	12	17	18	21	<b>68</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	33,3	17,6	27,8	28,6	<b>26,5</b>	28,6	31,6	41,7	37,5	<b>34,8</b>	100,0	100,0	83,3	50,0	<b>90,5</b>	100,0	100,0	33,3	25,0	<b>40,0</b>
	p	0,719	0,527	1,000	0,775	-	1,000	0,762	0,726	1,000	-	1,000	0,214	0,500	0,186	-	0,400	0,400	0,622	0,604	-
<b>Piperacillin/ Tazobactam</b>	N	10	12	13	12	<b>47</b>	2	12	8	5	<b>27</b>	2	6	5	1	<b>14</b>	1	0	8	2	<b>11</b>
	R(%)	0,0	8,3	15,4	8,3	<b>8,5</b>	0,0	8,3	62,5	40,0	<b>29,6</b>	0,0	16,7	20,0	0,0	<b>14,3</b>	100,0	-	12,5	0,0	<b>18,2</b>
	p	0,564	1,000	0,304	1,000	-	1,000	<b>0,043</b>	<b>0,027</b>	0,616	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	0,182	-	0,491	1,000	-
<b>Cefazolin</b>	N	13	17	18	20	<b>68</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	23,1	5,9	27,8	25,0	<b>20,6</b>	14,3	36,8	50,0	50,0	<b>39,1</b>	100,0	90,9	83,3	50,0	<b>85,7</b>	100,0	100,0	44,4	50,0	<b>53,3</b>
	p	1,000	0,162	0,498	0,743	-	0,220	1,000	0,495	0,693	-	1,000	0,586	1,000	0,271	-	1,000	1,000	0,608	1,000	-
<b>Cefuroxim</b>	N	13	17	18	21	<b>69</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	3	<b>14</b>
	R(%)	38,5	0,0	27,8	4,8	<b>15,9</b>	14,3	26,3	41,7	25,0	<b>28,3</b>	100,0	90,9	83,3	50,0	<b>85,7</b>	100,0	100,0	44,4	66,7	<b>57,1</b>
	p	<b>0,027</b>	0,054	0,140	0,153	-	0,654	1,000	0,276	1,000	-	1,000	0,586	1,000	0,271	-	1,000	1,000	0,301	1,000	-
<b>Ceftriaxon</b>	N	13	16	18	21	<b>68</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	7,7	0,0	27,8	0,0	<b>8,8</b>	14,3	21,1	41,7	25,0	<b>26,1</b>	0,0	36,4	33,3	0,0	<b>28,6</b>	100,0	100,0	22,2	25,0	<b>33,3</b>
	p	1,000	0,323	<b>0,004</b>	0,166	-	0,657	0,735	0,250	1,000	-	1,000	0,635	1,000	1,000	-	0,333	0,333	0,329	1,000	-
<b>Cefotaxim</b>	N	13	16	18	21	<b>68</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	7,7	0,0	27,8	0,0	<b>8,8</b>	14,3	21,1	41,7	25,0	<b>26,1</b>	0,0	27,3	33,3	0,0	<b>23,8</b>	100,0	100,0	22,2	0,0	<b>26,7</b>
	p	1,000	0,323	<b>0,004</b>	0,166	-	0,657	0,735	0,250	1,000	-	1,000	1,000	0,598	1,000	-	0,267	0,267	1,000	0,516	-
<b>Ceftazidim</b>	N	13	16	18	21	<b>68</b>	7	19	12	8	<b>46</b>	2	11	6	2	<b>21</b>	1	1	9	4	<b>15</b>
	R(%)	7,7	0,0	27,8	0,0	<b>8,8</b>	14,3	15,8	41,7	25,0	<b>23,9</b>	0,0	27,3	33,3	0,0	<b>23,8</b>	100,0	100,0	22,2	0,0	<b>26,7</b>
	p	1,000	0,323	<b>0,004</b>	0,166	-	1,000	0,320	0,124	1,000	-	1,000	1,000	0,598	1,000	-	0,267	0,267	1,000	0,516	-
<b>Cefepim</b>	N	7	7	11	5	<b>30</b>	0	9	7	2	<b>18</b>	0	5	4	1	<b>10</b>	0	0	3	2	<b>5</b>
	R(%)	14,3	0,0	27,3	0,0	<b>13,3</b>	-	0,0	28,6	0,0	<b>11,1</b>	-	40,0	0,0	0,0	<b>20,0</b>	-	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	0,548	0,126	1,000	-	-	0,471	0,137	1,000	-	-	0,444	0,467	1,000	-	-	-	-	-	-

**Fortsetzung Tabelle 50: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	<i>E. coli</i>					<i>Klebsiella spp.</i>					<i>Enterobacter spp.</i>					sonstige Enterobakterien				
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE				
	Neu-geborene	Säug-linge	Klein-kinder	Schul-kinder/Jugendl.	Ge-samt	Neu-geborene	Säug-linge	Klein-kinder	Schul-kinder/Jugendl.	Ge-samt	Neu-geborene	Säug-linge	Klein-kinder	Schul-kinder/Jugendl.	Ge-samt	Neu-geborene	Säug-linge	Klein-kinder	Schul-kinder/Jugendl.	Ge-samt
<b>Imipenem</b>	N 13 R(%) 0,0 p 1,000	16 0,0 1,000	18 5,6 0,265	21 0,0 1,000	<b>68</b> <b>1,5</b> -	7 0,0 -	19 0,0 -	12 0,0 -	8 0,0 -	<b>46</b> <b>0,0</b> -	2 0,0 -	11 0,0 -	6 0,0 -	2 0,0 -	<b>21</b> <b>0,0</b> -	1 0,0 -	1 0,0 -	9 0,0 -	4 0,0 -	<b>15</b> <b>0,0</b> -
<b>Meropenem</b>	N 10 R(%) 0,0 p 1,000	13 0,0 1,000	14 7,1 0,275	14 0,0 1,000	<b>51</b> <b>2,0</b> -	6 0,0 -	17 0,0 -	9 0,0 -	8 0,0 -	<b>40</b> <b>0,0</b> -	2 1,000	7 14,3 0,438	6 0,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>16</b> <b>6,3</b> -	1 0,0 -	1 0,0 -	7 0,0 -	4 0,0 -	<b>13</b> <b>0,0</b> -
<b>Aztreonam</b>	N 13 R(%) 7,7 p 1,000	17 0,0 0,324	18 27,8 <b>0,004</b>	21 0,0 0,167	<b>69</b> <b>8,7</b> -	7 0,0 0,319	19 15,8 0,488	12 41,7 0,098	8 25,0 1,000	<b>46</b> <b>21,7</b> -	2 0,0 1,000	11 27,3 1,000	6 33,3 0,598	2 0,0 1,000	<b>21</b> <b>23,8</b> -	1 0,0 1,000	1 100,0 0,200	9 22,2 1,000	4 0,0 0,516	<b>15</b> <b>20,0</b> -
<b>Fosfomycin</b>	N 13 R(%) 15,4 p 0,322	16 6,3 1,000	18 11,1 0,652	21 4,8 0,658	<b>68</b> <b>8,8</b> -	7 57,1 0,681	19 63,2 1,000	12 83,3 0,170	8 50,0 0,421	<b>46</b> <b>65,2</b> -	2 50,0 1,000	11 63,6 1,000	6 83,3 0,613	2 50,0 1,000	<b>21</b> <b>66,7</b> -	1 100,0 0,154	1 0,0 1,000	8 12,5 1,000	3 0,0 1,000	<b>13</b> <b>15,4</b> -
<b>Gentamicin</b>	N 13 R(%) 23,1 p 0,355	17 5,9 0,435	18 22,2 0,226	21 4,8 0,258	<b>69</b> <b>13,0</b> -	7 14,3 1,000	19 21,1 0,700	12 16,7 1,000	8 12,5 1,000	<b>46</b> <b>17,4</b> -	2 0,0 1,000	11 36,4 0,090	6 0,0 0,281	2 0,0 1,000	<b>21</b> <b>19,0</b> -	1 0,0 1,000	1 100,0 0,133	9 11,1 1,000	4 0,0 1,000	<b>15</b> <b>13,3</b> -
<b>Tobramycin</b>	N 8 R(%) 0,0 p 0,572	9 11,1 1,000	8 37,5 <b>0,018</b>	17 0,0 0,134	<b>42</b> <b>9,5</b> -	7 0,0 0,560	13 23,1 0,374	6 0,0 0,555	6 33,3 0,228	<b>32</b> <b>15,6</b> -	2 50,0 0,295	8 12,5 1,000	2 0,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>13</b> <b>15,4</b> -	1 0,0 1,000	1 100,0 0,273	7 28,6 1,000	2 0,0 1,000	<b>11</b> <b>27,3</b> -
<b>Amikacin</b>	N 13 R(%) 15,4 p 0,162	16 0,0 0,566	18 11,1 0,284	21 0,0 0,303	<b>68</b> <b>5,9</b> -	7 0,0 1,000	19 10,5 0,165	12 0,0 1,000	8 0,0 1,000	<b>46</b> <b>4,3</b> -	2 0,0 1,000	11 18,2 0,476	6 0,0 1,000	2 0,0 1,000	<b>21</b> <b>9,5</b> -	1 0,0 1,000	1 100,0 0,133	9 11,1 1,000	4 0,0 1,000	<b>15</b> <b>13,3</b> -
<b>Tetracyclin</b>	N 13 R(%) 15,4 p 0,113	17 17,6 0,085	18 44,4 0,409	21 57,1 <b>0,028</b>	<b>69</b> <b>36,2</b> -	7 28,6 1,000	19 26,3 0,749	12 41,7 0,467	8 25,0 1,000	<b>46</b> <b>30,4</b> -	2 0,0 1,000	11 36,4 0,635	6 33,3 1,000	2 0,0 1,000	<b>21</b> <b>28,6</b> -	1 100,0 0,467	1 100,0 0,467	9 44,4 1,000	4 25,0 0,569	<b>15</b> <b>46,7</b> -
<b>Ciprofloxacin</b>	N 13 R(%) 7,7 p 1,000	17 11,8 1,000	18 16,7 0,366	21 4,8 0,427	<b>69</b> <b>10,1</b> -	7 0,0 1,000	19 10,5 0,165	12 0,0 1,000	8 0,0 1,000	<b>46</b> <b>4,3</b> -	2 0,0 -	11 0,0 -	6 0,0 -	2 0,0 -	<b>21</b> <b>0,0</b> -	1 0,0 1,000	1 100,0 0,067	9 0,0 0,400	4 0,0 1,000	<b>15</b> <b>6,7</b> -

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### **3.7.4 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

Die Resistenzlage der Enterobakterien getrennt nach den Begleiterkrankungen der Kinder und Jugendlichen ist in Tabelle 51 dargestellt. Dabei zeigten sich bei *E. coli* signifikant niedrigere Resistenzwerte gegenüber Tetracyclin bei Patienten mit einer infektiologischen Begleiterkrankung, während die Resistenz gegenüber demselben Antibiotikum bei Patienten mit soliden Tumoren signifikant erhöht war. Zudem fiel bei *E. coli*, die bei Patienten aus der Gruppe der sonstigen Begleiterkrankungen auftraten, eine signifikant erhöhte Ciprofloxacin-Resistenz auf.

In der Erregergruppe der *Klebsiella* spp. zeigten sich bei Patienten mit hämatologischen Tumoren signifikant erhöhte Resistenzwerte gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen aller Generationen sowie gegenüber Aztreonam und Tetracyclin. Bei transplantierten Patienten war bei demselben Erreger ebenfalls die Resistenz gegenüber Aztreonam signifikant erhöht.

Betrachtet man die Resistenzlage von *Enterobacter* spp., so zeigt sich eine signifikant höhere Resistenz gegenüber Cefotaxim, Ceftazidim und Aztreonam bei Patienten, die an einer Erkrankung aus der Gruppe der sonstigen Begleiterkrankungen litten.

**Tabelle 51: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>									<i>Klebsiella spp.</i>								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt	infektiologisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	Gesamt
Ampicillin	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	73,7	88,9	72,7	60,0	66,7	100,0	75,0	57,1	<b>73,9</b>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>
	p	1,000	0,428	1,000	0,600	0,647	0,566	1,000	0,366	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacillin	N	7	7	5	1	0	0	0	3	<b>23</b>	4	1	1	0	7	5	0	1	<b>19</b>
	R(%)	71,4	71,4	20,0	100,0	-	-	-	66,7	<b>60,9</b>	75,0	100,0	0,0	-	85,7	100,0	-	0,0	<b>78,9</b>
	p	0,657	0,657	0,056	1,000	-	-	-	1,000	-	1,000	1,000	0,211	-	1,000	0,530	-	0,211	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	19	9	11	5	6	3	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	15,8	44,4	36,4	40,0	16,7	33,3	25,0	14,3	<b>26,5</b>	27,3	50,0	66,7	100,0	45,5	11,1	0,0	0,0	<b>34,8</b>
	p	0,358	0,231	0,464	0,602	1,000	1,000	1,000	0,666	-	0,722	1,000	0,163	0,116	0,477	0,132	0,542	0,536	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	12	2	7	4	6	4	8	4	<b>47</b>	7	1	5	2	4	4	3	1	<b>27</b>
	R(%)	8,3	0,0	28,6	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>8,5</b>	28,6	0,0	80,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>29,6</b>
	p	1,000	1,000	0,100	0,308	1,000	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	<b>0,017</b>	0,080	0,285	0,285	0,532	1,000	-
Cefazolin	N	19	9	10	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	10,5	22,2	20,0	60,0	16,7	25,0	37,5	0,0	<b>20,6</b>	27,3	0,0	83,3	100,0	45,5	22,2	33,3	0,0	<b>39,1</b>
	p	0,319	1,000	1,000	0,055	1,000	1,000	0,347	0,330	-	0,486	0,513	<b>0,028</b>	0,148	0,728	0,448	1,000	0,513	-
Cefuroxim	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,3	0,0	18,2	20,0	33,3	25,0	37,5	14,3	<b>15,9</b>	18,2	0,0	66,7	100,0	36,4	11,1	0,0	0,0	<b>28,3</b>
	p	0,268	0,336	1,000	1,000	0,242	0,509	0,109	1,000	-	0,473	1,000	<b>0,045</b>	0,075	0,702	0,410	0,548	1,000	-
Ceftriaxon	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,6	0,0	9,1	20,0	16,7	0,0	25,0	0,0	<b>8,8</b>	9,1	0,0	66,7	100,0	36,4	11,1	0,0	0,0	<b>26,1</b>
	p	1,000	1,000	1,000	0,379	0,438	1,000	0,143	1,000	-	0,241	1,000	<b>0,033</b>	0,064	0,441	0,409	0,557	1,000	-
Cefotaxim	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,6	0,0	9,1	20,0	16,7	0,0	25,0	0,0	<b>8,8</b>	9,1	0,0	66,7	100,0	36,4	11,1	0,0	0,0	<b>26,1</b>
	p	1,000	1,000	1,000	0,379	0,438	1,000	0,143	1,000	-	0,241	1,000	<b>0,033</b>	0,064	0,441	0,409	0,557	1,000	-
Ceftazidim	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,6	0,0	9,1	20,0	16,7	0,0	25,0	0,0	<b>8,8</b>	9,1	0,0	66,7	100,0	27,3	11,1	0,0	0,0	<b>23,9</b>
	p	1,000	1,000	1,000	0,379	0,438	1,000	0,143	1,000	-	0,251	1,000	<b>0,023</b>	0,053	1,000	0,421	1,000	1,000	-
Cefepim	N	10	2	3	4	1	2	6	2	<b>30</b>	6	1	4	0	3	1	2	1	<b>18</b>
	R(%)	10,0	0,0	33,3	0,0	100,0	0,0	16,7	0,0	<b>13,3</b>	0,0	0,0	50,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>11,1</b>
	p	1,000	1,000	0,360	1,000	0,133	1,000	1,000	1,000	-	0,529	1,000	<b>0,039</b>	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-

**Fortsetzung Tabelle 51: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>									<i>Klebsiella spp.</i>								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt	infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt
<b>Imipenem</b>	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>1,5</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	0,265	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Meropenem</b>	N	13	4	7	4	6	4	8	5	<b>51</b>	9	2	5	2	8	9	3	2	<b>40</b>
	R(%)	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>2,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	0,255	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Aztreonam</b>	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,3	0,0	9,1	20,0	16,7	0,0	25,0	0,0	<b>8,7</b>	9,1	0,0	66,7	100,0	27,3	0,0	0,0	0,0	<b>21,7</b>
	p	1,000	1,000	1,000	0,375	0,433	1,000	0,140	1,000	-	0,410	1,000	<b>0,015</b>	<b>0,043</b>	0,682	0,172	1,000	1,000	-
<b>Fosfomycin</b>	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	11,1	22,2	9,1	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	<b>8,8</b>	72,7	50,0	100,0	50,0	54,5	55,6	100,0	0,0	<b>65,2</b>
	p	0,652	0,177	1,000	1,000	0,438	1,000	1,000	1,000	-	0,722	1,000	0,078	1,000	0,477	0,698	0,542	0,116	-
<b>Gentamicin</b>	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	15,8	0,0	9,1	20,0	16,7	0,0	37,5	0,0	<b>13,0</b>	9,1	0,0	50,0	0,0	27,3	11,1	0,0	0,0	<b>17,4</b>
	p	0,699	0,594	1,000	0,514	0,582	1,000	0,063	0,582	-	0,658	1,000	0,056	1,000	0,374	1,000	1,000	1,000	-
<b>Tobramycin</b>	N	8	8	9	1	5	2	3	6	<b>42</b>	7	1	2	2	9	8	1	2	<b>32</b>
	R(%)	12,5	0,0	11,1	100,0	0,0	0,0	33,3	0,0	<b>9,5</b>	0,0	0,0	50,0	50,0	33,3	0,0	0,0	0,0	<b>15,6</b>
	p	1,000	0,572	1,000	0,095	1,000	1,000	0,265	1,000	-	0,560	1,000	0,292	0,292	0,121	0,296	1,000	1,000	-
<b>Amikacin</b>	N	18	9	11	5	6	4	8	7	<b>68</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	5,6	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0	25,0	0,0	<b>5,9</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	18,2	0,0	0,0	0,0	<b>4,3</b>
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	0,315	1,000	0,065	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	0,053	1,000	1,000	1,000	-
<b>Tetracyclin</b>	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	15,8	77,8	63,6	20,0	16,7	25,0	50,0	14,3	<b>36,2</b>	18,2	0,0	83,3	50,0	36,4	22,2	0,0	0,0	<b>30,4</b>
	p	<b>0,048</b>	<b>0,009</b>	0,083	0,646	0,406	1,000	0,448	0,409	-	0,460	1,000	<b>0,007</b>	0,521	0,713	0,701	0,543	1,000	-
<b>Ciprofloxacin</b>	N	19	9	11	5	6	4	8	7	<b>69</b>	11	2	6	2	11	9	3	2	<b>46</b>
	R(%)	10,5	0,0	9,1	20,0	0,0	0,0	37,5	0,0	<b>10,1</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	18,2	0,0	0,0	0,0	<b>4,3</b>
	p	1,000	0,582	1,000	0,424	1,000	1,000	<b>0,030</b>	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	0,053	1,000	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

**Fortsetzung Tabelle 51: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		Enterobacter spp.									sonstige Enterobakterien								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt	infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt
Ampicillin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	100,0	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	50,0	100,0	100,0	100,0	33,3	-	53,3
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,077	0,467	1,000	1,000	0,077	1,000	0,569	-	-
Piperacillin	N	0	1	0	0	3	1	1	1	7	1	0	1	0	2	0	0	0	4
	R(%)	-	0,0	-	-	33,3	100,0	100,0	100,0	57,1	0,0	-	0,0	-	100,0	-	-	-	50,0
	p	-	0,429	-	-	0,486	1,000	1,000	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,333	-	-	-	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	83,3	0,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	90,5	0,0	0,0	50,0	100,0	50,0	100,0	33,3	-	40,0
	p	0,500	0,095	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	0,229	1,000	1,000	0,400	1,000	0,400	1,000	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	6	0	2	0	1	4	1	0	14	2	1	1	1	2	1	3	0	11
	R(%)	0,0	-	0,0	-	0,0	25,0	100,0	-	14,3	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	-	18,2
	p	0,473	-	1,000	-	1,000	0,505	0,143	-	-	1,000	1,000	1,000	0,182	1,000	0,182	1,000	-	-
Cefazolin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	66,7	0,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	85,7	0,0	0,0	100,0	100,0	75,0	100,0	33,3	-	53,3
	p	0,184	0,143	1,000	-	1,000	0,549	1,000	1,000	-	0,077	0,467	0,467	1,000	0,569	1,000	0,569	-	-
Cefuroxim	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	0	2	1	4	1	3	0	14
	R(%)	83,3	0,0	100,0	-	100,0	80,0	100,0	100,0	85,7	0,0	-	100,0	100,0	75,0	100,0	33,3	-	57,1
	p	1,000	0,143	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	0,055	-	0,473	1,000	0,580	1,000	0,538	-	-
Ceftriaxon	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	25,0	40,0	100,0	100,0	28,6	0,0	0,0	50,0	100,0	25,0	100,0	33,3	-	33,3
	p	0,123	1,000	1,000	-	1,000	0,598	0,071	0,286	-	0,505	1,000	1,000	0,333	1,000	0,333	1,000	-	-
Cefotaxim	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	25,0	20,0	100,0	100,0	23,8	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0	100,0	33,3	-	26,7
	p	0,262	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,048	0,238	-	0,516	1,000	1,000	0,267	1,000	0,267	1,000	-	-
Ceftazidim	N	6	1	2	0	4	5	2	1	21	3	1	2	1	4	1	3	0	15
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	25,0	20,0	100,0	100,0	23,8	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0	100,0	33,3	-	26,7
	p	0,262	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,048	0,238	-	0,516	1,000	1,000	0,267	1,000	0,267	1,000	-	--
Cefepim	N	5	0	2	0	0	2	1	0	10	1	1	1	0	0	0	2	0	5
	R(%)	20,0	-	0,0	-	-	50,0	0,0	-	20,0	0,0	0,0	0,0	-	-	-	0,0	-	0,0
	p	1,000	-	1,000	-	-	0,378	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Fortsetzung Tabelle 51: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		Enterobacter spp.									sonstige Enterobakterien								
		BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG								
		infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt	infek- tiolo- gisch	solide Tumore	hämat. Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tolo- gisch	sonstige	keine	Gesamt
Imipenem	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>
	p	0,375	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	N	6	0	2	0	2	4	1	1	<b>16</b>	3	1	1	1	3	1	3	0	<b>13</b>
	R(%)	16,7	-	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>6,3</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	<b>0,0</b>
	p	0,375	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	25,0	20,0	100,0	100,0	<b>23,8</b>	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0	0,0	33,3	-	<b>20,0</b>
	p	0,262	1,000	1,000	-	1,000	1,000	<b>0,048</b>	0,238	-	1,000	1,000	1,000	0,200	1,000	1,000	0,516	-	-
Fosfomycin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	0	2	1	3	1	3	0	<b>13</b>
	R(%)	83,3	0,0	100,0	-	75,0	40,0	50,0	100,0	<b>66,7</b>	0,0	-	0,0	0,0	0,0	100,0	33,3	-	<b>15,4</b>
	p	0,613	0,333	0,533	-	1,000	0,280	1,000	1,000	-	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,154	0,423	-	-
Gentamicin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	25,0	40,0	50,0	0,0	<b>19,0</b>	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0	0,0	0,0	-	<b>13,3</b>
	p	0,281	1,000	1,000	-	1,000	0,228	0,352	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,133	0,476	1,000	1,000	-	-
Tobramycin	N	3	1	0	0	4	3	1	1	<b>13</b>	3	0	1	1	4	1	1	0	<b>11</b>
	R(%)	0,0	0,0	-	-	0,0	33,3	100,0	0,0	<b>15,4</b>	0,0	-	0,0	100,0	50,0	0,0	0,0	-	<b>27,3</b>
	p	1,000	1,000	-	-	1,000	0,423	0,154	1,000	-	0,491	-	1,000	0,273	0,491	1,000	1,000	-	-
Amikacin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	20,0	50,0	0,0	<b>9,5</b>	0,0	0,0	0,0	100,0	25,0	0,0	0,0	-	<b>13,3</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	1,000	0,429	0,186	1,000	-	1,000	1,000	1,000	0,133	0,476	1,000	1,000	-	-
Tetracyclin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	16,7	0,0	0,0	-	50,0	20,0	50,0	100,0	<b>28,6</b>	0,0	100,0	50,0	100,0	50,0	100,0	33,3	-	<b>46,7</b>
	p	0,623	1,000	1,000	-	0,544	1,000	0,500	0,286	-	0,200	0,467	1,000	0,467	1,000	0,467	1,000	-	-
Ciprofloxacin	N	6	1	2	0	4	5	2	1	<b>21</b>	3	1	2	1	4	1	3	0	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	-	<b>6,7</b>
	p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	0,267	1,000	1,000	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### **3.7.5 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Zeiträumen**

In Tabelle 52 ist die Resistenzlage der Enterobakterien getrennt nach den Zeiträumen, in denen die Patienten an Sepsis erkrankten, aufgeführt. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Resistenz im Zeitraum 2006-2008 bei *E. coli* gegenüber Amikacin und bei *Klebsiella* spp. gegenüber Fosfomycin.

**Tabelle 52: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Zeiträumen**

ANTIBIOTIKUM	<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella spp.</i>				<i>Enterobacter spp.</i>				sonstige Enterobakterien				
	ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM				
	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	
Ampicillin	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	71,4	66,7	85,0	<b>73,9</b>	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>	75,0	33,3	25,0	<b>53,3</b>
	p	0,783	0,385	0,235	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,132	0,569	0,282	-
Piperacillin	N	22	1	0	<b>23</b>	19	0	0	<b>19</b>	7	0	0	<b>7</b>	4	0	0	<b>4</b>
	R(%)	63,6	0,0	-	<b>60,9</b>	78,9	-	-	<b>78,9</b>	57,1	-	-	<b>57,1</b>	50,0	-	-	<b>50,0</b>
	p	0,391	0,391	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	28	21	19	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	28,6	19,0	31,6	<b>26,5</b>	30,0	30,8	46,2	<b>34,8</b>	87,5	80,0	100,0	<b>90,5</b>	62,5	0,0	25,0	<b>40,0</b>
	p	0,785	0,553	0,555	-	0,756	1,000	0,328	-	1,000	0,429	0,505	-	0,119	0,229	0,604	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	6	21	20	<b>47</b>	1	13	13	<b>27</b>	1	5	8	<b>14</b>	4	3	4	<b>11</b>
	R(%)	0,0	9,5	10,0	<b>8,5</b>	0,0	30,8	30,8	<b>29,6</b>	0,0	0,0	25,0	<b>14,3</b>	50,0	0,0	0,0	<b>18,2</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-	1,000	0,505	0,473	-	0,109	1,000	0,491	-
Cefazolin	N	28	21	19	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	10,7	28,6	26,3	<b>20,6</b>	30,0	38,5	53,8	<b>39,1</b>	87,5	60,0	100,0	<b>85,7</b>	75,0	0,0	50,0	<b>53,3</b>
	p	0,130	0,336	0,512	-	0,364	1,000	0,315	-	1,000	0,128	0,257	-	0,132	0,077	1,000	-
Cefuroxim	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	3	<b>14</b>
	R(%)	14,3	19,0	15,0	<b>15,9</b>	25,0	30,8	30,8	<b>28,3</b>	87,5	60,0	100,0	<b>85,7</b>	75,0	0,0	66,7	<b>57,1</b>
	p	1,000	0,725	1,000	-	0,749	1,000	1,000	-	1,000	0,128	0,257	-	0,277	0,055	1,000	-
Ceftriaxon	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	7,4	4,8	15,0	<b>8,8</b>	25,0	23,1	30,8	<b>26,1</b>	50,0	0,0	25,0	<b>28,6</b>	37,5	0,0	50,0	<b>33,3</b>
	p	1,000	0,658	0,349	-	1,000	1,000	0,717	-	0,146	0,262	1,000	-	1,000	0,505	0,560	-
Cefotaxim	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	7,4	4,8	15,0	<b>8,8</b>	25,0	23,1	30,8	<b>26,1</b>	37,5	0,0	25,0	<b>23,8</b>	37,5	0,0	25,0	<b>26,7</b>
	p	1,000	0,658	0,349	-	1,000	1,000	0,717	-	0,325	0,278	1,000	-	0,569	0,516	1,000	-
Ceftazidim	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	7,4	4,8	15,0	<b>8,8</b>	20,0	23,1	30,8	<b>23,9</b>	37,5	0,0	25,0	<b>23,8</b>	37,5	0,0	25,0	<b>26,7</b>
	p	1,000	0,658	0,349	-	0,732	1,000	0,702	-	0,325	0,278	1,000	-	0,569	0,516	1,000	-
Cefepim	N	0	10	20	<b>30</b>	0	5	13	<b>18</b>	0	2	8	<b>10</b>	0	1	4	<b>5</b>
	R(%)	-	10,0	15,0	<b>13,3</b>	-	0,0	15,4	<b>11,1</b>	-	50,0	12,5	<b>20,0</b>	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	-	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-	0,378	0,378	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 52: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Zeiträumen

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>				<i>Klebsiella spp.</i>				<i>Enterobacter spp.</i>				sonstige Enterobakterien			
		ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM			
		2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Gesamt
Imipenem	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	5,0	<b>1,5</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	1,000	0,294	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meropenem	N	10	21	20	<b>51</b>	14	13	13	<b>40</b>	3	5	8	<b>16</b>	6	3	4	<b>13</b>
	R(%)	0,0	0,0	5,0	<b>2,0</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	20,0	0,0	<b>6,3</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	1,000	0,392	-	-	-	-	-	1,000	0,313	1,000	-	-	-	-	-
Aztreonam	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	7,1	4,8	15,0	<b>8,7</b>	15,0	23,1	30,8	<b>21,7</b>	37,5	0,0	25,0	<b>23,8</b>	25,0	0,0	25,0	<b>20,0</b>
	p	1,000	0,659	0,346	-	0,476	1,000	0,435	-	0,325	0,278	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Fosfomycin	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	7	3	3	<b>13</b>
	R(%)	3,7	9,5	15,0	<b>8,8</b>	60,0	46,2	92,3	<b>65,2</b>	62,5	40,0	87,5	<b>66,7</b>	14,3	0,0	33,3	<b>15,4</b>
	p	0,390	1,000	0,349	-	0,548	0,167	<b>0,018</b>	-	1,000	0,280	0,174	-	1,000	1,000	0,423	-
Gentamicin	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	10,7	9,5	20,0	<b>13,0</b>	20,0	15,4	15,4	<b>17,4</b>	37,5	0,0	12,5	<b>19,0</b>	25,0	0,0	0,0	<b>13,3</b>
	p	0,729	0,712	0,431	-	0,713	1,000	1,000	-	0,253	0,532	1,000	-	0,467	1,000	1,000	-
Tobramycin	N	27	15	0	<b>42</b>	20	12	0	<b>32</b>	8	5	0	<b>13</b>	8	3	0	<b>11</b>
	R(%)	11,1	6,7	-	<b>9,5</b>	15,0	16,7	-	<b>15,6</b>	12,5	20,0	-	<b>15,4</b>	25,0	33,3	-	<b>27,3</b>
	p	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-
Amikacin	N	27	21	20	<b>68</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	0,0	0,0	20,0	<b>5,9</b>	10,0	0,0	0,0	<b>4,3</b>	12,5	0,0	12,5	<b>9,5</b>	25,0	0,0	0,0	<b>13,3</b>
	p	0,146	0,303	<b>0,006</b>	-	0,184	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-	0,467	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	42,9	38,1	25,0	<b>36,2</b>	35,0	23,1	30,8	<b>30,4</b>	50,0	0,0	25,0	<b>28,6</b>	50,0	33,3	50,0	<b>46,7</b>
	p	0,446	1,000	0,275	-	0,748	0,724	1,000	-	0,146	0,262	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Ciprofloxacin	N	28	21	20	<b>69</b>	20	13	13	<b>46</b>	8	5	8	<b>21</b>	8	3	4	<b>15</b>
	R(%)	10,7	9,5	10,0	<b>10,1</b>	10,0	0,0	0,0	<b>4,3</b>	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>	12,5	0,0	0,0	<b>6,7</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	0,184	1,000	1,000	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### **3.7.6 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

Die Resistenzlage der Enterobakterien getrennt nach nosokomial und ambulant erworbenen Sepsen findet sich in Tabelle 53. Im Vergleich der Resistenz zwischen beiden Infektionsorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 53: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>			sonstige Enterobakterien		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
Ampicillin	N	40	26	66	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	72,5	73,1	72,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	77,8	20,0	57,1
	p	1,000		-	-		-	-		-	0,091		-
Piperacillin	N	13	8	21	14	3	17	6	1	7	3	1	4
	R(%)	53,8	75,0	61,9	78,6	66,7	76,5	50,0	100,0	57,1	33,3	100,0	50,0
	p	0,400		-	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	39	26	65	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	28,2	23,1	26,2	34,3	33,3	34,1	93,3	83,3	90,5	55,6	20,0	42,9
	p	0,776		-	1,000		-	0,500		-	0,301		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	28	18	46	21	6	27	9	5	14	6	4	10
	R(%)	7,1	11,1	8,7	28,6	33,3	29,6	11,1	20,0	14,3	33,3	0,0	20,0
	p	0,639		-	1,000		-	1,000		-	0,467		-
Cefazolin	N	40	25	65	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	27,5	12,0	21,5	40,0	33,3	38,6	93,3	66,7	85,7	77,8	20,0	57,1
	p	0,216		-	1,000		-	0,184		-	0,091		-
Cefuroxim	N	40	26	66	35	9	44	15	6	21	9	4	13
	R(%)	20,0	7,7	15,2	28,6	22,2	27,3	86,7	83,3	85,7	77,8	25,0	61,5
	p	0,293		-	1,000		-	1,000		-	0,217		-
Ceftriaxon	N	40	25	65	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	12,5	4,0	9,2	25,7	22,2	25,0	26,7	33,3	28,6	55,6	0,0	35,7
	p	0,393		-	1,000		-	1,000		-	0,086		-
Cefotaxim	N	40	25	65	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	12,5	4,0	9,2	25,7	22,2	25,0	20,0	33,3	23,8	44,4	0,0	28,6
	p	0,393		-	1,000		-	0,598		-	0,221		-
Ceftazidim	N	40	25	65	35	9	44	15	6	21	9	5	14
	R(%)	12,5	4,0	9,2	22,9	22,2	22,7	20,0	33,3	23,8	44,4	0,0	28,6
	p	0,393		-	1,000		-	0,598		-	0,221		-
Cefepim	N	16	13	29	13	5	18	6	4	10	2	3	5
	R(%)	18,8	7,7	13,8	15,4	0,0	11,1	16,7	25,0	20,0	0,0	0,0	0,0
	p	0,606		-	1,000		-	1,000		-	-		-

**Fortsetzung Tabelle 53: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

ANTIBIOTIKUM		<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>			sonstige Enterobakterien		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt	nosokomial erworben	ambulant erworben	Gesamt
<b>Imipenem</b>	N	40	25	<b>65</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	0,0	4,0	<b>1,5</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	0,385		-	-		-	-		-	-		-
<b>Meropenem</b>	N	30	20	<b>50</b>	30	8	<b>38</b>	10	6	<b>16</b>	7	5	<b>12</b>
	R(%)	0,0	5,0	<b>2,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	16,7	<b>6,3</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	0,400		-	-		-	0,375		-	-		-
<b>Aztreonam</b>	N	40	26	<b>66</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	12,5	3,8	<b>9,1</b>	22,9	22,2	<b>22,7</b>	20,0	33,3	<b>23,8</b>	33,3	0,0	<b>21,4</b>
	p	0,390		-	1,000		-	0,598		-	0,258		-
<b>Fosfomycin</b>	N	40	25	<b>65</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	8	4	<b>12</b>
	R(%)	12,5	4,0	<b>9,2</b>	62,9	77,8	<b>65,9</b>	60,0	83,3	<b>66,7</b>	25,0	0,0	<b>16,7</b>
	p	0,393		-	0,695		-	0,613		-	0,515		-
<b>Gentamicin</b>	N	40	26	<b>66</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	15,0	11,5	<b>13,6</b>	17,1	11,1	<b>15,9</b>	26,7	0,0	<b>19,0</b>	22,2	0,0	<b>14,3</b>
	p	1,000		-	1,000		-	0,281		-	0,505		-
<b>Tobramycin</b>	N	27	12	<b>39</b>	25	5	<b>30</b>	10	3	<b>13</b>	7	3	<b>10</b>
	R(%)	11,1	8,3	<b>10,3</b>	20,0	0,0	<b>16,7</b>	20,0	0,0	<b>15,4</b>	42,9	0,0	<b>30,0</b>
	p	1,000		-	0,556		-	1,000		-	0,475		-
<b>Amikacin</b>	N	40	25	<b>65</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	7,5	4,0	<b>6,2</b>	5,7	0,0	<b>4,5</b>	13,3	0,0	<b>9,5</b>	22,2	0,0	<b>14,3</b>
	p	1,000		-	1,000		-	1,000		-	0,505		-
<b>Tetracyclin</b>	N	40	26	<b>66</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	45,0	26,9	<b>37,9</b>	31,4	11,1	<b>27,3</b>	26,7	33,3	<b>28,6</b>	55,6	40,0	<b>50,0</b>
	p	0,195		-	0,405		-	1,000		-	1,000		-
<b>Ciprofloxacin</b>	N	40	26	<b>66</b>	35	9	<b>44</b>	15	6	<b>21</b>	9	5	<b>14</b>
	R(%)	12,5	7,7	<b>10,6</b>	5,7	0,0	<b>4,5</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	11,1	0,0	<b>7,1</b>
	p	0,695		-	1,000		-	-		-	1,000		-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Infektionsorts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum

R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent

p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

### 3.7.7 Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

Die Resistenzlage der Enterobakterien ist für Blutkulturen aus einem ZVK und aus anderen Entnahmestellen in Tabelle 54 gesondert aufgeführt. Dabei zeigte sich bei *E. coli* eine signifikant höhere Resistenz gegenüber Tetracyclin bei Blutkulturen aus einem ZVK. Ebenfalls signifikant erhöht war die Resistenz bei *Klebsiella* spp. gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen der Generation 2 und 3a sowie gegenüber Gentamicin und Tetracyclin bei Blutkulturen, die aus einem ZVK abgenommen wurden. In den beiden Erregergruppen der *Enterobacter* spp. und sonstigen Enterobakterien gab es keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 54: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ANTIBIOTIKUM			<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.			<i>Enterobacter</i> spp.			sonstige Enterobakterien		
			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR											
	kein ZVK	ZVK	Ge- samt	kein ZVK	ZVK									
Ampicillin	N	28	21	49	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	71,4	76,2	73,5	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	66,7	66,7	66,7	
	p	0,755		-	-		-	-		-	1,000		-	
Piperacillin	N	4	7	11	5	5	10	1	3	4	1	2	3	
	R(%)	75,0	28,6	45,5	60,0	100,0	80,0	100,0	33,3	50,0	100,0	50,0	66,7	
	p	0,242		-	0,444		-	1,000		-	1,000		-	
Amoxicillin/ Clavulansäure	N	28	20	48	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	17,9	35,0	25,0	27,8	72,7	44,8	100,0	83,3	92,3	66,7	50,0	55,6	
	p	0,198		-	0,027		-	0,462		-	1,000		-	
Piperacillin/ Tazobactam	N	24	15	39	13	6	19	6	3	9	2	4	6	
	R(%)	4,2	20,0	10,3	23,1	66,7	36,8	16,7	33,3	22,2	50,0	0,0	16,7	
	p	0,279		-	0,129		-	1,000		-	0,333		-	
Cefazolin	N	28	20	48	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	17,9	30,0	22,9	44,4	72,7	55,2	85,7	83,3	84,6	66,7	66,7	66,7	
	p	0,488		-	0,249		-	1,000		-	1,000		-	
Cefuroxim	N	28	21	49	18	11	29	7	6	13	3	5	8	
	R(%)	17,9	14,3	16,3	22,2	63,6	37,9	100,0	83,3	92,3	66,7	80,0	75,0	
	p	1,000		-	0,048		-	0,462		-	1,000		-	
Ceftriaxon	N	28	20	48	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	7,1	10,0	8,3	22,2	63,6	37,9	28,6	33,3	30,8	33,3	50,0	44,4	
	p	1,000		-	0,048		-	1,000		-	1,000		-	
Cefotaxim	N	28	20	48	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	7,1	10,0	8,3	22,2	63,6	37,9	14,3	33,3	23,1	33,3	33,3	33,3	
	p	1,000		-	0,048		-	0,559		-	1,000		-	
Ceftazidim	N	28	20	48	18	11	29	7	6	13	3	6	9	
	R(%)	7,1	10,0	8,3	22,2	54,5	34,5	14,3	33,3	23,1	33,3	33,3	33,3	
	p	1,000		-	0,114		-	0,559		-	1,000		-	
Cefepim	N	19	10	29	9	5	14	6	3	9	1	3	4	
	R(%)	10,5	20,0	13,8	0,0	40,0	14,3	16,7	33,3	22,2	0,0	0,0	0,0	
	p	0,592		-	0,110		-	1,000		-	-		-	

**Fortsetzung Tabelle 54: Resistenzlage der Enterobakterien im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

ANTIBIOTIKUM	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>			<i>Enterobacter spp.</i>			sonstige Enterobakterien			
	ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			
	kein ZVK	ZVK	Ge-samt	kein ZVK	ZVK	Ge-samt	kein ZVK	ZVK	Ge-samt	kein ZVK	ZVK	Ge-samt	
Imipenem	N	28	20	<b>48</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	3,6	0,0	<b>2,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000		-	-		-	-		-	-		-
Meropenem	N	26	16	<b>42</b>	17	9	<b>26</b>	6	5	<b>11</b>	3	5	<b>8</b>
	R(%)	3,8	0,0	<b>2,4</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	16,7	0,0	<b>9,1</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000		-	-		-	1,000		-	-		-
Aztreonam	N	28	21	<b>49</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	7,1	9,5	<b>8,2</b>	22,2	54,5	<b>34,5</b>	14,3	33,3	<b>23,1</b>	0,0	33,3	<b>22,2</b>
	p	1,000		-	0,114		-	0,559		-	0,500		-
Fosfomycin	N	28	20	<b>48</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	5	<b>8</b>
	R(%)	10,7	15,0	<b>12,5</b>	83,3	72,7	<b>79,3</b>	85,7	66,7	<b>76,9</b>	33,3	20,0	<b>25,0</b>
	p	0,683		-	0,646		-	0,559		-	1,000		-
Gentamicin	N	28	21	<b>49</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	14,3	9,5	<b>12,2</b>	5,6	54,5	<b>24,1</b>	14,3	16,7	<b>15,4</b>	0,0	16,7	<b>11,1</b>
	p	0,688		-	<b>0,006</b>		-	1,000		-	1,000		-
Tobramycin	N	11	12	<b>23</b>	9	6	<b>15</b>	2	3	<b>5</b>	2	3	<b>5</b>
	R(%)	0,0	8,3	<b>4,3</b>	11,1	66,7	<b>33,3</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	66,7	<b>40,0</b>
	p	1,000		-	0,089		-	-		-	0,400		-
Amikacin	N	28	20	<b>48</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	10,7	5,0	<b>8,3</b>	0,0	18,2	<b>6,9</b>	0,0	16,7	<b>7,7</b>	0,0	16,7	<b>11,1</b>
	p	0,631		-	0,135		-	0,462		-	1,000		-
Tetracyclin	N	28	21	<b>49</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	10,7	66,7	<b>34,7</b>	22,2	63,6	<b>37,9</b>	14,3	33,3	<b>23,1</b>	66,7	66,7	<b>66,7</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>		-	<b>0,048</b>		-	0,559		-	1,000		-
Ciprofloxacin	N	28	21	<b>49</b>	18	11	<b>29</b>	7	6	<b>13</b>	3	6	<b>9</b>
	R(%)	3,6	14,3	<b>8,2</b>	0,0	18,2	<b>6,9</b>	0,0	0,0	<b>0,0</b>	0,0	16,7	<b>11,1</b>
	p	0,301		-	0,135		-	-		-	1,000		-

N: Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘  
(p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.8 Resistenzlage der Nonfermenter

#### 3.8.1 Resistenzlage der Nonfermenter im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen

Die Resistenzlage der Nonfermenter ist in Tabelle 55 wiedergegeben. Pseudomonaden zeigten mit einer Resistenzrate von 84,2% gegenüber Ceftriaxon, 89,5% gegenüber Cefotaxim und 84,2% gegenüber Tetracyclin im Vergleich zu den anderen Nonfermentern eine signifikant höhere Resistenz. Hingegen waren diese Antibiotika bei *Acinetobacter spp.* signifikant besser wirksam. Diese Erregergruppe war zudem mit einer Sensibilität von 100,0% signifikant weniger resistent

gegenüber Imipenem und Tobramycin. In der Gruppe der sonstigen Nonfermenter fiel eine höhere Resistenzlage in Bezug auf Imipenem, Aztreonam und Amikacin auf.

**Tabelle 55: Resistenzlage der Nonfermenter im Überblick und im Vergleich zwischen den Untergruppen**

ANTIBIOTIKUM		Nonfermenter			
			Pseudomonaden	Acinetobacter spp.	sonstige Nonfermenter
Piperacillin	N	14	9	4	1
	R(%)	35,7	33,3	25,0	100,0
	p	-	1,000	1,000	0,357
Piperacillin/ Tazobactam	N	22	10	8	4
	R(%)	4,5	10,0	0,0	0,0
	p	-	0,455	1,000	1,000
Ceftriaxon	N	36	19	12	5
	R(%)	61,1	84,2	8,3	100,0
	p	-	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,134
Cefotaxim	N	36	19	12	5
	R(%)	66,7	89,5	16,7	100,0
	p	-	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,146
Ceftazidim	N	35	19	12	4
	R(%)	17,1	21,1	8,3	25,0
	p	-	0,666	0,640	0,546
Cefepim	N	16	10	3	3
	R(%)	31,3	20,0	33,3	66,7
	p	-	0,299	1,000	0,214
Imipenem	N	36	19	12	5
	R(%)	30,6	36,8	0,0	80,0
	p	-	0,481	<b>0,006</b>	<b>0,023</b>
Meropenem	N	30	16	10	4
	R(%)	23,3	31,3	0,0	50,0
	p	-	0,399	0,064	0,225
Aztreonam	N	35	18	12	5
	R(%)	34,3	33,3	16,7	80,0
	p	-	1,000	0,149	<b>0,038</b>
Gentamicin	N	36	19	12	5
	R(%)	22,2	21,1	8,3	60,0
	p	-	1,000	0,224	0,061
Tobramycin	N	23	11	10	2
	R(%)	26,1	45,5	0,0	50,0
	p	-	0,069	<b>0,019</b>	0,462
Amikacin	N	36	19	12	5
	R(%)	16,7	15,8	0,0	60,0
	p	-	1,000	0,079	<b>0,024</b>
Tetracyclin	N	35	19	12	4
	R(%)	57,1	84,2	8,3	75,0
	p	-	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,619
Ciprofloxacin	N	36	19	12	5
	R(%)	11,1	15,8	0,0	20,0
	p	-	0,605	0,278	0,466

N: Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Nonfermenter-Untergruppe und dem Mittel aller anderen Nonfermenter (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

### 3.8.2 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern

Die Resistenzlage der Nonfermenter getrennt nach den Geschlechtern der Patienten ist in Tabelle 56 aufgeführt und lässt keine signifikanten Unterschiede erkennen.

ANTIBIOTIKUM		Pseudomonaden			Acinetobacter spp.			sonstige Nonfermenter		
		GESCHLECHT			GESCHLECHT			GESCHLECHT		
		männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt	männlich	weiblich	Gesamt
Piperacillin	N	6	3	9	2	2	4	0	1	1
	R(%)	16,7	66,7	33,3	0,0	50,0	25,0	-	100,0	100,0
	p	0,226			1,000			-		
Piperacillin/ Tazobactam	N	4	6	10	4	4	8	3	1	4
	R(%)	0,0	16,7	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000			-			-		
Ceftriaxon	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	90,0	77,8	84,2	0,0	16,7	8,3	100,0	100,0	100,0
	p	0,582			1,000			-		
Cefotaxim	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	90,0	88,9	89,5	0,0	33,3	16,7	100,0	100,0	100,0
	p	1,000			0,455			-		
Ceftazidim	N	10	9	19	6	6	12	2	2	4
	R(%)	20,0	22,2	21,1	0,0	16,7	8,3	0,0	50,0	25,0
	p	1,000			1,000			1,000		
Cefepim	N	4	6	10	2	1	3	2	1	3
	R(%)	25,0	16,7	20,0	0,0	100,0	33,3	50,0	100,0	66,7
	p	1,000			0,333			1,000		
Imipenem	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	30,0	44,4	36,8	0,0	0,0	0,0	66,7	100,0	80,0
	p	0,650			-			1,000		
Meropenem	N	7	9	16	5	5	10	3	1	4
	R(%)	14,3	44,4	31,3	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0	50,0
	p	0,308			-			1,000		
Aztreonam	N	9	9	18	6	6	12	3	2	5
	R(%)	22,2	44,4	33,3	16,7	16,7	16,7	66,7	100,0	80,0
	p	0,620			1,000			1,000		
Gentamicin	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	20,0	22,2	21,1	16,7	0,0	8,3	66,7	50,0	60,0
	p	1,000			1,000			1,000		
Tobramycin	N	7	4	11	5	5	10	1	1	2
	R(%)	42,9	50,0	45,5	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	50,0
	p	1,000			-			1,000		
Amikacin	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	10,0	22,2	15,8	0,0	0,0	0,0	66,7	50,0	60,0
	p	0,582			-			1,000		
Tetracyclin	N	10	9	19	6	6	12	2	2	4
	R(%)	90,0	77,8	84,2	0,0	16,7	8,3	50,0	100,0	75,0
	p	0,582			1,000			1,000		
Ciprofloxacin	N	10	9	19	6	6	12	3	2	5
	R(%)	30,0	0,0	15,8	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	20,0
	p	0,211			-			1,000		

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jeweiligen Geschlechts mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen männlichen und weiblichen Patienten

### **3.8.3 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

In Tabelle 57 ist die Resistenzlage der Nonfermenter für die einzelnen Altersgruppen dargestellt, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in der Resistenzlage zwischen den Altersgruppen zeigten.

**Tabelle 57: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	Pseudomonaden					<i>Acinetobacter</i> spp.					sonstige Nonfermenter					
	ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					
	Neu-geborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schul-kinder/Jugendliche	Gesamt	Neu-geborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schul-kinder/Jugendliche	Gesamt	Neu-geborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schul-kinder/Jugendliche	Gesamt	
	N	R(%)	p	N	R(%)	p	N	R(%)	p	N	R(%)	p	N	R(%)	p	
Piperacillin	N	0	3	2	4	9	0	3	0	1	4	0	1	0	0	1
	R(%)	-	33,3	0,0	50,0	33,3	-	0,0	-	100,0	25,0	-	100,0	-	-	100,0
	p	-	1,000	0,500	0,524	-	-	0,250	-	0,250	-	-	-	-	-	-
Piperacillin/ Tazobactam	N	1	1	3	5	10	0	2	2	4	8	1	1	1	1	4
	R(%)	0,0	0,0	33,3	0,0	10,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000	1,000	0,300	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxon	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	100,0	100,0	100,0	66,7	84,2	-	0,0	50,0	0,0	8,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	p	1,000	1,000	0,530	0,087	-	-	1,000	0,167	1,000	-	-	-	-	-	-
Cefotaxim	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	100,0	100,0	100,0	77,8	89,5	-	20,0	0,0	20,0	16,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	p	1,000	1,000	1,000	0,211	-	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-
Ceftazidim	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	1	1	1	4
	R(%)	0,0	50,0	20,0	11,1	21,1	-	20,0	0,0	0,0	8,3	0,0	100,0	0,0	0,0	25,0
	p	1,000	0,178	1,000	0,582	-	-	0,417	1,000	1,000	-	1,000	0,250	1,000	1,000	-
Cefepim	N	1	2	3	4	10	0	1	0	2	3	0	1	1	1	3
	R(%)	0,0	50,0	33,3	0,0	20,0	-	100,0	-	0,0	33,3	-	100,0	100,0	0,0	66,7
	p	1,000	0,378	1,000	0,467	-	-	0,333	-	0,333	-	-	1,000	1,000	0,333	-
Imipenem	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	0,0	50,0	60,0	22,2	36,8	-	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0	80,0
	p	1,000	0,603	0,305	0,350	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	0,200	-
Meropenem	N	1	3	4	8	16	0	4	2	4	10	1	1	1	1	4
	R(%)	0,0	33,3	50,0	25,0	31,3	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	50,0
	p	1,000	1,000	0,547	1,000	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	1,000	-
Aztreonam	N	1	4	4	9	18	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	0,0	50,0	50,0	22,2	33,3	-	0,0	0,0	40,0	16,7	100,0	100,0	100,0	0,0	80,0
	p	1,000	0,569	0,569	0,620	-	-	0,470	1,000	0,152	-	1,000	1,000	1,000	0,200	-

Fortsetzung Tabelle 57: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Altersgruppen der Patienten																
ANTIBIOTIKUM		Pseudomonaden					Acinetobacter spp.					sonstige Nonfermenter				
		ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE					ALTERSGRUPPE				
		Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt	Neugeborene	Säuglinge	Kleinkinder	Schulkinder/Jugendliche	Gesamt
Gentamicin	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	0,0	50,0	0,0	22,2	21,1	-	0,0	0,0	20,0	8,3	0,0	50,0	100,0	100,0	60,0
	p	1,000	0,178	0,530	1,000	-	-	1,000	1,000	0,417	-	0,400	1,000	1,000	1,000	-
Tobramycin	N	0	3	2	6	11	0	4	2	4	10	1	1	0	0	2
	R(%)	-	100,0	0,0	33,3	45,5	-	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	-	-	50,0
	p	-	0,061	0,455	0,567	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	-	-	-
Amikacin	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	0,0	25,0	0,0	22,2	15,8	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	100,0	100,0	60,0
	p	1,000	0,530	0,530	0,582	-	-	-	-	-	-	0,400	1,000	1,000	1,000	-
Tetracyclin	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	1	1	1	4
	R(%)	100,0	100,0	100,0	66,7	84,2	-	0,0	0,0	20,0	8,3	100,0	100,0	100,0	0,0	75,0
	p	1,000	1,000	0,530	0,087	-	-	1,000	1,000	0,417	-	1,000	1,000	1,000	0,250	-
Ciprofloxacin	N	1	4	5	9	19	0	5	2	5	12	1	2	1	1	5
	R(%)	0,0	50,0	0,0	11,1	15,8	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	20,0
	p	1,000	0,097	0,530	1,000	-	-	-	-	-	-	1,000	0,400	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten der jeweiligen Altersgruppe mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Altersgruppe und dem Mittel aller anderen Altersgruppen

### **3.8.4 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

In Tabelle 58 ist die Resistenzlage der Nonfermenter getrennt nach den Begleiterkrankungen der Kinder und Jugendlichen aufgeführt. Dabei zeigte sich bei Pseudomonaden von chirurgischen Patienten eine signifikant höhere Resistenz gegenüber Gentamicin und Ciprofloxacin im Vergleich zu Patienten mit anderen Begleiterkrankungen.

**Tabelle 58: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM	Pseudomonaden									Acinetobacter spp.									
	BEGLEITERKRANKUNG									BEGLEITERKRANKUNG									
	infek- tiologi- sch	solide Tumore	häma- tologi- sche Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tologi- sch	sons- tige	keine	Ge- samt	infek- tiologi- sch	solide Tumore	häma- tologi- sche Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tologi- sch	sons- tige	keine	Ge- samt	
Piperacillin	N R(%) p	1 0,0 1,000	1 100,0 0,333	2 0,0 0,500	0 - -	2 50,0 1,000	0 - -	3 33,3 1,000	0 - -	<b>9</b> <b>33,3</b> -	0 - -	0 - -	0 - -	0 - 1,000	1 0,0 -	0 - -	2 50,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>4</b> <b>25,0</b> -
Piperacillin/ Tazobactam	N R(%) p	1 0,0 1,000	1 0,0 1,000	5 20,0 1,000	0 - -	0 - -	1 0,0 1,000	2 0,0 1,000	0 - -	<b>10</b> <b>10,0</b> -	2 0,0 -	3 0,0 -	1 0,0 -	0 - -	0 - -	2 0,0 -	0 - -	<b>8</b> <b>0,0</b> -	
Ceftriaxon	N R(%) p	2 100,0 1,000	2 50,0 0,298	7 100,0 0,263	0 - -	2 100,0 1,000	1 100,0 1,000	5 60,0 0,155	0 - -	<b>19</b> <b>84,2</b> -	2 50,0 0,167	3 0,0 1,000	1 0,0 1,000	0 - -	1 0,0 1,000	0 - -	4 0,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>12</b> <b>8,3</b> -
Cefotaxim	N R(%) p	2 100,0 1,000	2 100,0 1,000	7 100,0 0,509	0 - -	2 100,0 1,000	1 100,0 1,000	5 60,0 0,058	0 - -	<b>19</b> <b>89,5</b> -	2 50,0 0,318	3 0,0 1,000	1 0,0 1,000	0 - -	1 0,0 1,000	0 - -	4 25,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>12</b> <b>16,7</b> -
Ceftazidim	N R(%) p	2 0,0 1,000	2 0,0 1,000	7 14,3 1,000	0 - -	2 50,0 0,386	1 0,0 1,000	5 40,0 0,272	0 - -	<b>19</b> <b>21,1</b> -	2 50,0 0,167	3 0,0 1,000	1 0,0 1,000	0 - 1,000	1 0,0 -	0 - -	4 0,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>12</b> <b>8,3</b> -
Cefepim	N R(%) p	1 0,0 1,000	1 0,0 1,000	5 20,0 1,000	0 - -	1 100,0 0,200	1 0,0 1,000	1 0,0 1,000	0 - -	<b>10</b> <b>20,0</b> -	1 100,0 0,333	1 0,0 1,000	1 0,0 1,000	0 - -	0 - -	0 - -	0 - -	0 - -	<b>3</b> <b>33,3</b> -
Imipenem	N R(%) p	2 50,0 1,000	2 50,0 1,000	7 28,6 0,656	0 - -	2 50,0 1,000	1 0,0 1,000	5 40,0 1,000	0 - -	<b>19</b> <b>36,8</b> -	2 0,0 -	3 0,0 -	1 0,0 -	0 - -	1 0,0 -	0 - -	4 0,0 -	1 0,0 -	<b>12</b> <b>0,0</b> -
Meropenem	N R(%) p	1 0,0 1,000	2 50,0 1,000	6 33,3 1,000	0 - -	2 50,0 1,000	1 0,0 1,000	4 25,0 1,000	0 - -	<b>16</b> <b>31,3</b> -	2 0,0 -	3 0,0 -	1 0,0 -	0 - -	0 - -	0 - -	3 0,0 -	1 0,0 -	<b>10</b> <b>0,0</b> -
Aztreonam	N R(%) p	1 0,0 1,000	2 50,0 1,000	7 28,6 1,000	0 - -	2 50,0 1,000	1 0,0 1,000	5 40,0 1,000	0 - -	<b>18</b> <b>33,3</b> -	2 0,0 1,000	3 33,3 0,455	1 0,0 1,000	0 - -	1 0,0 1,000	0 - -	4 25,0 1,000	1 0,0 1,000	<b>12</b> <b>16,7</b> -

Fortsetzung Tabelle 58: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten																			
ANTIBIOTIKUM		Pseudomonaden								Acinetobacter spp.									
		BEGLEITERKRANKUNG								BEGLEITERKRANKUNG									
		infek- tiolo- gisch	solide Tumore	häma- tologi- sche Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tologi- sch	sons- tige	keine	Ge- samt	infek- tiolo- gisch	solide Tumore	häma- tologi- sche Tumore	Trans- plan- tation	chirur- gisch	neona- tologi- sch	sons- tige	keine	Ge- samt
<b>Gentamicin</b>	N	2	2	7	0	2	1	5	0	<b>19</b>	2	3	1	0	1	0	4	1	<b>12</b>
	R(%)	0,0	50,0	0,0	-	100,0	0,0	20,0	-	<b>21,1</b>	0,0	0,0	100,0	-	0,0	-	0,0	0,0	<b>8,3</b>
	p	1,000	0,386	0,245	-	<b>0,035</b>	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	0,083	-	1,000	-	1,000	1,000	-
<b>Tobramycin</b>	N	1	1	2	0	2	0	5	0	<b>11</b>	1	2	1	0	1	0	4	1	<b>10</b>
	R(%)	0,0	100,0	0,0	-	100,0	-	40,0	-	<b>45,5</b>	0,0	0,0	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	0,455	0,455	-	0,182	-	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Amikacin</b>	N	2	2	7	0	2	1	5	0	<b>19</b>	2	3	1	0	1	0	4	1	<b>12</b>
	R(%)	0,0	50,0	0,0	-	0,0	0,0	40,0	-	<b>15,8</b>	0,0	0,0	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	0,298	0,263	-	1,000	1,000	0,155	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Tetracyclin</b>	N	2	2	7	0	2	1	5	0	<b>19</b>	2	3	1	0	1	0	4	1	<b>12</b>
	R(%)	100,0	50,0	100,0	-	100,0	100,0	60,0	-	<b>84,2</b>	0,0	0,0	0,0	-	0,0	-	25,0	0,0	<b>8,3</b>
	p	1,000	0,298	0,263	-	1,000	1,000	0,155	-	-	1,000	1,000	1,000	-	1,000	-	0,333	1,000	-
<b>Ciprofloxacin</b>	N	2	2	7	0	2	1	5	0	<b>19</b>	2	3	1	0	1	0	4	1	<b>12</b>
	R(%)	0,0	0,0	14,3	-	100,0	0,0	0,0	-	<b>15,8</b>	0,0	0,0	0,0	-	0,0	-	0,0	0,0	<b>0,0</b>
	p	1,000	1,000	1,000	-	<b>0,018</b>	1,000	0,530	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen (p-Werte <0,050 fett gedruckt)

**Fortsetzung Tabelle 58: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Begleiterkrankungen der Patienten**

ANTIBIOTIKUM		sonstige Nonfermenter								Gesamt
		BEGLEITERKRANKUNG								
		infektiologisch	solide Tumore	hämatologische Tumore	Transplantation	chirurgisch	neonatalogisch	sonstige	keine	
Piperacillin	N	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	R(%)	-	-	-	-	100,0	-	-	-	100,0
Piperacillin/ Tazobactam	N	0	0	1	0	0	2	1	0	4
	R(%)	-	-	0,0	-	-	0,0	0,0	-	0,0
Ceftriaxon	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-	100,0
Cefotaxim	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-	100,0
Ceftazidim	N	0	0	1	0	1	1	1	0	4
	R(%)	-	-	0,0	-	100,0	0,0	0,0	-	25,0
	p	-	-	1,000	-	0,250	1,000	1,000	-	-
Cefepim	N	0	0	1	0	0	1	1	0	3
	R(%)	-	-	100,0	-	-	100,0	0,0	-	66,7
	p	-	-	1,000	-	-	1,000	0,333	-	-
Imipenem	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	100,0	100,0	0,0	-	80,0
	p	-	-	1,000	-	1,000	1,000	0,200	-	-
Meropenem	N	0	0	1	0	0	2	1	0	4
	R(%)	-	-	100,0	-	-	50,0	0,0	-	50,0
	p	-	-	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-
Aztreonam	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	100,0	100,0	0,0	-	80,0
	p	-	-	1,000	-	1,000	1,000	0,200	-	-
Gentamicin	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	0,0	50,0	100,0	-	60,0
	p	-	-	1,000	-	0,400	1,000	1,000	-	-
Tobramycin	N	0	0	0	0	1	1	0	0	2
	R(%)	-	-	-	-	0,0	100,0	-	-	50,0
	p	-	-	-	-	1,000	1,000	-	-	-
Amikacin	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	100,0	-	0,0	50,0	100,0	-	60,0
	p	-	-	1,000	-	0,400	1,000	1,000	-	-
Tetracyclin	N	0	0	1	0	1	1	1	0	4
	R(%)	-	-	100,0	-	100,0	100,0	0,0	-	75,0
	p	-	-	1,000	-	1,000	1,000	0,250	-	-
Ciprofloxacin	N	0	0	1	0	1	2	1	0	5
	R(%)	-	-	0,0	-	0,0	50,0	0,0	-	20,0
	p	-	-	1,000	-	1,000	0,400	1,000	-	-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der jeweiligen Begleiterkrankung und dem Mittel aller anderen Begleiterkrankungen

### 3.8.5 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Zeiträumen

Die Resistenzlage der Nonfermenter für die einzelnen Zeiträume, in denen die Patienten an Sepsis litten, ist in Tabelle 59 aufgeführt, wobei sich im Resistenzvergleich zwischen den Zeiträumen keine signifikanten Auffälligkeiten zeigten.

Tabelle 59: Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Zeiträumen												
ANTIBIOTIKUM	Pseudomonaden				Acinetobacter spp.				sonstige Nonfermenter			
	ZEITRAUM				ZEITRAUM				ZEITRAUM			
	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt	2000-2002	2003-2005	2006-2008	Ge-samt
Piperacillin	N 9	0	0	9	4	0	0	4	1	0	0	1
R(%)	33,3	-	-	33,3	25,0	-	-	25,0	100,0	-	-	100,0
Piperacillin/ Tazobactam	N 1	3	6	10	0	6	2	8	0	1	3	4
R(%)	0,0	0,0	16,7	10,0	-	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0
p	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxon	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	70,0	100,0	100,0	84,2	0,0	16,7	0,0	8,3	100,0	100,0	100,0	100,0
p	0,211	1,000	0,517	-	1,000	1,000	1,000	-	-	-	-	-
Cefotaxim	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	80,0	100,0	100,0	89,5	25,0	0,0	50,0	16,7	100,0	100,0	100,0	100,0
p	0,474	1,000	1,000	-	1,000	0,455	0,318	-	-	-	-	-
Ceftazidim	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	2	4
R(%)	30,0	0,0	16,7	21,1	0,0	0,0	50,0	8,3	100,0	0,0	0,0	25,0
p	0,582	1,000	1,000	-	1,000	1,000	0,167	-	0,250	1,000	1,000	-
Cefepim	N 1	3	6	10	0	1	2	3	0	0	3	3
R(%)	100,0	0,0	16,7	20,0	-	0,0	50,0	33,3	-	-	66,7	66,7
p	0,200	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	-	-	-	-	-
Imipenem	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	50,0	0,0	33,3	36,8	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	66,7	80,0
p	0,350	0,263	1,000	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-
Meropenem	N 7	3	6	16	2	6	2	10	0	1	3	4
R(%)	42,9	0,0	33,3	31,3	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0	66,7	50,0
p	0,596	0,509	1,000	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	-
Aztreonam	N 9	3	6	18	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	44,4	0,0	33,3	33,3	25,0	16,7	0,0	16,7	100,0	100,0	66,7	80,0
p	0,620	0,515	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Gentamicin	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	40,0	0,0	0,0	21,1	0,0	16,7	0,0	8,3	0,0	0,0	100,0	60,0
p	0,087	1,000	0,255	-	1,000	1,000	1,000	-	0,400	0,400	0,100	-
Tobramycin	N 10	1	0	11	4	6	0	10	1	1	0	2
R(%)	50,0	0,0	-	45,5	0,0	0,0	-	0,0	0,0	100,0	-	50,0
p	1,000	1,000	-	-	-	-	-	-	1,000	1,000	-	-
Amikacin	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	30,0	0,0	0,0	15,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	60,0
p	0,211	1,000	0,517	-	-	-	-	-	0,400	0,400	0,100	-
Tetracyclin	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	2	4
R(%)	70,0	100,0	100,0	84,2	25,0	0,0	0,0	8,3	100,0	100,0	50,0	75,0
p	0,211	1,000	0,517	-	0,333	1,000	1,000	-	1,000	1,000	1,000	-
Ciprofloxacin	N 10	3	6	19	4	6	2	12	1	1	3	5
R(%)	30,0	0,0	0,0	15,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	20,0
p	0,211	1,000	0,517	-	-	-	-	-	1,000	1,000	1,000	-

N: Anzahl der Blutkulturen des jeweiligen Zeitraums mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen dem jeweiligen Zeitraum und dem Mittel der beiden anderen Zeiträume

### 3.8.6 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

In Tabelle 60 ist die Resistenzlage der Nonfermenter für nosokomial und ambulant erworbene Sepsen gesondert angegeben. Im Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

ANTIBIOTIKUM		Pseudomonaden			Acinetobacter spp.			sonstige Nonfermenter		
		INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT			INFEKTIONSORT		
		nosoko- mial erw.	ambu- lant erw.	Gesamt	nosoko- mial erw.	ambu- lant erw.	Gesamt	nosoko- mial erw.	ambu- lant erw.	Gesamt
Piperacillin	N	7	1	8	3	0	3	1	0	1
	R(%)	28,6	0,0	25,0	33,3		33,3	100,0		100,0
	p	1,000		-	-		-	-		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	7	3	10	6	2	8	3	1	4
	R(%)	14,3	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000		-	-		-	-		-
Ceftriaxon	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	85,7	75,0	83,3	0,0	50,0	9,1	100,0	100,0	100,0
	p	1,000		-	0,182		-	-		-
Cefotaxim	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	92,9	75,0	88,9	22,2	0,0	18,2	100,0	100,0	100,0
	p	0,405		-	1,000		-	-		-
Ceftazidim	N	14	4	18	9	2	11	3	1	4
	R(%)	21,4	0,0	16,7	11,1	0,0	9,1	33,3	0,0	25,0
	p	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Cefepim	N	7	2	9	2	1	3	2	1	3
	R(%)	14,3	0,0	11,1	50,0	0,0	33,3	50,0	100,0	66,7
	p	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Imipenem	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	35,7	25,0	33,3	0,0	0,0	0,0	75,0	100,0	80,0
	p	1,000		-	-		-	1,000		-
Meropenem	N	12	3	15	7	2	9	3	1	4
	R(%)	33,3	0,0	26,7	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0	50,0
	p	0,516		-	-		-	1,000		-
Aztreonam	N	14	3	17	9	2	11	4	1	5
	R(%)	35,7	0,0	29,4	22,2	0,0	18,2	75,0	100,0	80,0
	p	0,515		-	1,000		-	1,000		-
Gentamicin	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	21,4	0,0	16,7	11,1	0,0	9,1	50,0	100,0	60,0
	p	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Tobramycin	N	8	2	10	8	1	9	2	0	2
	R(%)	50,0	0,0	40,0	0,0	0,0	0,0	50,0		50,0
	p	0,467		-	-		-	-		-
Amikacin	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	21,4	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	50,0	100,0	60,0
	p	1,000		-	-		-	1,000		-
Tetracyclin	N	14	4	18	9	2	11	3	1	4
	R(%)	85,7	75,0	83,3	11,1	0,0	9,1	66,7	100,0	75,0
	p	1,000		-	1,000		-	1,000		-
Ciprofloxacin	N	14	4	18	9	2	11	4	1	5
	R(%)	14,3	0,0	11,1	0,0	0,0	0,0	25,0	0,0	20,0
	p	1,000		-	-		-	1,000		-

N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten des jew. Infektionsorts mit Resistenztestung zum jew. Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis

### 3.8.7 Resistenzlage der Nonfermenter im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen

In Tabelle 61 ist die Resistenzlage der Nonfermenter für Blutkulturen aus einem ZVK und aus anderen Entnahmestellen getrennt aufgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

ANTIBIOTIKUM		Pseudomonaden			Acinetobacter spp.			sonstige Nonfermenter		
		ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR			ENTNAHMESTELLE DER BLUTKULTUR		
		kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt	kein ZVK	ZVK	Gesamt
Piperacillin	N	2	4	6	1	1	2	0	1	1
	R(%)	0,0	50,0	33,3	0,0	0,0	0,0	-	100,0	100,0
	p	0,467		-	-		-	-		-
Piperacillin/ Tazobactam	N	3	6	9	2	2	4	1	3	4
	R(%)	0,0	16,7	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	p	1,000		-	-		-	-		-
Ceftriaxon	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	80,0	90,0	86,7	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0
	p	1,000		-	-		-	-		-
Cefotaxim	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	80,0	100,0	93,3	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0
	p	0,333		-	-		-	-		-
Ceftazidim	N	5	10	15	3	3	6	1	3	4
	R(%)	0,0	20,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	25,0
	p	0,524		-	-		-	1,000		-
Cefepim	N	2	7	9	0	1	1	0	3	3
	R(%)	0,0	28,6	22,2	-	0,0	0,0	-	66,7	66,7
	p	1,000		-	-		-	-		-
Imipenem	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	20,0	40,0	33,3	0,0	0,0	0,0	100,0	75,0	80,0
	p	0,600		-	-		-	1,000		-
Meropenem	N	4	10	14	3	2	5	1	3	4
	R(%)	0,0	40,0	28,6	0,0	0,0	0,0	0,0	66,7	50,0
	p	0,251		-	-		-	1,000		-
Aztreonam	N	4	10	14	3	3	6	1	4	5
	R(%)	0,0	40,0	28,6	0,0	0,0	0,0	100,0	75,0	80,0
	p	0,251		-	-		-	1,000		-
Gentamicin	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	0,0	30,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	75,0	60,0
	p	0,505		-	-		-	0,400		-
Tobramycin	N	4	4	8	3	2	5	1	1	2
	R(%)	0,0	75,0	37,5	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	50,0
	p	0,143		-	-		-	1,000		-
Amikacin	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	0,0	10,0	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	75,0	60,0
	p	1,000		-	-		-	0,400		-
Tetracyclin	N	5	10	15	3	3	6	1	3	4
	R(%)	80,0	90,0	86,7	0,0	0,0	0,0	100,0	66,7	75,0
	p	1,000		-	-		-	1,000		-
Ciprofloxacin	N	5	10	15	3	3	6	1	4	5
	R(%)	0,0	20,0	13,3	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0	20,0
	p	0,524		-	-		-	1,000		-

N: Anzahl der Blutkulturen der jeweiligen Entnahmestelle mit Resistenztestung zum jeweiligen Antibiotikum  
R(%): Anteil der resistenten Blutkulturen innerhalb N in Prozent  
p: p-Wert im Vergleich der Resistenzlage zwischen der Entnahmestelle ‚kein ZVK‘ und ‚ZVK‘

## **4 Diskussion**

### **4.1 Studienpopulation**

#### **4.1.1 Geschlecht der Patienten**

Das Geschlechterverhältnis der Studienpopulation ist mit 52,2% zugunsten der männlichen Patienten verlagert, was primär möglicherweise auf den höheren Anteil von Jungen (51%) in der österreichischen Bevölkerung zwischen 0 und 19 Jahren zurückzuführen ist [235].

#### **4.1.2 Alter der Patienten**

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei 43,7 Monaten. Von den Kindern und Jugendlichen war knapp die Hälfte der Patienten bei Erkrankung jünger als 1 Jahr (23,1% Neugeborene und 24,5% Säuglinge), wobei nur ein knapp ein Viertel (23,2% Schulkinder und Jugendliche) 6 Jahre alt oder älter war. Zwar kann aus diesen Daten keine altersspezifische Inzidenz oder Prävalenz für das Krankheitsbild berechnet werden, dennoch spricht die Altersverteilung dafür, dass vor allem junge Patienten und dabei insbesondere Neugeborene und Säuglinge an dem Krankheitsbild Sepsis leiden, während das Risiko für ältere Patienten geringer ist. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen zur altersspezifischen Inzidenz der schweren kindlichen Sepsis in einer amerikanischen Studie von Hartman et al., in der im Jahr 2005 die Inzidenz für Neugeborene mit 9,70/1000 Lebendgeburten und für Säuglinge mit 2,25/1000 Bewohner deutlich höher lag als die Inzidenz für Patienten über einem Jahr (zwischen 0,23 – 0,52/1000 Bewohner) [3]. In einer kanadischen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen konnte ebenfalls eine deutliche Abnahme der Inzidenz mit zunehmendem Alter gezeigt werden [236].

#### **4.1.3 Begleiterkrankungen der Patienten**

Bei 88,8% der Patienten waren in den Diagnosen des klinischen Aufenthalts neben Sepsis weitere Begleiterkrankungen angegeben. In einigen epidemiologischen Studien zu schwerer Sepsis bei Kindern zeigten sich Komorbiditätsraten von 40-77% [3–5], wobei sich diese Zahlen nicht direkt mit der Begleiterkrankungsrate der vorliegenden Studie vergleichen lassen, da sowohl die Auswahl des Patientenkollektivs als auch die Definition von Komorbidität/Begleiterkrankung voneinander abweichen. Dennoch lassen die Studiendaten genauso wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den Rückschluss zu, dass der Großteil der

septischen Patienten zudem an einer anderen Erkrankung leidet, die in gewissen Fällen (z.B. bei Vorliegen von Neoplasien) sicherlich auch als Risikofaktor für die Erkrankung an einer schweren Infektion angesehen werden kann.

Über alle Altersgruppen hinweg waren in der vorliegenden Arbeit infektiologische Begleiterkrankungen mit einem Anteil von 28,5% am häufigsten, wobei die Art der Begleiterkrankung maßgeblich durch das Alter der Patienten beeinflusst wurde.

Wie zu erwarten traten neonatologische Begleiterkrankungen vor allem bei Neugeborenen (und vereinzelt bei Säuglingen) auf, während sie bei Kindern und Jugendlichen über einem Jahr gar nicht vorkamen. Die Zahl von malignen Begleiterkrankungen steigerte sich hingegen mit zunehmendem Alter, sodass Schulkinder und Jugendliche signifikant häufiger an soliden oder hämatologischen Tumoren litten. Dieser Trend zeigte sich auch in der Studienpopulation zu schwerer kindlicher Sepsis von Watson et al., in der Patienten unter einem Jahr in 0,9% der Fälle an neoplastischen Komorbiditäten litten, während Neoplasien bei 10- bis 19-jährigen Patienten mit einem Anteil von 17,4% deutlich häufiger auftraten [2].

Im Säuglings- und Kleinkindesalter waren mit einem Anteil von ca. 36% bzw. 45% infektiologische Begleiterkrankungen besonders häufig, wobei Säuglinge zudem überproportional häufig an chirurgischen Begleiterkrankungen und Kleinkinder an Transplantationen litten.

#### **4.1.4 Zeitraum**

Durchschnittlich wurden 88,6 Blutkulturen pro Jahr in die Studie aufgenommen, wobei 36,8% der Blutkulturen auf den Zeitraum 2000-2002 zurückgehen und mit 28,5% deutlich weniger Blutkulturen aus dem Zeitraum 2006-2008 stammen. Inwieweit dieser Rückgang Ausdruck einer abnehmenden Prävalenz von Blutkultur-positiver Sepsis ist oder auf andere Gründe zurückzuführen ist (z.B. veränderte Patientenzahlen im Department für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck), lässt sich durch diese Arbeit nicht beantworten.

#### **4.1.5 Nosokomial und ambulant erworbene Sepsis**

Mit einem Anteil von knapp 60% wurden die Sepsen nosokomial erworben. Da bei Patienten mit nosokomialer Sepsis per definitionem eine mindestens 48-stündige stationäre Behandlung wegen einer anderen Diagnose vorausgegangen sein muss, ist es naheliegend, dass nosokomiale Sepsen vor allem bei Patienten auftreten, die an einer schweren Grunderkrankung (z.B. Tumor,

Transplantation) oder an einer Begleiterkrankung leiden, die häufig einer stationären Behandlung bedarf (z.B. chirurgische oder neonatologische Begleiterkrankung). Mit einem signifikant höheren Anteil an nosokomialen Sepsen in den genannten Patientengruppen (69,6-92,5%) konnten die vorliegenden Daten diese Vermutung bestätigen. Ferner waren bei Patienten mit infektiologischen oder keinen Begleiterkrankungen mit einem Anteil von ca. 70% ambulant erworbene Sepsen signifikant häufiger.

## 4.2 Erregerverteilung

Mit knapp über 50% stellten Staphylokokken die häufigsten Sepsiserreger in der vorliegenden Arbeit dar, wobei sich diese aus *S. aureus* (16,8% unter den Staphylokokken) und koagulase-neg. Staphylokokken (83,2% unter den Staphylokokken) zusammensetzten. Als zweithäufigste grampositive Erregergruppe traten Streptokokken mit einem Anteil von 12,2% auf. Mit einem Anteil von 18,9% stellten Enterobakterien die größte Gruppe der gramnegativen Erreger dar, wobei *E. coli* mit 8,7% gefolgt von *Klebsiella* spp. mit 5,8% den größten Anteil ausmachten.

Der besonders hohe Anteil von koagulase-neg. Staphylokokken (42,2% unter allen Erregern), die zur Standardflora der menschlichen Haut und Schleimhaut zählen, lässt vermuten, dass ein Teil der Blutkulturen trotz klinischer Diagnose einer Sepsis auf eine Kontamination mit diesem Erreger zurückzuführen ist. Auch in zahlreichen anderen Studien und Reviews zu Erregern von Blutbahninfektionen wird auf das Problem einer Fehlinterpretation von verunreinigten Blutkulturen hingewiesen, wobei neben koagulase-neg. Staphylokokken auch Mikrokokken, *Bacillus* spp., Propionibakterien und einige Corynebakterien als typische Kontaminationskeime angesehen werden [236–240]. Dennoch können prinzipiell auch diese Erreger unter bestimmten Bedingungen schwerwiegende Infektionen verursachen (z.B. nosokomiale oder Katheter-Infektion), sodass der Kliniker in jedem Einzelfall entscheiden muss, ob eine tatsächliche Infektion oder eine Kontamination vorliegt [240]. Da in der vorliegenden Arbeit die Auswahl der Blutkulturen auf der Beurteilung und Diagnose der Kliniker beruht, würde sich somit eine Überdiagnose von Sepsen mit Kontaminationskeimen (v.a. koagulase-neg. Staphylokokken) in einem zu hohen Anteil des Erregers in den vorliegenden Daten widerspiegeln.

Die Erregerverteilung dieser Arbeit lässt sich nicht einfach so mit Ergebnissen aus ähnlichen Studien zu kindlichen Blutbahninfektionen vergleichen, da diese Studien einerseits häufig in anderen Ländern erhoben wurden und sich andererseits die Aufnahmekriterien (insbesondere von Blutkulturen mit Hautkeimen) teilweise deutlich unterschieden. Dennoch zeigte sich in der

überwiegenden Anzahl der Studien wie auch in den Daten der vorliegenden Arbeit übereinstimmend, dass Staphylokokken und Streptokokken die häufigsten grampositiven Erregergruppen von kindlichen Blutbahninfektionen darstellen und *E. coli* den häufigsten gramnegativen Erreger ausmacht [3; 4; 236–239; 241].

In den Ergebnissen zur Erregerverteilung zeigten sich in der vorliegenden Arbeit viele signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Patientengruppen. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dargestellt und im Hinblick auf Erkenntnisse der Literatur diskutiert. Dabei werden Unterschiede in der Erregerverteilung zwischen den Altersgruppen und Begleiterkrankungen gemeinsam beschrieben, da zwischen beiden Größen ein deutlicher Zusammenhang besteht (vgl. 4.1.3). Auf die Erregerverteilung im Vergleich zwischen beiden Geschlechtern und den Zeiträumen wird dagegen nicht mehr eingegangen, da sich bis auf einzelne Ausnahmen keine Unterschiede zeigten.

#### **4.2.1 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Altersgruppen und Begleiterkrankungen der Patienten**

##### Neugeborene und Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen

In der Gruppe der Neugeborenen bzw. bei Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen stellten, wie auch in den anderen Altersgruppen, koagulase-neg. Staphylokokken die häufigste Erregergruppe dar, wobei der Anteil signifikant höher lag als bei anderen Altersgruppen bzw. bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen. Plunkett und Tong führen in ihrem Review zu kindlicher Sepsis den hohen Anteil von koagulase-neg. Staphylokokken bei Neugeborenen mit Late-onset-Sepsis auf die hohe Inzidenz von Katheter-assoziierten Infektionen bei stationären Neugeborenen zurück [13]. Zwar sind in der vorliegenden Studie keine Daten über die Häufigkeit und Erregerverteilung von ZVK-assoziierten Sepsen im Neugeborenenalter vorhanden, die Auswertung über alle Altersgruppen hinweg zeigte jedoch, dass koagulase-neg. Staphylokokken bei Blutkulturen, die aus einem ZVK entnommen wurden, signifikant seltener auftraten als bei Blutkulturen aus anderen Entnahmestellen (vgl. 4.2.3). Somit scheint die Häufung des Erregers hier, entgegen der Erklärung von Plunkett und Tong, eher nicht mit dem Vorhandensein von ZVK assoziiert zu sein.

Mit einem Anteil von 8,2% waren beta-häm. Streptokokken der Gruppe B bei Neugeborenen die zweithäufigsten Erreger und machten in dieser Altersgruppe einen hochsignifikant größeren Anteil unter allen Erregern aus im Vergleich zu anderen Altersgruppen, bei denen der Anteil im

Mittel nur bei 1,6% lag. Beta-häm. Streptokokken der Gruppe B gelten als typische Erreger der Early-onset-Sepsis von Neugeborenen [85; 238; 242–244], da sie bei Schwangeren häufig den Geburtskanal besiedeln und sich somit intrapartal auf das Neugeborene übertragen können (vgl. 1.2.2). Zur Prävention wurden deshalb Screening-Methoden von Schwangeren und eine intrapartale Antibiotikagabe von besiedelten Schwangeren eingeführt, was nachweislich zu einem Rückgang von neonatalen Sepsen durch diesen Erreger führte [85; 243; 245]. In der vorliegenden Arbeit konnte sich jedoch kein signifikanter Rückgang der Häufigkeit von beta-häm. Streptokokken der Gruppe B über alle Altersgruppen hinweg zeigen. Dennoch lag der Anteil von beta-häm. Streptokokken der Gruppe B in den Jahren 2006-2008 mit 1,8% niedriger als in den Jahren 2000-2005 mit einem Anteil von 3,7% unter allen Erregern.

Dritthäufigster Erreger bei Neugeborenen war *E. coli* mit 7,1%, der ebenfalls in anderen Studien als wichtiger Keim bei neonatalen Sepsen beschrieben wurde [238; 242–244]. Bei Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen zeigte sich jedoch dieser Erreger mit einem Anteil von nur 2,8% wider Erwarten signifikant seltener, während Enterokokken mit 9,0% eine bedeutendere Rolle spielten als bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen.

#### Säuglinge und Patienten mit chirurgischen Begleiterkrankungen

In der Altersgruppe der Säuglinge stellten gramnegative Enterobakterien mit knapp einem Viertel die zweithäufigste Erregergruppe dar, wobei sie in anderen Altersgruppen im Mittel nur 17,1% ausmachten. Während *E. coli* bei Säuglingen prozentual genauso häufig wie bei anderen Altersgruppen war, kamen *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. signifikant häufiger vor. Die Häufung von Enterobakterien mag in der signifikant größeren Zahl an chirurgischen Begleiterkrankungen in dieser Altersgruppe begründet liegen, da auch unter allen Patienten mit chirurgischen Begleiterkrankungen neben Enterokokken Enterobakterien gehäuft auftraten. Bei einer Vielzahl der chirurgischen Begleiterkrankungen handelte es sich dabei um Operationen aus dem Gebiet der Abdominalchirurgie, wobei die Indikation zur Operation (z.B. Appendizitis, Darmperforation) sowie der Eingriff selbst Risikofaktoren für intra-abdominelle Sepsen mit Enterobakterien, Enterokokken und Anaerobiern darstellen, da diese Erreger Teil der physiologischen Intestinalflora sind (vgl. 1.2.3 und 1.2.4) [246; 247].

#### Kleinkinder

Die häufigsten Erregergruppen bei Kleinkindern stellten koagulase-neg. Staphylokokken mit einem Anteil von 39,1%, *S. aureus* mit 9,4% und *E. coli* mit 7,7% dar. An vierter Stelle und damit prozentual häufiger als in anderen Altersgruppen folgten mit 6,9% *S. pneumoniae*. In einer

schwedischen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen traten Pneumokokken ebenfalls in der Altersgruppe zwischen 4 Monaten und 5 Jahren signifikant häufiger auf [238]. Zudem zeigen sich die höchsten Inzidenzen für invasive Pneumokokken-Infektionen in den Altersgruppen der Säuglinge und Kleinkinder (v.a. in den ersten zwei Jahren) [13; 248]. Durch Einführung von allgemeinen Impfempfehlungen für Pneumokokken konnte ein Rückgang von invasiven Infektionen durch *S. pneumoniae* beobachtet werden [236; 241; 248; 249]. Auch in den Daten dieser Arbeit zeigte sich ein Rückgang der Pneumokokken-Sepsen für alle Patienten über den Studienzeitraum, obgleich die Unterschiede zwischen den Zeiträumen nicht signifikant waren (2000-2002: 5,8%, 2003-2005: 3,2%, 2006-2008: 2,6%). Da eine Aufnahme der Pneumokokkenimpfung in das österreichische Gratiskinderimpfprogramm erst 2012 und damit nach Studienende erfolgte [250], kann hier jedoch kein direkter Zusammenhang zur Impfung hergestellt werden.

Auffällig war in der Erregerverteilung der Kleinkinder zudem die signifikant höhere Zahl der Erregergruppen ‚sonstige Enterobakterien‘ und ‚sonstige‘. Da unter den Kategorien ‚sonstige‘ verschiedene Erreger zusammengefasst wurden, die nur vereinzelt als Sepsiserreger auftraten, kann man davon ausgehen, dass bei Kleinkindern eine größere Bandbreite an Erregern die Sepsis verursachten. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie aus England und Wales, in der bei älteren Patienten (1 - 15 Jahre) mehr verschiedene Erreger auftraten als bei Säuglingen [241], wenn man zudem beachtet, dass in den Daten der vorliegenden Arbeit bei Schulkindern und Jugendlichen die Erregergruppe ‚sonstige Streptokokken‘ signifikant erhöht war.

#### Schulkinder und Jugendliche und Patienten mit soliden/hämatologischen Tumoren

Wie auch in den anderen Altersgruppen stellten koagulase-neg. Staphylokokken bei Schulkindern und Jugendlichen die größte Erregergruppe dar, obgleich sie im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant seltener waren. Hingegen deutlich häufiger und mit einem Anteil von 16,2% zweithäufigster Erreger war *S. aureus*. Im Vergleich der altersspezifischen Erregerverteilung von Patienten mit Blutbahninfektionen, die an keinen Komorbiditäten litten, zeigte sich in einer schwedischen Studie ebenfalls eine Dominanz von *S. aureus* in der Altersgruppe der 6- bis 17-Jährigen ( $p < 0,0001$ ) [238].

Der signifikant hohe Anteil an Nonfermentern (8,1%) und Pseudomonaden (4,9%) bei Schulkindern und Jugendlichen lässt sich vermutlich auf den höheren Anteil an malignen Begleiterkrankungen in dieser Altersgruppe zurückführen (vgl. 4.1.3), da sowohl bei Patienten mit soliden als auch mit hämatologischen Tumoren Nonfermenter signifikant häufiger auftraten.

Während *Acinetobacter* spp. bei Patienten mit soliden Tumoren den häufigsten Nonfermenter darstellte, waren es bei Patienten mit hämatologischen Tumoren Pseudomonaden.

Auch in Studien und Reviews gelten Nonfermenter als typische Erreger bei onkologischen Patienten, da diese aufgrund ihrer geschwächten Immunitätslage (z.B. bei Neutropenie) besonders empfänglich für opportunistische Erreger sind [251–255]. Des Weiteren spielen in dieser Patientengruppe im gramnegativen Bereich vor allem Enterobakterien eine bedeutende Rolle [251–255]. Dies zeigte sich auch in den Daten der vorliegenden Arbeit, da Enterobakterien bei Patienten mit soliden Tumoren fast ein Drittel und bei Patienten mit hämatologischen Tumoren knapp ein Viertel der Erreger ausmachten.

Im grampositiven Bereich werden in der Literatur koagulase-neg. Staphylokokken und sogenannte Viridans-Streptokokken als führende Erregergruppen bei onkologischen Patienten angegeben [251–253; 255], wobei das Auftreten von Ersteren auf einen besonders hohen Anteil von Patienten mit zentralen Dauerkathetern zurückgeführt wird [252]. Auch in den vorliegenden Daten stellten koagulase-neg. Staphylokokken die größte Erregergruppe bei onkologischen Patienten dar (33,3% für solide, 36,4% für hämatologische Tumore), obgleich im Vergleich zu Patienten mit anderen Begleiterkrankungen keine prozentuale Zunahme des Erregers zu sehen war. Die sogenannten Viridans-Streptokokken sind in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der sonstigen Streptokokken enthalten. Diese trat bei Patienten mit hämatologischen Tumoren mit einem Anteil von 11,4% und damit signifikant häufiger als bei Patienten mit anderen Begleiterkrankungen auf, was wiederum die Erkenntnisse der Literatur bestätigt. Die Häufung dieser Erregergruppe bei Schulkindern und Jugendlichen im Vergleich zu jüngeren Patienten ist mutmaßlich damit assoziiert.

#### Patienten ohne Begleiterkrankung

In einer Studie zu kindlicher Sepsis von Gaines et al. waren bei vorher gesunden Patienten *S. aureus*, Pneumokokken und beta-häm. Streptokokken der Gruppe B die häufigsten Erreger [12]. Auch bei Luthander et al. stellten *S. aureus* und Pneumokokken mit einem Anteil von jeweils ca. 30% bei Patienten ohne Komorbidität die häufigsten Erreger dar, wobei schwach pathogene Erreger (z.B. koagulase-neg. Staphylokokken und Viridans-Streptokokken) aus der Studie ausgeschlossen wurden [238].

In den Daten der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls eine besondere Bedeutung der eben genannten Bakterien bei Patienten ohne Begleiterkrankung. Dabei waren koagulase-neg.

Staphylokokken zwar die häufigste Erregergruppe, dennoch kamen sie insgesamt signifikant seltener vor als bei Patienten mit Begleiterkrankungen. Mit einem Anteil von 28,1% zeigte sich hingegen eine signifikante Häufung von Streptokokken, wobei insbesondere die Untergruppen der Pneumokokken und beta-häm. Streptokokken der Gruppe B in dieser Patientengruppe eine vorherrschende Bedeutung innehatten. *S. aureus*, der in oben genannten Studien ebenfalls als typischer Erreger für Patienten ohne Komorbiditäten aufgeführt ist, kam zwar in den vorliegenden Daten bei Patienten ohne Begleiterkrankung nicht signifikant häufiger vor, dennoch lag der Anteil mit 12,4% höher als bei Patienten mit Begleiterkrankungen (8,1%).

Des Weiteren war bei Patienten ohne Begleiterkrankung die Gruppe der *Neisseria meningitidis* von besonderer Bedeutung, da sie einen signifikant hohen Anteil von 14,6% ausmachte. Unterstrichen wird dies dadurch, dass 86,7% der Meningokokken-Sepsen bei Patienten ohne Begleiterkrankung auftraten und der Erreger somit bei Patienten mit Begleiterkrankung kaum eine Rolle spielte.

#### **4.2.2 Erregerverteilung im Vergleich zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis**

Während koagulase-neg. Staphylokokken sowohl bei nosokomial als auch bei ambulant erworbenen Sepsen mit Abstand die häufigste Erregergruppe darstellten, zeigten sich in der Verteilung der anderen Erregergruppen deutliche Unterschiede.

Bei Patienten mit nosokomialer Sepsis trat eine Häufung von gramnegativen Erregern auf, wobei Enterobakterien und Nonfermenter sowie die Untergruppe der *Klebsiella* spp. signifikant häufiger als bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis festgestellt wurden.

In der Literatur werden ebenfalls besonders Enterobakterien und Nonfermenter zum nosokomialen Erregerspektrum gezählt, genauso wie koagulase-neg. Staphylokokken [13; 14; 225; 226; 228; 236; 256; 257], deren Auftreten mit dem Vorhandensein von Gefäßkathetern assoziiert wird [13; 14]. Auch Enterokokken spielen in einigen Studien im nosokomialen Erregerspektrum eine bedeutende Rolle [14; 225; 226; 228; 236]. In den vorliegenden Daten lag zwar der Anteil von koagulase-neg. Staphylokokken und Enterokokken bei nosokomialen Sepsen höher als bei ambulant erworbenen, dennoch war der Unterschied nicht signifikant.

Im ambulanten Keimspektrum waren mit einem Anteil von 16,6% Streptokokken signifikant häufiger, wobei die Untergruppe der Pneumokokken davon 42,9% und die der sonstigen

Streptokokken 38,8% ausmachte. In einer kanadischen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen stellten Pneumokokken und Viridans-Streptokokken [236] und in einer französischen Studie Pneumokokken und *E. coli* [258] die beiden größten Erregergruppen im ambulanten Erregerspektrum dar. Die Dominanz von Pneumokokken im ambulanten Erregerspektrum von Blutbahninfektionen zeigte sich auch in einem Review von Henderson et al., wobei dort zudem eine Häufung von Salmonellen auffiel [225]. Zur Verteilung von Salmonellen zwischen nosokomial und ambulant erworbenen Sepsen konnte mit den vorliegenden Daten keine Aussage getroffen werden, da die 6 Salmonellen-Fälle mit anderen Enterobakterien in der Gruppe der sonstigen Enterobakterien zusammengefasst wurden.

Besonders auffällig war in der vorliegenden Studie zudem, dass alle 15 Sepsisfälle mit dem Erreger *Neisseria meningitidis* ambulant erworben wurden und der Erreger demnach keine Rolle im nosokomialen Spektrum zu spielen scheint. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass für die Übertragung des Erregers ein enger Kontakt mit Austausch von Speichel oder nasopharyngealen Sekreten nötig ist und der Erreger somit insbesondere für sporadisch auftretende Meningitiden und Sepsen sowie für epidemische Ausbrüche in Gemeinschaftseinrichtungen (z.B. Kaserne, Internat, etc.) verantwortlich ist [259; 260].

#### **4.2.3 Erregerverteilung im Vergleich zwischen den Entnahmestellen der Blutkulturen**

Die Erregerverteilung wurde in der vorliegenden Arbeit auch getrennt nach den Entnahmestellen der Blutkulturen dargestellt. An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass es sich bei Blutkulturen aus einem ZVK nicht zwangsläufig um Katheter-assoziierte Infektionen handelte, sondern dass lediglich die Blutkultur aus einem ZVK gewonnen wurde. Dennoch ist anzunehmen, dass in dieser Gruppe ein hoher Anteil an echten Kathetersepsen vorhanden war, sodass an dieser Stelle die Erregerverteilung dieser Gruppe mit dem typischen Erregerspektrum von Katheter-assoziierten Blutbahninfektionen verglichen werden soll. Im DGPI-Handbuch werden als typische Keime der Kathetersepsis „koagulasenegative Staphylokokken (je nach Katheterlokalisation und Patientenkollektiv 25-90%), gefolgt von *Staphylococcus aureus* (9-25%), gramnegativen Stäbchen (25%), Enterokokken (10%) und *Candida* spp. (9%)“ [14, S. 783] angesehen. Ein ähnliches Erregerspektrum wurde in einer amerikanischen Studie von Niedner et al. [261] und in einem Review von Wolf et al. beschrieben [262].

In den Daten der vorliegenden Arbeit konnte hingegen die Dominanz von koagulase-neg. Staphylokokken bei Blutkulturen aus einem ZVK nicht beobachtet werden, wobei diese Erregergruppe im Gegenteil sogar signifikant seltener im Vergleich zu peripheren Blutkulturen vorkam. Diese Verteilung lässt sich mutmaßlich dadurch erklären, dass ein Teil der Blutkulturen mit koagulase-neg. Staphylokokken auf eine Kontamination zurückzuführen ist und die Kontaminationsrate bei Blutabnahmen aus peripheren Venen höher lag als bei Blutabnahmen aus einem ZVK.

Bei Blutkulturen aus einem ZVK zeigte sich stattdessen eine signifikante Häufung von Enterobakterien und Nonfermentern, sodass diese beiden Erregergruppen gemeinsam 38,4% der Erreger ausmachten und dieser Anteil damit deutlich höher lag als der Anteil von gramnegativen Stäbchen in der Literatur [14]. Wenn man davon ausgeht, dass ZVK vor allem im Hospitalbereich und insbesondere bei schwerkranken Patienten (z.B. onkologische, postoperative Patienten) eingesetzt werden und genau bei diesen Patientengruppen ebenfalls gramnegative Stäbchen gehäuft auftraten, ist anzunehmen, dass die Dominanz der Enterobakterien und Nonfermenter weniger auf das Vorhandensein des Katheters selbst, sondern vielmehr auf patienten- und umgebungsbezogene Faktoren zurückzuführen ist.

### **4.3 Theoretischer Erfolg der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie**

#### **4.3.1 Theoretischer Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie**

Die durch die Kliniker im konkreten Fall eingesetzten initialen Antibiotika-Therapien waren in 83,6% der Fälle gemäß dem Antibiogramm erfolgreich, wobei die Erfolgswahrscheinlichkeit deutlich vom zu therapierenden Erreger abhing. So gab es Erregergruppen, wie z.B. *S. aureus*, *S. pneumoniae*, sonstige Streptokokken und *Enterobacter spp.*, die nahezu immer (>94%) durch die initiale Therapie erreicht wurden. Andere Erregergruppen wurden hingegen durch die tatsächlich eingesetzten Antibiotika deutlich schlechter abgedeckt und stellen somit Risikoerreger dar, deren Auftreten einer besonderen Beachtung und Therapie bedarf. Dazu zählten insbesondere Nonfermenter (68,2%), Enterokokken (73,9%) und koagulase-neg. Staphylokokken (77,0%). Ursächlich dafür scheint die große Rate an intrinsischen Resistenzen gegenüber häufig verwendeten Antibiotika bei diesen Erregergruppen zu sein.

Die Erfolgchancen der initialen Therapie unterschieden sich auch zwischen den Patientengruppen, für die in der vorliegenden Arbeit der Erfolg der empfohlenen kalkulierten Therapie bestimmt wurde. So konnten Patienten ohne Grunderkrankung durch die initiale Therapie in 84,6% der Fälle häufiger erfolgreich therapiert werden als Immunsupprimierte (80,4%) und Patienten mit nosokomialer (78,5%) oder Fremdkörper-/Katheter-assoziiierter Sepsis (78,7%). Dieses Ergebnis legt nahe, dass es für klinische Ärzte im Besonderen bei Risikogruppen schwierig ist, eine erfolgreiche initiale Therapie einzuleiten. Umso wichtiger ist es, mit dem zu erwartenden Erreger- und Resistenzprofil einzelner Risikogruppen vertraut zu sein, um bereits vor Bekanntwerden der Blutkulturergebnisse auf Grundlage patienten- und infektionsbezogener Daten (z.B. Begleiterkrankung, Infektionsort, Vorhandensein eines ZVKs, etc.) eine möglichst gezielte initiale Therapie einleiten zu können.

#### **4.3.2 Theoretischer Erfolg der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie**

Die der Auswertung zugrunde liegenden Empfehlungen entstammen der 6. Auflage des DGPI-Handbuchs [14]. Im Dezember 2015 wurde eine S2k-Leitlinie zu Sepsis bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode veröffentlicht [8], in der auch Empfehlungen zur Auswahl der kalkulierten Therapie in verschiedenen Situationen gegeben werden. Auf diese wird im Rahmen der Diskussion ebenfalls eingegangen.

In der Auswertung zur kalkulierten Therapie unabhängig vom Risikoprofil der Patienten fiel auf, dass sämtliche Monotherapien Erfolgsraten unter 81% zeigten, wobei auch Kombinationen aus Betalaktamen oder Cephalosporinen mit Gentamicin nicht besser abschnitten. Dies spricht dafür, dass eine Monotherapie – zumindest für alle Patientengruppen ohne Beachtung spezieller Risikofaktoren – zur kalkulierten Therapie als unzureichend angesehen werden muss. Hingegen kann man erkennen, dass jegliche Kombination mit Vancomycin sehr erfolgreich war ( $\geq 94,7\%$ ). Ursächlich hierfür ist sicherlich, dass Vancomycin im grampositiven Bereich eine sehr zuverlässige Wirkung zeigt und grampositive Erreger in der vorliegenden Studienpopulation mit ca. 70% einen bedeutenden Anteil ausmachten.

Bei den für schwere Sepsis empfohlenen Antibiotika zeigte sich ebenfalls, dass die Erfolgchancen einer Monotherapie mit Meropenem (80,9%) bzw. in Kombination mit Gentamicin (86,5%) der Zweierkombination aus Meropenem + Vancomycin (98,1%) bzw. der Dreierkombination Meropenem + Gentamicin + Vancomycin (98,7%) deutlich unterlegen waren. Da besonders bei diesen Patienten aufgrund der Schwere der Erkrankung ein schnelles und

sicheres Ansprechen der kalkulierten Therapie lebensnotwendig ist, erscheint deshalb Meropenem ± Gentamicin als nicht ausreichend. Passend zu diesen Ergebnissen ist in der S2k-Leitlinie für septische Patienten mit Multiorganversagen nur noch die Dreierkombination aus den genannten Antibiotika empfohlen, wobei Teicoplanin wegen geringerer Nephrotoxizität Vancomycin vorzuziehen ist [8]. Da in den vorliegenden Daten eine zusätzliche Gabe von Gentamicin zur Kombination aus Meropenem + Vancomycin die Erfolgschance um nur 0,6% erhöhen konnte, gilt es dennoch zu überlegen, ob auch die Zweierkombination ohne Gentamicin als gleichwertige Alternative empfohlen werden kann, zumal Aminoglykoside ein besonderes nephro- und ototoxisches Potential aufweisen (vgl. 1.3.2.1).

In der Patientengruppe ohne Grunderkrankung erreichten auch empfohlene Monotherapien relativ gute Erfolgschancen mit über 85% für Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Imipenem und Meropenem, lediglich Amoxicillin/Clavulansäure mit 82,7% und Ceftazidim mit 78,9% lagen niedriger und damit auch schlechter als die tatsächlich eingesetzte initiale Antibiotika-Therapie. Kombinationen aus Cefotaxim, Ceftazidim oder Meropenem mit Gentamicin konnten die Erfolgschance sogar noch auf knapp über 90% erhöhen. Falls kein schwerer Verlauf vorliegt, scheint es deshalb gerechtfertigt, in dieser Patientengruppe primär die genannten Mono- oder Zweiertherapien einzusetzen und auf den Einsatz von Vancomycin zu verzichten, um somit einen Beitrag zur Resistenzprävention von Reserveantibiotika zu leisten. Die S2k-Leitlinie empfiehlt für diese Patienten Cefotaxim bzw. Ceftriaxon (jeweils ± Aminoglykosid) oder Piperacillin/Tazobactam [8].

Im Gegensatz dazu war bei Immunsupprimierten und bei Patienten mit nosokomialer oder Fremdkörper-/Katheter-assoziiertes Sepsis die Erfolgschance sämtlicher Therapieoptionen ohne den Einsatz von Vancomycin kleiner oder gleich 73,2%. Lediglich die Kombination aus Meropenem + Gentamicin konnte Werte von ca. 80% erreichen. Aufgrund dieser schlechten Ergebnisse ist in Frage zu stellen, ob Monotherapien mit Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporinen der 2. oder 3. Generation oder Carbapenemen (ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid) eine ausreichende Therapie für diese Patientengruppen darstellen können. Im Hinblick auf den hohen Anteil an koagulase-neg. Staphylokokken erscheint deshalb in diesen Patientengruppen ein genereller Einsatz von Glykopeptiden in der kalkulierten Therapie als notwendig. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass möglicherweise ein nicht unerheblicher Anteil dieses Erregers auf eine Kontamination zurückzuführen ist und somit die Empfehlung zum Einsatz von Reserveantibiotika zumindest teilweise Folge einer Fehlinterpretation von positiven

Blutkulturergebnissen sein könnte. Dies unterstreicht, dass eine konsequente Unterscheidung zwischen echter Infektion und Kontamination zwingend notwendig ist, um den unrechtmäßigen Einsatz von Antibiotika und insbesondere von Reserveantibiotika zu reduzieren.

In der S2k-Leitlinie ist für immunsupprimierte Patienten und bei nosokomialer Sepsis Piperacillin-Tazobactam plus Aminoglykosid oder Meropenem empfohlen, wobei der Einsatz eines Glykopeptids bei nosokomial erworbener Sepsis mit Haut-/Weichteilinfektion oder Fremdkörper-assoziiertes Infektion erwogen werden soll [8].

#### **4.3.3 Vergleich des theoretischen Erfolgs der initialen und der empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapie**

Die Erfolgsrate der initialen Therapie bei Patienten ohne Grunderkrankung lag in einem ähnlichen Bereich wie die Erfolgchancen der empfohlenen kalkulierten Therapieregimes. Bei den untersuchten Risikogruppen konnten die empfohlenen kalkulierten Antibiotika-Therapien jedoch nur dann bessere Ergebnisse als die initiale Therapie erzielen, wenn sie Kombinationen aus Vancomycin mit Ceftazidim ( $\pm$  Gentamicin) oder mit einem Carbapenem darstellten. Alle empfohlenen Therapieregimes ohne Vancomycin waren bei diesen Patienten weniger erfolgreich als die initiale Therapie. Dies legt nahe, dass zumindest ein Großteil der empfohlenen Therapien der initialen Antibiotika-Wahl der Kliniker unterlegen ist. Inwieweit dies auf unverhältnismäßigen bzw. ungerechtfertigten Einsatz von Reserveantibiotika in der initialen Therapie zurückzuführen ist, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen. Möglicherweise sind Erfolgsunterschiede zwischen initialer und kalkulierter Therapie auch dadurch bedingt, dass sich die Auswertungen nicht auf die exakt gleichen Fälle beziehen. Bei Auswertungen zur initialen Therapie konnte nämlich nur auf die recht kleine Anzahl an Fällen zurückgegriffen werden, bei denen die initialen Therapeutika bekannt waren, während sich die Auswertungen zur kalkulierten Therapie auf alle Fälle beziehen, bei denen eine Resistenztestung zu den in der kalkulierten Therapie verwendeten Antibiotika vorlag (vgl. 2.5.7 und 2.5.8).

#### **4.4 Resistenzlage einzelner Erregergruppen**

Im Folgenden wird auf die Resistenzlagen der einzelnen Erregergruppen eingegangen. Dabei liegt der Schwerpunkt darauf, die Resistenzwerte der vorliegenden Arbeit mit Resistenzdaten aus Studien zu kindlicher Sepsis zu vergleichen. Unter anderem wird auch auf die Resistenzwerte des ‚Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children‘ (ARPEC)-Projekts

zurückgegriffen, das in den Jahren 2011 und 2012 in 11 europäischen Ländern die Resistenzlage von neonatologischen und kindlichen Blutkulturen untersuchte [263].

#### **4.4.1 Resistenzlage der Staphylokokken**

Da sich im Vergleich der Resistenzprofile zwischen *S. aureus* und koagulase-neg. Staphylokokken bei fast allen Antibiotika signifikante Unterschiede mit einer deutlich höheren Resistenz bei Letztgenannten zeigten, werden an dieser Stelle beide Erregergruppen getrennt betrachtet.

##### *S. aureus*

Wie zu erwarten lag die Resistenz gegenüber Penicillinase-labilen Penicillinen aufgrund der bei Staphylokokken häufig vorkommenden Penicillinase-Bildung bei über 80%. Eine Kombination von Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren konnte hingegen die Resistenzrate auf 4,4% für Amoxicillin/Clavulansäure bzw. 6,3% für Piperacillin/Tazobactam senken.

In drei Fällen (4,8%) lag eine Resistenz gegenüber dem Penicillinase-festen Oxacillin vor. Alle diese Fälle traten bei Kleinkindern und im Rahmen einer nosokomialen Sepsis auf. In der detaillierten Untersuchung des Resistenzprofils der drei MRSA-Fälle (vgl. Tabelle 71 im Anhang) zeigten sich bei allen Fällen zudem Resistenzen gegenüber allen Betalaktam-Antibiotika, Amikacin und Clindamycin. Im Gegensatz dazu lag bei allen anderen *S. aureus*-Infektionen eine Sensibilität von 100% gegenüber den eben genannten Antibiotika vor (mit Ausnahme der Penicillinase-labilen Penicillinen, Ceftazidim und Clindamycin).

Diese Daten legen dementsprechend nahe, dass zur Therapie von Methicillin-sensiblen *S. aureus*-Infektionen Penicilline in Kombination mit Betalaktamase-Inhibitoren genauso wie Cephalosporine und Carbapeneme hervorragend geeignet sind. Bei MRSA muss hingegen mangels Alternativen auf Reserveantibiotika wie Vancomycin, Linezolid, Fusidinsäure oder Rifampicin zurückgegriffen werden. Diese waren gegenüber allen *S. aureus* wirksam bzw. im Fall von Fusidinsäure bei 97,1% der *S. aureus*-Isolate.

Die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden lag bei 4,3-7,4% und gegenüber Makroliden bei 26,9-56,3%.

Eine spanische Studie zu kindlichen Bakteriämien mit *S. aureus* über einen Zeitraum von 18 Jahren zeigte ähnliche Resistenzwerte mit einer Sensibilität von 100% gegenüber Vancomycin und Rifampicin. In den Jahren 2010-2012 lag die Resistenz gegenüber Gentamicin bei 4,5% und gegenüber Erythromycin bei 21%. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg zeigte sich eine

MRSA-Rate von 8%, wobei der Anteil je nach Zeitraum zwischen 2,5% und 14% schwankte [264]. In anderen Studien traten entweder keine MRSA-Fälle auf [239; 252; 253] oder die Rate lag im Bereich von 10,5% bis 16% [226; 237; 258; 265]. In einem Review zur Resistenz im neonatologischen Bereich wurde eine MRSA-Rate zwischen 0,6% und 8,4% [266] angegeben.

Zwischen einzelnen Patientengruppen zeigten sich, bis auf vereinzelte Ausnahmen, keine signifikanten Resistenz-Unterschiede. Lediglich die signifikant höhere Resistenzlage im Kleinkindesalter gegenüber vielen Betalaktam-Antibiotika und Amikacin scheint erwähnenswert und ist höchstwahrscheinlich auf die MRSA-Fälle zurückzuführen, die ausschließlich in dieser Altersgruppe auftraten.

#### Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-neg. Staphylokokken zeigen häufig hohe Resistenzwerte gegenüber gebräuchlichen Antibiotika (vgl. 1.2.1). So lagen auch in den vorliegenden Daten die Resistenzwerte aller Betalaktam-Antibiotika, Aminoglykoside (mit Ausnahme von Amikacin) und Makrolide, sowie von Fosfomycin und Clindamycin bei knapp 50% oder höher. Gegenüber Tetracyclin waren 17,6% und gegenüber Fusidinsäure 13,1% der koagulase-neg. Staphylokokken resistent. Hohe Sensibilität zeigten hingegen Vancomycin (99,1%), Linezolid (98,1%) und Rifampicin (96,7%) und stellen damit die einzigen verlässlichen Therapieoptionen für koagulase-neg. Staphylokokken dar. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch Studien zu kindlicher Sepsis mit Angaben des Resistenzprofils von koagulase-neg. Staphylokokken. Die Resistenzrate gegenüber Methicillin tritt demnach in 38-84% der Fälle auf [226; 239; 252], während Isolate mit Vancomycin-Resistenz insgesamt selten sind (0-4%) [226; 253; 254]. Diese Ergebnisse stützen somit die Empfehlung der S2k-Leitlinie für Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode, bei Infektionen durch Methicillin-resistente koagulase-neg. Staphylokokken Glykopeptide einzusetzen [8].

In einem Review zu koagulase-neg. Staphylokokken schreiben die Autoren, dass man diese bezüglich Antibiotika-Resistenz in zwei Gruppen einteilen kann: „(i) those that “haven’t seen a hospital from the inside” and are susceptible to the usually administered or applied agents and (ii) those that have been exposed to antibiotic selection pressure in the health care environment“ [80, S. 897]. Diese Zweiteilung zeigte sich auch in den vorliegenden Daten, da bei nosokomialen Sepsen im Vergleich zu ambulant erworbenen, genauso wie bei Blutkulturen, die aus einem ZVK gewonnen wurden, die Resistenzlage bei einem Großteil der Betalaktame und Aminoglykoside sowie einigen anderen Antibiotika signifikant höher lag. Die signifikant hohe Resistenz gegenüber Betalaktamen bei Neugeborenen bzw. bei Patienten mit neonatologischen

Begleiterkrankungen ist demnach vermutlich darauf zurückzuführen, dass 92,5% der Patienten mit neonatologischen Begleiterkrankungen die Sepsis nosokomial und damit unter dem Einfluss des hospitalen Milieus erworben haben. Im Gegensatz dazu lag insbesondere bei Patientengruppen, die eher das ambulante Keimspektrum abbilden (v.a. Patienten mit infektiologischen Begleiterkrankungen und Kleinkinder), die Resistenz gegenüber fast allen Antibiotika niedriger.

Bei den drei Antibiotika mit hoher Sensibilität (Vancomycin, Linezolid, und Rifampicin) zeigten sich mit Ausnahme einer höheren Resistenz gegenüber Rifampicin bei Schulkindern und Jugendlichen keine signifikanten Resistenzunterschiede zwischen einzelnen Subpopulationen, obgleich auch hier die Resistenz bei nosokomialen Sepsen und bei Blutkulturen aus einem ZVK (nicht signifikant) höher lag. Somit können diese Antibiotika für alle Patienten unabhängig ihrer Risikofaktoren als verlässliche Therapeutika von koagulase-neg. Staphylokokken angesehen werden.

#### **4.4.2 Resistenzlage der Streptokokken**

Die Resistenzrate der Streptokokken war in den vorliegenden Daten insgesamt sehr niedrig und lag gegenüber allen Betalaktamen, Vancomycin, Fosfomycin, Linezolid und Rifampicin bei maximal 5,2%. Zwar zeigten sich zwischen *S. pneumoniae*, den beta-häm. Streptokokken der Gruppe B und der Gruppe der sonstigen Streptokokken keine signifikanten Resistenzunterschiede (mit Ausnahme von Tetracyclin), dennoch gingen die resistenten Fälle zumeist auf Sepsen durch beta-häm. Streptokokken der Gruppe B zurück. Hingegen waren alle Fälle mit *S. pneumoniae* sensibel gegenüber den oben genannten Antibiotika (mit Ausnahme von Fosfomycin mit einer Resistenzrate von 3,1%). Schlechtere Wirksamkeit zeigten Tetracyclin, Clindamycin und die Makrolide.

Diese Daten können dementsprechend bei Streptokokken eine hervorragende Wirksamkeit von Penicillinen und anderen Betalaktamen bestätigen, welche Standardtherapeutika von Streptokokken-Infektionen darstellen (vgl. 1.2.2). In einer deutschen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen zeigte sich ebenfalls eine Sensibilität von 100% der Pneumokokken gegenüber Penicillin, während nur 85,2% der Viridans-Streptokokken sensibel waren [239]. Im ARPEC-Projekt lag die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Penicillin bei 13,4% und gegenüber Makroliden bei 33,1% [263].

Die Resistenzlage der beta-häm. Streptokokken der Gruppe B ist besonders im Hinblick auf neonatologische Infektionen und die prophylaktische Antibiotika-Therapie besiedelter Schwangerer interessant. In zahlreichen Studien und Reviews zu dieser Thematik wird dabei Penicillinen und Cephalosporinen eine hervorragende Wirksamkeit attestiert [85; 242; 266; 267], welche deshalb die Primärtherapeutika in der Prävention und Therapie darstellen [85]. In einer amerikanischen und einer schweizerischen Studie [242; 267] ist jeweils eine Sensibilität von 100% von beta-häm. Streptokokken der Gruppe B gegenüber Penicillin beschrieben und auch in der AWMF-Leitlinie zur Prophylaxe der Neugeborenenroseptik [85] ist vermerkt, dass bisher keine gegen Penicillin oder Cephalosporin resistenten Stämme in klinisch relevantem Umfang beschrieben wurden. Somit ist die in den Daten der vorliegenden Arbeit aufgeführte Penicillin-Resistenzrate von 4% (1 von 25 Fällen) äußerst ungewöhnlich. Zwar konnte die resistente Blutkultur auf ein 0 Tage altes Neugeborenes zurückgeführt werden, jedoch war es aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit nicht möglich, beispielsweise maternale Risikofaktoren zu ermitteln oder eine fehlerhafte Testung als Ursache auszuschließen. In der Literatur wird von einem Resistenzanstieg gegenüber Makroliden (5-46% [85; 242; 267]) und Clindamycin (20-28% [242; 267]) berichtet, was insbesondere für die Therapie von Patienten mit Penicillin- und Cephalosporin-Allergie problematisch ist [85; 267]. Die vorliegenden Daten können mit einer Resistenzrate von 20% gegenüber Clindamycin und von 25% gegenüber Erythromycin bei beta-häm. Streptokokken der Gruppe B im Neugeborenenalter die Ergebnisse aus der Literatur bestätigen.

Im Resistenzvergleich zwischen den einzelnen Subpopulationen zeigten sich mit zwei Ausnahmen keine Unterschiede, was sicherlich auch durch die generell sehr gute Wirkung der Antibiotika (häufig Resistenz von 0,0%) und durch kleinere Fallzahlen bedingt ist.

#### **4.4.3 Resistenzlage der Enterokokken**

In den vorliegenden Daten lag bei den 33 Enterokokken-Fällen die Resistenz gegenüber Ampicillin bei 21,2%. Auch gegenüber anderen Enterokokken-wirksamen Betalaktam-Antibiotika zeigte sich eine ähnliche Resistenzlage (17,4-28,6%). Lediglich die Piperacillin-Resistenz lag mit 9,1% deutlich niedriger, wobei sich dieses Ergebnis mangels vollständiger Resistenztestung auf nur elf Fälle bezieht. Eine etwas höhere Ampicillin-Resistenz mit 34,7% zeigte sich in einer deutschen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen aus den Jahren 1997-2006 [239]. In der gleichen Studie lag im Studienzeitraum von 1985-1995 die Resistenz noch bei 9,5% [239], sodass von einer deutlichen Resistenzzunahme in den vergangenen Jahren

ausgegangen werden muss. In den vorliegenden Daten variierte zwar ebenfalls die Resistenzlage zwischen den einzelnen Zeiträumen zwischen 11,1% und 30,8%, jedoch ohne dass sich eine zunehmende oder abnehmende Tendenz erkennen ließ. Besonders auffällig im Hinblick auf Betalaktam-Resistenz war hingegen der signifikante Resistenzunterschied zwischen *E. faecalis* (0,0-7,7%) und *E. faecium* (100,0%), wobei dieses Ergebnis zu den in der Literatur beschriebenen höheren Resistenzwerten bei *E. faecium* passt [92]. Zudem zeigte sich, dass Ampicillin-Resistenzen signifikant häufiger bei Patienten mit hämatologischen Tumoren und chirurgischen Begleiterkrankungen sowie im Schulkinder- und Jugendalter auftraten. Bei Letzteren lag zudem die Resistenz gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Imipenem signifikant höher als bei jüngeren Patienten, was ein Hinweis darauf sein kann, dass erst im Laufe des Lebens eine Besiedelung mit resistenten Enterokokken stattfindet oder Betalaktam-Resistenzen erworben werden.

In einigen Studien zu kindlichen Blutbahninfektionen traten keine Vancomycin-resistenten Enterokokken auf [239; 253], während in einer amerikanischen Studie 11% der *E. faecium* und 1% der *E. faecalis* [226] und im ARPEC-Projekt 9,0% der *E. faecium* [263] gegen Vancomycin resistent waren. Mit 9,1% lag die Vancomycin-Resistenz in den vorliegenden Daten in einem ähnlichen Bereich, wobei jeweils ein Fall auf eine Sepsis mit dem Erreger *E. faecalis*, *E. faecium* und *Enterococcus* spp. zurückging und alle drei Fälle im Rahmen von nosokomialen Sepsen auftraten.

In der S2k-Leitlinie zu Sepsis bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode wird bei begründetem Verdacht auf eine Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken der zusätzliche Einsatz von Linezolid empfohlen [8]. In den vorliegenden Daten stellte Linezolid mit einer Resistenzrate von 4,0% das Antibiotikum mit der besten Enterokokken-Wirksamkeit dar und scheint somit der Rolle des Reserveantibiotikums weitgehend gerecht zu werden.

#### **4.4.4 Resistenzlage der Enterobakterien**

Eine schlechte Wirksamkeit gegenüber *E. coli* zeigte Ampicillin mit einer Resistenzrate von 73,9%, während alle *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. passend zu einer natürlichen Resistenz (vgl. 1.2.4) resistent waren. Die Resistenzlage von Piperacillin lag bei allen Enterobakterien mit 66,0% nur geringfügig niedriger. Auch in der Literatur fand sich bei Enterobakterien bzw. *E. coli* gegenüber Ampicillin ein ähnliches, aber etwas niedrigeres Resistenzniveau im Bereich zwischen 60,3% und 67,9% [226; 239; 263].

Im Hinblick auf die Entstehung von multiresistenten Enterobakterien ist besonders die Bildung von ESBL und AmpC-Betalaktamasen interessant (vgl. 1.2.4). Zwar kann anhand der vorliegenden Daten aufgrund fehlender molekularer Analysen keine verlässliche Aussage zur Bildung von ESBL oder AmpC-Betalaktamasen gemacht werden, dennoch kann zumindest die Resistenzrate von Cefotaxim (und anderen Cephalosporinen der 3. Generation sowie Aztreonam) einen Hinweis auf das phänotypische Vorliegen von ESBL-Bildnern geben, auch wenn hier keine Information zur geforderten Bestätigung mittels ESBL-Inhibition vorliegt [268; 269].

Unter *E. coli* lag die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation bzw. Aztreonam bei 8,7-8,8%, wobei fünf der sechs resistenten Fälle im Kleinkindesalter auftraten, wo demnach die Rate an mutmaßlich ESBL-bildenden *E. coli* bei 27,8% und damit signifikant höher als in anderen Altersgruppen lag. *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. waren in 21,7-28,6% der Fälle resistent gegenüber den genannten Antibiotika und damit signifikant häufiger als *E. coli*. Die resistenten Fälle mit *Klebsiella* spp. traten dabei vor allem bei Patienten mit hämatologischen Tumoren auf, wobei bei diesen Patienten auch das Resistenzniveau von anderen Cephalosporinen, Piperacillin/Tazobactam und Tetracyclin signifikant höher lag.

In einer deutschen Studie zu kindlichen Blutbahninfektionen lag die Rate an ESBL-bildenden Enterobakterien bei 10,8% [239]. Die Resistenzuntersuchungen des ARPEC-Projekts zu Cephalosporinen der 3. Generation zeigten bei *E. coli* eine Resistenzrate von 12,9% und bei *Klebsiella* spp. von 32,5% und damit ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Deutlich niedriger waren die Cefotaxim-Resistenzen hingegen in einer amerikanischen Studie zu nosokomialen kindlichen Blutbahninfektionen mit 0,8% bei *E. coli* und 3,7% bei *Klebsiella* spp. [226].

Eine durchwegs sehr gute Wirksamkeit bei allen Enterobakterien zeigten Carbapeneme mit einer Resistenzrate von 0,7% für Imipenem und 1,5% für Meropenem, wobei jeweils alle Isolate von *Klebsiella* spp. sensibel waren. Auch in anderen Studien zeigte sich ein sehr niedriges Resistenzniveau für Enterobakterien (0,0-1,1% [226; 239; 263]), sodass Carbapeneme weiterhin als verlässliche Therapeutika angesehen werden können. Lediglich im ARPEC-Projekt lag die Resistenz bei *Klebsiella* spp. mit 6,5% deutlich höher, wobei sich zudem ein signifikanter Resistenzunterschied zwischen Säuglingen (Alter <1 Jahr, 1,9%) und älteren Patienten (Alter ≥1 Jahr, 14,3%) zeigte [263].

Die Gentamicin-Resistenz lag für alle Enterobakterien bei 15,2%. Gegenüber Amikacin zeigte sich hingegen mit 6,7% eine deutlich niedrigere Resistenzrate, obgleich bei *E. coli* ein signifikanter Resistenzanstieg von 0,0% in den Jahren 2000-2005 auf 20,0% im Zeitraum 2006-2008 beobachtet werden konnte. Im ARPEC-Projekt wurde eine Aminoglykosid-Resistenz bei *E. coli* von 14,6% ermittelt, während sie bei *Klebsiella* spp. etwa doppelt so hoch lag [263]. Die Aminoglykosid-Resistenz ist besonders im Hinblick auf neonatologische Infektionen interessant, da *E. coli* zu den häufigsten Erregern in dieser Altersgruppe zählt (vgl. 1.1.3) und zur kalkulierten Therapie in vielen Zentren Gentamicin (häufig in Kombination mit Ampicillin) eingesetzt wird [242; 266; 270]. Die hier bei Neugeborenen aufgetretene *E. coli*-Resistenz gegenüber Gentamicin von 23,1% stützt die Aussage von Gray et al. [271] und Tzialla et al. [266] einer steigenden Gentamicin-Resistenz, welche alternative Therapien mit anderen Aminoglykosiden (z.B. Amikacin) oder Cefotaxim erfordert.

Für die Entstehung von Resistenzen spielt der Selektionsdruck durch den Einsatz von Antibiotika eine entscheidende Rolle. So ist es naheliegend, dass insbesondere bei Fluorchinolonen, deren Einsatz in der Pädiatrie nur auf wenige Indikationen beschränkt ist (vgl. 1.3.3), die Resistenzlage bei Erwachsenen höher liegt als bei Kindern und Jugendlichen [189]. Dies konnte der Resistenzvergleich für Fluorchinolone zwischen den Daten des ‚European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks‘ (EARS-Net) und des ARPEC-Projekts belegen, wobei im ARPEC-Projekt die sensiblen Isolate signifikant häufiger bei Säuglingen auftraten, während das Resistenzniveau der Patienten mit einem Mindestalter von einem Jahr dem der Erwachsenen gleich [263]. Eine amerikanische Studie zu kindlichen Infektionen durch gramnegative Stäbchenbakterien konnte ebenfalls zeigen, dass zwischen dem steigenden Einsatz von Fluorchinolonen und dem vermehrten Auftreten von Fluorchinolon-Resistenzen bei gramnegativen Stäbchen ein signifikanter Zusammenhang besteht [272]. Die Resistenzlage von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin lag dort über den gesamten Studienzeitraum bei 8% und von *Klebsiella* spp. bei 1% [272] und damit in einem ähnlichen Bereich wie in den vorliegenden Daten (Ciprofloxacin-Resistenz bei *E. coli* 10,1% und bei *Klebsiella* spp. 4,3%), die jedoch keine Resistenzunterschiede zwischen den verschiedenen Zeiträumen und Altersgruppen zeigen konnten.

Im Resistenzvergleich zwischen den Subpopulationen fiel (neben den bereits genannten und vereinzelt weiteren Unterschieden) eine höhere Resistenzlage gegenüber fast allen Antibiotika bei denjenigen Isolaten von *Klebsiella* spp. auf, die aus den aus ZVK entnommenen

Blutkulturen kultiviert wurden. Dabei lag die Resistenz insbesondere bei Cephalosporinen mehr als doppelt und bei Gentamicin sogar fast 10 Mal so hoch wie bei Isolaten aus einem anderen Blutkulturmaterial. Die höhere Resistenz bei *Klebsiella* spp. aus ZVK-Blutkulturen ist vermutlich auf die Fähigkeit der Biofilmbildung zurückzuführen. Übereinstimmend dazu wird in einem Review von Vuotto et al. zu *Klebsiella pneumoniae* berichtet, dass sich in einigen Studien bei Biofilm-bildenden Isolaten im Vergleich zu planktonischen Isolaten (deutlich) höhere Resistenzraten in Bezug auf verschiedenste Antibiotika fanden [273].

#### **4.4.5 Resistenzlage der Nonfermenter**

##### Pseudomonaden

Für die Therapie von Pseudomonaden kommen aufgrund vieler intrinsischer Resistenzen prinzipiell nur wenige Antibiotika in Frage und auch gegenüber diesen treten vermehrt Resistenzen auf (vgl. 1.2.5), was sich ebenfalls in der vorliegenden Arbeit zeigte. Demnach waren ca. ein Drittel der Pseudomonaden resistent gegenüber Piperacillin und den Carbapenemen. Die Resistenzrate gegenüber Ceftazidim und Gentamicin lag bei ca. 20% und gegenüber Amikacin und Ciprofloxacin bei 15,8%. Die beste Wirksamkeit zeigte Piperacillin/Tazobactam mit einer Sensibilität von 90,0%, wobei sich dieses Ergebnis mangels vollständiger Resistenztestung nur auf 10 der 19 Pseudomonaden-Fälle bezieht. In der Literatur zeigen sich bei pädiatrischen Patientenkollektiven relativ unterschiedliche Ergebnisse. Während die Resistenzlagen des ARPEC-Projekts und einer italienischen Studie bei onkologischen Kindern den vorliegenden Daten recht ähnlich waren [263; 274], lag das Resistenzniveau in zwei amerikanischen Studien deutlich niedriger [226; 275].

Aufgrund der geringen Fallzahlen zeigten sich im Vergleich der untersuchten Subpopulationen kaum Resistenzunterschiede. Auffallend war dennoch, dass alle Isolate, die im Rahmen von ambulant erworbenen Sepsen auftraten oder aus Blutkulturen kultiviert wurden, die nicht aus dem ZVK abgenommen wurden, gegenüber Piperacillin ( $\pm$ Tazobactam), Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Aztreonam, den Aminoglykosiden und Ciprofloxacin sensibel waren und somit alle resistenten Pseudomonaden auf nosokomiale und Katheter-assoziierte Infektionen zurückgingen. Auch wenn diese Resistenzunterschiede nicht im signifikanten Bereich lagen, sind sie dennoch ein Beleg dafür, dass die Resistenzproblematik bei Pseudomonaden vor allem das hospitale Umfeld betrifft.

### Acinetobacter spp.

In Bezug auf die Resistenz von *Acinetobacter* spp. wird in der Literatur über eine deutliche Zunahme von multiresistenten Erregern berichtet, wobei insbesondere Isolate mit Carbapenem-Resistenzen häufig auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen resistent sind und somit kaum wirksame Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen [97; 105; 106]. Im Gegensatz dazu waren die Isolate von *Acinetobacter* spp. in der vorliegenden Arbeit größtenteils gegenüber den gängigen Antibiotika-Klassen sensibel, wobei sogar eine Wirksamkeit von 100,0% bei Piperacillin/Tazobactam, den Carbapenemen, Tobramycin und Amikacin sowie Ciprofloxacin beobachtet werden konnte. Auch bei sechs *Acinetobacter baumannii*-Fällen in einer Studie zu (hämato-)onkologischen Kindern mit Blutbahninfektionen zeigte sich eine Sensibilität von 100% gegenüber allen gängigen Antibiotika [254]. Zwar mangelt es an großen Studien zum Resistenzniveau von *Acinetobacter* spp. in der Pädiatrie, dennoch legt auch eine amerikanische Studie nahe, dass Multiresistenz im kindlichen Alter bisher eine geringere Rolle als bei Erwachsenen spielt (Rate an multiresistenten *Acinetobacter* spp. bei  $\leq 17$ -Jährigen bei 17,4% und bei  $\geq 65$ -Jährigen bei 65,3%) [276].

## **4.5 Limitation der Arbeit**

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, stützen sich die Aussagen ausnahmslos auf die dokumentierten Informationen der einzelnen Patientenakten. Dies hat zur Folge, dass sich Fehlinterpretationen der behandelnden Ärzte, z.B. in der Abgrenzung zwischen echter Infektion und Kontamination, in die vorliegende Arbeit übertragen. Insbesondere der sehr hohe Anteil an koagulase-neg. Staphylokokken lässt vermuten, dass fälschlicherweise in einigen Fällen Kontaminationen als Sepsis gewertet wurden, was nicht nur die Ergebnisse zur Erregerverteilung, sondern auch die Auswertung zur kalkulierten Therapie beeinflusst. Eine retrospektive Datenerhebung hat zudem den Nachteil, dass nicht dokumentierte Informationen rückwirkend meist nicht evaluiert werden können und dadurch in der Auswertung zu gezielten Fragestellungen die Fallzahlen und damit einhergehend die Aussagekraft reduziert sind. Auch wenn mit dem Exakten Test nach Fisher ein statistischer Test ohne Voraussetzungen an die zugrunde liegende Stichprobengröße verwendet wurde, sind dennoch die statistischen Auswertungen bei kleinen Fallzahlen vorsichtig zu bewerten, da insbesondere nicht-signifikante Resultate durch geringe Stichprobengrößen begründet sein können und somit ein inhaltlicher Zusammenhang der getesteten Variablen nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Ein weiterer Limitationsfaktor der Arbeit besteht darin, dass diese Daten nur Patienten mit bakterieller Sepsis abbilden, die durch eine positive Blutkultur bestätigt wurden. Somit haben die Ergebnisse nur Gültigkeit bei einem recht kleinen Anteil septischer Patienten, da gemäß Weiss et al. nur in etwa 26% der Sepsisfälle Blutkulturen positiv sind [5]. Dies bedeutet, dass das Erregerspektrum dieser Arbeit nur bedingt repräsentativ für septische Patienten ist, da neben den viralen und fungalen Erregern auch diejenigen Bakterien fehlen, die nur durch andere mikrobiologische Methoden (z.B. Liquorkultur, PCR, Serologie, etc.) erfasst werden können oder aufgrund antibiotischer Vortherapie nicht mehr kultiviert werden konnten.

Zwar bilden die Ergebnisse der vorliegenden Studie sehr gut das Resistenzspektrum der Region Innsbruck ab, dennoch ist durch die lokale Beschränkung der Datenerhebung auf ein Zentrum die Aussagekraft der Ergebnisse für Mediziner und Mikrobiologen aus anderen Gebieten und Ländern begrenzt. Zur Detektion von tiefgreifenden Resistenzentwicklungen wäre zudem vermutlich ein längerer Studienzeitraum und die Aktualisierung der Daten von Nöten gewesen.

In der Definition der einzelnen Patientengruppen wurde versucht, auf möglichst objektive Größen zurückzugreifen und gängige/etablierte Einteilungen anzuwenden. Dennoch basiert insbesondere die Einteilung der Begleiterkrankungen auf der Einschätzung der Verfasserin, da sowohl bei der Zuordnung der Diagnosen zu den Kategorien als auch in der Auswahl der bedeutendsten Begleiterkrankung aus mehreren Nebendiagnosen keine objektiven Kriterien zugrunde gelegt werden konnten. Auch der Einteilung mehrerer Erreger in einem Sepsisfall in Kontaminations- und Leitkeim liegt keine feste Regel zugrunde, da in der Arbeit kein Erreger grundsätzlich als Kontaminationskeim gewertet wurde. Vielmehr beruht die Einteilung auf Einzelfallentscheidungen durch Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dorothea Orth-Höller und die Verfasserin.

## 5 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische, deskriptive Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenerhebung und dem Ziel, das bakterielle Erreger- und Resistenzspektrum von pädiatrischen Patienten mit Blutkultur-positiver Sepsis in Innsbruck darzustellen.

Dazu wurden 797 positive Blutkulturen von pädiatrischen Patienten des Departments für Pädiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck, bei denen gemäß Patientenakte eine Sepsis diagnostiziert wurde, im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2008 an der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck bezüglich der Erregerverteilung und des Resistenzspektrums untersucht. In einem weiteren Schritt wurde im Rahmen einer statistischen Auswertung überprüft, inwieweit patientenbezogene Daten (Geschlecht, Alter, Begleiterkrankung) sowie der Infektionsort (nosokomial oder ambulant erworben), die Entnahmestelle der Blutkultur und der Zeitraum das Erreger- und Resistenzspektrum beeinflussen.

Von den 797 in die Studie aufgenommenen Blutkulturen traten 52,2% bei Jungen auf, das Altersmittel lag bei 43,7 Monaten (0 - 19 Jahre) und bei 88,8% der Patienten waren neben der Sepsisdiagnose weitere Begleiterkrankungen angegeben, wobei infektiologische Begleiterkrankungen am häufigsten waren und sich die Art der Begleiterkrankung altersabhängig deutlich unterschied. 59,2% der Blutkulturen stammten von Patienten mit nosokomialer Sepsis, wobei diese gehäuft bei onkologischen, transplantierten, chirurgischen und neonatologischen Patienten auftraten, während sich ambulante Sepsen vorrangig bei Patienten mit infektiologischen oder keinen Begleiterkrankungen zeigten. Unter den Blutkulturen, bei denen eine Information über die Entnahmestelle vorlag, wurden 34,0% aus einem zentralen Venenkatheter abgenommen, während der Rest größtenteils mittels Punktion peripherer Venen gewonnen wurde. Die Verteilung der Blutkulturen über den Studienzeitraum variierte zwischen 67 Blutkulturen im Jahr 2006 und 120 Blutkulturen im Jahr 2003 mit einem Mittel von 88,6 Blutkulturen pro Jahr.

Die Gruppe der koagulase-neg. Staphylokokken stellte mit einem Anteil von 42,2% die größte Erregergruppe dar. Da es sich dabei um typische Hautkeime handelt, ist es jedoch wahrscheinlich, dass die deutliche Dominanz dieser Erregergruppe auch auf Fehlinterpretationen von kontaminierten Blutkulturen zurückzuführen ist. Im grampositiven

Bereich spielten des Weiteren *S. aureus* (8,5%), Streptokokken (12,2%) und Enterokokken (4,1%) eine Rolle. Enterobakterien (18,9%) mit den Untergruppen der *E. coli* (8,7%), *Klebsiella* spp. (5,8%) und *Enterobacter* spp. (2,6%) stellten neben Nonfermentern (4,5%) die wichtigsten gramnegativen Sepsisverursacher dar.

In den einzelnen untersuchten Subpopulationen zeigten sich deutliche Unterschiede im Erregerspektrum. Enterobakterien und Nonfermenter spielten bei Patienten mit nosokomialen Sepsen und bei chirurgischen und onkologischen Patienten eine bedeutendere Rolle und wurden zudem häufiger aus Blutkulturen kultiviert, die aus einem ZVK entnommen wurden. Hingegen traten bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis sowie bei Patienten ohne Begleiterkrankung die Gruppen der Streptokokken (v. a. Pneumokokken) und *Neisseria meningitidis* gehäuft auf. Bei Neugeborenen zeigte sich neben einer Häufung von koagulase-neg. Staphylokokken auch ein vermehrtes Auftreten von beta-häm. Streptokokken der Gruppe B. Signifikante Unterschiede im altersspezifischen Erregerspektrum sind vermutlich hauptsächlich bedingt durch andersartige Begleiterkrankungsprofile zwischen den Altersgruppen, die wiederum mit einem unterschiedlichen Verhältnis zwischen nosokomial und ambulant erworbener Sepsis einhergehen.

Zur Fragestellung, welche kalkulierte Antibiotika-Therapie bei Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und dem Erreger- und Resistenzspektrum der vorliegenden Arbeit erfolgreich gewesen wäre, zeigte sich ein zweigeteiltes Ergebnis. Um bei Patienten mit Immunsuppression, nosokomialer oder Fremdkörper-/Katheter-assoziiertes Sepsis mit einer Antibiotika-Therapie mehr als 75% der Erreger zu erreichen, wäre immer der Einsatz von Vancomycin in Kombination mit Ceftazidim, Imipenem oder Meropenem (jeweils  $\pm$  Gentamicin) nötig gewesen. Ohne den Einsatz von Vancomycin konnte lediglich die Kombination aus Meropenem und Gentamicin ca. 80% der Erreger abdecken. Der große Nutzen von Vancomycin und das Versagen anderer Therapien sind dabei höchstwahrscheinlich auf den insgesamt sehr großen Anteil von koagulase-neg. Staphylokokken zurückzuführen. In der Patientengruppe ohne Grunderkrankung konnten hingegen auch Therapieregimes aus einem Cephalosporin der 3. Generation oder Meropenem in Kombination mit Gentamicin über 90% der Erreger abdecken und sogar Monotherapien (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Carbapenem) mit einer Erfolgsrate von mehr als 85% gute Ergebnisse erzielen.

Die erregerspezifische Resistenzlage aller Patienten stellte sich folgendermaßen dar: Bei *S. aureus* lag in 4,8% der Fälle eine Resistenz gegenüber Oxacillin vor, wobei alle Isolate sensibel

gegenüber Reserveantibiotika (z.B. Vancomycin, Linezolid) waren. Bei Oxacillin-sensiblen Isolaten konnte zudem eine ausgezeichnete Wirksamkeit der meisten Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykoside beobachtet werden. Bei koagulase-neg. Staphylokokken zeigten sich bei fast allen Antibiotika-Klassen eine Resistenz von knapp 50% oder höher. Mit sehr guter Wirksamkeit überzeugten lediglich Vancomycin, Linezolid und Rifampicin. Die Resistenzlage bei Streptokokken war insgesamt sehr niedrig und lag bei Betalaktam-Antibiotika, Vancomycin, Fosfomycin, Linezolid und Rifampicin unter 6%. Enterokokken waren in 21,1% der Fälle resistent gegenüber Ampicillin, wobei Betalaktam-Resistenzen bei *E. faecium* in 100,0% und bei *E. faecalis* in nur 0,0-7,7% der Fälle auftraten. Vancomycin-Resistenz zeigte sich bei 9,1% und Linezolid-Resistenz bei 4,0% der Enterokokken-Isolate.

Die Resistenzrate gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation lag für *E. coli* bei 8,8% und für *Klebsiella* spp. bzw. *Enterobacter* spp. bei ca. 25%. Carbapeneme zeigten mit einer Sensibilitätsrate von über 98% bei Enterobakterien eine ausgezeichnete Wirkung, während die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Ciprofloxacin im Bereich zwischen 6,6% und 15,2% lag. Etwa ein Drittel der Pseudomonaden war resistent gegenüber Piperacillin und den Carbapenemen, wohingegen die Resistenzlage für Ceftazidim, Ciprofloxacin und Gentamicin mit ca. 15-21% etwas niedriger lag. *Acinetobacter* spp. zeigten insgesamt niedrigere Resistenzwerte.

Diese Arbeit konnte das Erregerspektrum und die Resistenzlage für Blutkultur-positive Sepsis im Kindes- und Jugendalter in der Region Innsbruck darstellen. Während das Erreger- und Resistenzspektrum über den Studienzeitraum hinweg größtenteils unverändert war und kaum Abweichungen zwischen beiden Geschlechtern auftraten, zeigte sich ein deutlicherer Einfluss des Alters und der Begleiterkrankung der Patienten sowie der Entnahmestelle der Blutkultur und des Infektionsorts.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Wahl der antibiotischen Therapie unbedingt auf die unterschiedlichen Erreger- und Resistenzspektren der verschiedenen Patientengruppen abgestimmt sein muss. Somit kann einerseits gewährleistet werden, dass insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für Erreger mit intrinsischen und erworbenen Resistenzen eine breite antibiotische Therapie eingeleitet und dadurch das Risiko für ein Therapieversagen minimiert wird. Andererseits kann durch restriktiven Einsatz von (Breitband-/Reserve-) Antibiotika bei Patientengruppen mit niedrigem Resistenzniveau ein Beitrag zur Prävention von Resistenzentstehung geleistet werden. Somit ist es zwingend notwendig, auch in Zukunft die Erregerverteilung und Resistenzlage gut zu überwachen, um so den lokalen und

patientenbezogenen Voraussetzungen entsprechend möglichst gezielte Antibiotika-Therapien einleiten zu können.

## 6 Abstract

This is an epidemiological, descriptive, observational study with retrospective data collection aiming to show the bacterial pathogen spectrum and the resistance situation of pediatric patients with blood culture-positive sepsis in Innsbruck.

Therefore, 797 positive blood cultures of pediatric patients from the Department of Pediatrics of the Medical University Innsbruck, who were suffering from sepsis according to patient file, were analyzed from January 2000 to December 2008 at the Division of Hygiene and Medical Microbiology of the Medical University Innsbruck regarding the pathogen spectrum and the resistance situation. Furthermore a statistical evaluation was conducted, to examine to what extent patient-related data (gender, age, accompanying illness), site of infection (nosocomial or community acquired), sampling point of the blood culture and time period affect the pathogen spectrum and resistance situation.

In our study, 52.2% of the blood cultures were taken from boys, the mean age was 43.7 months (0 – 19 years) and 88.8% of the patients suffered (beside sepsis) from an accompanying illness, whereby infectious diseases were most common and the kinds differed considerably with age. 59.2% of the blood cultures were taken from patients with nosocomial sepsis, which was more frequent in oncological, transplant, surgical and neonatal patients, whereas community acquired sepsis appeared primarily in patients with infectious diseases or without comorbidity. 34.0% of the blood cultures with information about their sampling point were taken from central venous catheters, whereas the remaining blood cultures were mainly taken from peripheral veins. During the study period the distribution of blood cultures varied from 67 blood cultures in 2006 to 120 blood cultures in 2003 with an average of 88.6 blood cultures per year.

Coagulase-negative staphylococci are the most common pathogens with a proportion of 42.2%. Being a typical part of the skin flora, the very dominance of this pathogen group is probably also due to misinterpretations of contaminated blood cultures. Apart from this the most important Gram-positive sepsis pathogens were *S. aureus* (8.5%), streptococci (12.2%) and enterococci (4.1%). Enterobacteriaceae (18.9%) with the subgroups *E. coli* (8.7%), *Klebsiella* spp. (5.8%) and *Enterobacter* spp. (2.6%) as well as non-fermenters (4.5%) were the major representatives of Gram-negative sepsis pathogens.

The examined subpopulations differed considerably in respect of pathogen spectrum. Enterobacteriaceae and non-fermenters played a more significant role in patients suffering from

nosocomial sepsis as well as in oncological and surgical patients. Moreover, they were cultivated more often from blood cultures taken from central venous catheters. In contrast to that, the subgroups of streptococci (in particular pneumococci) and *Neisseria meningitidis* occurred more frequently in patients with community acquired sepsis or without accompanying illnesses. Newborns suffered more often from coagulase-negative staphylococci and from group B beta-haemolytic streptococci. Significant differences in the age-specific pathogen spectrum are probably basically due to varying accompanying illnesses within age groups, who in turn come with a different relation of nosocomial and community acquired sepsis.

The issue of which calculated antibiotic therapy would have been successful for patients older than newborns and for the pathogen and resistance spectrum of this study showed a divided result. In order to cover more than 75% of the pathogens with an antibiotic therapy in patients suffering from immunosuppression, nosocomial sepsis or device-/catheter-related sepsis, the use of vancomycin combined with ceftazidime, imipenem or meropenem ( $\pm$  gentamicin in each case) would always have been necessary. Without using vancomycin only the combination of meropenem and gentamicin could cover about 80% of the pathogens. The great benefit of vancomycin and the failure of other therapies are most likely due to the overall very large share of coagulase-negative staphylococci. In patients without underlying diseases, however, combinations of a third-generation cephalosporin or meropenem together with gentamicin covered more than 90% of the pathogens, and even monotherapies (e.g. piperacillin/tazobactam, cefotaxime, carbapenem) achieved good results with success rates of more than 85%.

The pathogen-specific resistance situation of all patients was as follows: *S. aureus* was resistant to oxacillin in 4.8% of cases, with all isolates being sensitive to reserve antibiotics (e.g. vancomycin, linezolid). The oxacillin-sensitive isolates also showed an excellent susceptibility to most beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. A resistance of nearly 50% and more to almost all classes of antibiotics could be observed in coagulase-negative staphylococci. Only vancomycin, linezolid and rifampicin convinced with very good efficacy. Overall, the resistance level of streptococci was rather low, with less than 6% for beta-lactam antibiotics, vancomycin, fosfomycin, linezolid and rifampicin. Enterococci were resistant to ampicillin in 21.1% of cases, with *E. faecium* being resistant to beta-lactam antibiotics in 100.0% and *E. faecalis* in only 0.0-7.7% of cases. Furthermore, 9.1% of enterococci were resistant to vancomycin and 4.0% to linezolid.

The resistance rate to third-generation cephalosporins was 8.8% for *E. coli* and about 25% for *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. Carbapenems showed an excellent efficacy against Enterobacteriaceae with a sensitivity rate of more than 98%, while the resistance to aminoglycosides and ciprofloxacin ranged between 6.6% and 15.2%. Approximately one third of *Pseudomonas* spp. positive blood cultures were resistant to piperacillin and to the carbapenems, while the resistance level of ceftazidime, ciprofloxacin and gentamicin was a bit lower with about 15-21%. *Acinetobacter* spp. showed overall low resistance values.

This survey depicted the pathogen spectrum and resistance situation of blood culture-positive sepsis in children and adolescents in the Innsbruck region. While both pathogen spectrum and resistance situation remained mostly unchanged over the study period and there were hardly any gender-specific divergences either, a noticeable influence of the patients' age and accompanying illnesses as well as the sampling point of the blood culture and the site of infection (nosocomial or community acquired) could be observed.

These results suggest that the choice of an antibiotic therapy must necessarily be adapted to the different pathogen spectrums and resistance situations of various patient groups. Thus, on the one hand it can be ensured that patients with a high risk of pathogens with intrinsic or acquired resistance in particular receive a broad antibiotic treatment, thereby reducing the risk of therapy failure. On the other hand a restrictive use of (broad-spectrum/reserve) antibiotics in patient groups with low resistance levels can be a contribution in preventing the development of antibiotic resistance. Thus it is absolutely essential to continue monitoring the pathogen spectrum and resistance situation to be able to induce specific therapies according to the local and patient-related conditions.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl.):S3-S5.
- [2] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695–701.
- [3] Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):686–693.
- [4] Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):828–838.
- [5] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–1157.
- [6] Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(5):531–536.
- [7] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2–8.
- [8] Bosk A, Groll A, Hufnagel M, Lehrnbecher T, Pöschl J, Simon A, Wendt C. S2k-Leitlinie 024-025: Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode [Internet]. Update vom 12/2015 [abgerufen am 19.11.2016]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-025l\\_S2k\\_Sepsis\\_nach\\_Neonatalperiode\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-025l_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf).
- [9] Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(2):138–144.
- [10] Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014;5(1):179–189.
- [11] Remick DG. Pathophysiology of Sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435–1444.
- [12] Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(11):1203–1205.
- [13] Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *BMJ*. 2015;350:h3017.
- [14] Nicolai T, Hübner J, Hufnagel M, Schaad UB, Wirbelauer J. Sepsis (außer neonatale Early-onset-Sepsis). In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heining U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H, Hrsg. DGPI-Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2013:776–784.
- [15] Seidemann K, Dohna-Schwake C, Keil J, Sasse M. Sepsis und septischer Schock in der Pädiatrie. Akut- und Intensivtherapie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162(2):156–162.
- [16] Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen. Pathophysiologie der Sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2015;50(2):114–122.
- [17] Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138–150.
- [18] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
- [19] Bonadio WA. Incidence of serious infections in afebrile neonates with a history of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(10):911–914.

- [20] Kline MW, Lorin MI. Bacteremia in children afebrile at presentation to an emergency room. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6(2):197–198.
- [21] Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1365–1378.
- [22] Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas M-A, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazusta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Skache S, Skippen P, Torres A, Dessauer B von, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666–688.
- [23] Biban P, Gaffuri M, Spaggiari S, Zaglia F, Serra A, Santuz P. Early recognition and management of septic shock in children. *Pediatr Rep.* 2012;4(1):e13.
- [24] Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):117–120.
- [25] Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):190–195.
- [26] Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):211–215.
- [27] Carrol ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(1):224–225.
- [28] Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, Moraes MA de, Ricchetti SM. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein for early diagnosis of children with sepsis or septic shock. *Inflamm. Res.* 2010;59(8):581–586.
- [29] Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33(3):477–484.
- [30] Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):407–413.
- [31] Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(1):21–25.
- [32] Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2591–2594.
- [33] Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Schimmel MS. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(12):1571–1576.
- [34] Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):243–245.
- [35] Rossum AM van, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(10):620–630.
- [36] Mohsen AH, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician.* 2015;7(4):1190–1195.

- [37] Yang AP, Liu J, Yue LH, Wang HQ, Yang WJ, Yang GH. Neutrophil CD64 combined with PCT, CRP and WBC improves the sensitivity for the early diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):345–351.
- [38] Park IH, Lee SH, Yu ST, Oh YK. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2014;57(10):451–456.
- [39] Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet*. 1998;351(9110):1211–1212.
- [40] Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of Procalcitonin with CRP and Differential White Blood Cell Count for Diagnosis of Culture-proven Neonatal Sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(8):620–622.
- [41] Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased Serum Procalcitonin in Newborn Infants without Infection. *Clin Chem*. 1998;44(6):1343–1344.
- [42] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1950–1958.
- [43] Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic Profile of Sepsis in Neonates: Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker. *Pediatrics*. 2008;121(1):129–134.
- [44] Lam HS, Wong SPS, Cheung HM, Chu WCW, Wong RPO, Chui KM, Liu FYB, Li K, Fok TF, Ng PC. Early Diagnosis of Intra-Abdominal Inflammation and Sepsis by Neutrophil CD64 Expression in Newborns. *Neonatology*. 2011;99(2):118–124.
- [45] Du J, Li L, Dou Y, Li P, Chen R, Liu H. Diagnostic Utility of Neutrophil CD64 as a Marker for Early-Onset Sepsis in Preterm Neonates. *PLoS one*. 2014;9(7):e102647.
- [46] Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull*. 2008;55(4):219–223.
- [47] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(1):71–79.
- [48] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
- [49] Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, Weiss SL, Fitzgerald J, Checchia PA, Meyer K, Shanley TP, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Shekhar RS, Gertz S, Dawson E, Howard K, Harmon K, Beckman E, Frank E, Lindsell CJ. Developing a Clinically Feasible Personalized Medicine Approach to Pediatric Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):309–315.
- [50] Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, Joffe AR. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):320.
- [51] Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):380–387.
- [52] Garcia RA, Spitzer ED, Beaudry J, Beck C, Diblasi R, Gilleeny-Blabac M, Haugaard C, Heuschneider S, Kranz BP, McLean K, Morales KL, Owens S, Paciella ME, Torregrosa E. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of blood cultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1222–1237.

- [53] Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on Detection of Bacteremia and Fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):444–465.
- [54] Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R. A Prospective Controlled Trial of the Optimal Volume for Neonatal Blood Cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):351–354.
- [55] Falagas ME, Kazantzi MS, Bliziotis IA. Comparison of utility of blood cultures from intravascular catheters and peripheral veins: a systematic review and decision analysis. *J Med Microbiol.* 2008;57(1):1–8.
- [56] Beutz M, Sherman G, Mayfield J, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical Utility of Blood Cultures Drawn From Central Vein Catheters and Peripheral Venipuncture in Critically Ill Medical Patients. *Chest.* 2003;123(3):854–861.
- [57] Handrup MM, Møller JK, Rutkjær C, Schrøder H. Importance of Blood Cultures From Peripheral Veins in Pediatric Patients With Cancer and a Central Venous Line. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(1):99–102.
- [58] Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How Reliable Is a Negative Blood Culture Result? Volume of Blood Submitted for Culture in Routine Practice in a Children’s Hospital. *Pediatrics.* 2007;119(5):891–896.
- [59] Polin RA, The Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006–1015.
- [60] Parker MM. Pediatric sepsis: Time is of the essence. *Crit Care Med.* 2009;37(2):785–786.
- [61] Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Shibata ARO, Troster EJ, Vaz FAC, Carcillo JA. Time- and Fluid-Sensitive Resuscitation for Hemodynamic Support of Children in Septic Shock. Barriers to the Implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a Pediatric Intensive Care Unit in a Developing World. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(12):810–815.
- [62] Arikan AA, Williams EA, Graf JM, Kennedy CE, Patel B, Cruz AT. Resuscitation Bundle in Pediatric Shock Decreases Acute Kidney Injury and Improves Outcomes. *J Pediatr.* 2015;167(6):1301-1305e1.
- [63] Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of Goal-Directed Therapy for Children With Suspected Sepsis in the Emergency Department. *Pediatrics.* 2011;127(3):e758-e766.
- [64] Oliveira CF de, Oliveira DSF de, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FAC, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1065–1075.
- [65] Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(4):855–859.
- [66] Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):2–8.
- [67] Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):270–274.
- [68] Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child.* 2007;92(2):165–169.
- [69] Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, Grundmeier R, Nadkarni VM, Thomas NJ. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409–2417.

- [70] Hof H. Allgemeine Infektionslehre. In: Hof H, Dörries R, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:18–22.
- [71] Heesemann J. Pathogenität und Virulenz. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:11–25.
- [72] Gatermann S. Staphylokokken. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:187–197.
- [73] Hof H. Grampositive Kokken. In: Hof H, Dörries R, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:320–341.
- [74] Becker K, Eiff C von. Staphylococcus-aureus-Infektionen. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, Hrsg. Klinische Infektiologie. Infektionskrankheiten erkennen und behandeln. 2. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008:751–762.
- [75] Kipp F, Friedrich AW, Becker K, Eiff C von. Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme. Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland. Dtsch Arztebl. 2004;101(28-29):A2045–A2050.
- [76] Bamberger DM, Boyd SE. Management of Staphylococcus aureus Infections. Am Fam Physician. 2005;72(12):2474–2481.
- [77] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG JR. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603–661.
- [78] Anstead GM, Owens AD. Recent advances in the treatment of infections due to resistant Staphylococcus aureus. Curr Opin Infect Dis. 2004;17(6):549–555.
- [79] Namvar AE, Bastarahang S, Abbasi N, Ghehi GS, Farhadbakhtiarian S, Arezi P, Hosseini M, Baravati SZ, Jokar Z, Chermahin SG. Clinical characteristics of Staphylococcus epidermidis: a systematic review. GMS Hyg Infect Control. 2014;9(3):Doc23.
- [80] Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):870–926.
- [81] Gatermann S. Streptokokken. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:198–214.
- [82] Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, Sriprakash KS, Sanderson-Smith ML, Nizet V. Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):264–301.
- [83] McKenna DS, Iams JD. Group B Streptococcal Infections. Semin Perinatol. 1998;22(4):267–276.
- [84] Berner R. Group B streptococci during pregnancy and infancy. Curr Opin Infect Dis. 2002;15(3):307–313.
- [85] Berufsverband der Frauenärzte e.V., Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin. S2k-Leitlinie 024-020: Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B [Internet]. Update vom 03/2016 [abgerufen am 17.11.2016]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-020l\\_S2k\\_Prophylaxe\\_Neugeborenenensepsis\\_Streptokokken\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-020l_S2k_Prophylaxe_Neugeborenenensepsis_Streptokokken_2016-04.pdf).
- [86] Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. J Paediatr Child Health. 2012;48(9):808–815.

- [87] Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):4–15.
- [88] Feldman C, Anderson R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection. *F1000Prime Rep.* 2014;6:82.
- [89] Hakenbeck R, Brückner R, Denapaite D, Maurer P. Molecular mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2012;7(3):395–410.
- [90] Feldman C, Anderson R. Review: Current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect.* 2014;69(4):309–325.
- [91] Gatermann S. Enterokokken und weitere katalasenegative grampositive Kokken. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:215–218.
- [92] Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence.* 2012;3(5):421–433.
- [93] Suerbaum S, Bockemühl J, Karch H. Enterobakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:229–258.
- [94] Hof H. Enterobacteriaceae. In: Hof H, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie.* 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:388–412.
- [95] Baum H von, Marre R. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *Int J Med Microbiol.* 2005;295(6-7):503–511.
- [96] Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):6235–6254.
- [97] Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(10):1311–1354.
- [98] Bouza E, Cercenado E. *Klebsiella* and enterobacter: antibiotic resistance and treatment implications. *Semin Respir Infect.* 2002;17(3):215–230.
- [99] Steinmetz I. Nichtfermentierende Bakterien (Nonfermenter): *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:265–274.
- [100] Sánchez A, Gattarello S, Rello J. New Treatment Options for Infections Caused by Multiresistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa* and Other Nonfermenting Gram-Negative Bacilli. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(2):151–158.
- [101] Graevenitz A von. *Pseudomonaden* und andere anspruchslose, nicht fermentierende gram-negative Bakterien. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie.* 8. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2001:350–354.
- [102] Savoia D. New Perspectives in the Management of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Future Microbiol.* 2014;9(7):917–928.
- [103] Hof H. Gramnegative aerobe, nicht fermentierende Stäbchenbakterien (*Pseudomonadaceae*). In: Hof H, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie.* 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:384–387.
- [104] McCarthy K. *Pseudomonas aeruginosa*: Evolution of Antimicrobial Resistance and Implications for Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):44–55.

- [105] Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance - Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):85–98.
- [106] Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292–301.
- [107] Sigge A, Essig A. Bakterien. *Micrococcus*. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, Hrsg. *Klinische Infektiologie. Infektionskrankheiten erkennen und behandeln*. 2. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008:1139.
- [108] Meyer TF. Neisserien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:219–228.
- [109] Höck M, Hahn H. Korynebakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:313–319.
- [110] Hof H. Grampositive, aerobe, sporenbildende Stäbchenbakterien. In: Hof H, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:353–357.
- [111] Rodloff AC. Obligat anaerobe, nichtsporenbildende Bakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:333–340.
- [112] Rodloff AC. Obligat anaerobe, sporenbildende Stäbchen (Clostridien). In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:324–332.
- [113] Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med*. 2002;252(2):91–106.
- [114] Hof H. Grundlagen der antibakteriellen Chemotherapie. In: Hof H, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2014:295–318.
- [115] Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M, Ackermann G (Dt. Bearb.), Rempe-Baldin W (Übers.), Trostmann U (Übers.). *Antimikrobielle Wirkstoffe und Chemotherapie*. In: Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M, Ackermann G (Dt. Bearb.), Rempe-Baldin W (Übers.), Trostmann U (Übers.). *Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie*. 1. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006:507–546.
- [116] Green DW. The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2002;6(1):1–19.
- [117] Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the  $\beta$ -lactams. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13(5):551–557.
- [118] Schneider T, Sahl H-G. An oldie but a goodie - cell wall biosynthesis as antibiotic target pathway. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(2-3):161–169.
- [119] Nikolaidis I, Favini-Stabile S, Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. *Protein Sci*. 2014;23(3):243–259.
- [120] Spencker F-B. Penicilline. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:33–48.
- [121] Brodt H-R. Penicilline. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:32–64.
- [122] Salvo F, Sarro A de, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(1):111–118.

- [123] Drawz SM, Bonomo RA. Three Decades of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160–201.
- [124] Kadurina M, Bocheva G, Tonev S. Penicillin and Semisynthetic Penicillins in Dermatology. *Clin Dermatol.* 2003;21(1):12–23.
- [125] Fishovitz J, Hermoso JA, Chang M, Mobashery S. Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *IUBMB Life.* 2014;66(8):572–577.
- [126] Terico AT, Gallagher JC. Beta-Lactam Hypersensitivity and Cross-Reactivity. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):530–544.
- [127] Spencker F-B. Betalactamase-Inhibitoren. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:49–56.
- [128] Buynak JD. Understanding the longevity of the  $\beta$ -lactam antibiotics and of antibiotic/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(7):930–940.
- [129] Cantón R, Morosini MI, Martín O, de la Maza S, de la Pedrosa EGG. IRT and CMT  $\beta$ -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl. 1):53–62.
- [130] Toussaint KA, Gallagher JC.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now. *Ann Pharmacother.* 2015;49(1):86–98.
- [131] Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):661–673.
- [132] European Medicines Agency. New medicine to help in the fight against antimicrobial resistance. Zavicefta is recommended for approval for patients with limited treatment options [Internet]. Update vom 29.04.2016 [abgerufen am 21.07.2016]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/04/WC500205588.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/04/WC500205588.pdf).
- [133] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zerbaxa® [Internet]. Update vom 04/2016 [abgerufen am 30.11.2016]. Verfügbar unter: <http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/zerbaxa.pdf>.
- [134] Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Ruiz A, Lorente F. Hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(3):295–304.
- [135] Hillert R. Cephalosporine. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:57–79.
- [136] Brodt H-R. Cephalosporine. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.* 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:64–94.
- [137] Berner R, Duppenhaller A, Kern WV, Tenenbaum T. Antibiotika und antibakterielle Chemotherapeutika. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H, Hrsg. *DGPI-Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen.* 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2013:79–97.
- [138] Fille M, Hausdorfer J, Dierich MP.  $\beta$ -Laktam-Antibiotika II: Cephalosporine. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:713–716.
- [139] Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2010;300(6):371–379.

- [140] Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015;17:11–21.
- [141] ratiopharm GmbH. Fachinformation Ceftriaxon-ratiopharm® 1,0 g / 2,0 g [Internet]. Update vom 09/2016 [abgerufen am 30.03.2017]. Verfügbar unter: <http://www.ratiopharm.de/assets/products/label/Ceftriaxon-ratiopharm%C2%AE%201%2C0%20g.pdf>.
- [142] Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):338–348.
- [143] Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Pottumarthy S. Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(1):109–116.
- [144] Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15–21.
- [145] Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943–4960.
- [146] Hillert R. Carbapeneme und Monobactame. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:80–86.
- [147] Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323:22–42.
- [148] Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2704–2712.
- [149] Brodt H-R. Monobactame. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:108–110.
- [150] Biedenbach DJ, Kazmierczak K, Bouchillon SK, Sahm DF, Bradford PA. In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against a Global Collection of Gram-Negative Pathogens from 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4239–4248.
- [151] Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FLA. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):694–700.
- [152] Gerber M. Glykopeptide. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:128–140.
- [153] Herrmann M, Zimmerli W. Antibakterielle Therapie. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W, Hrsg. *Klinische Infektiologie. Infektionskrankheiten erkennen und behandeln*. 2. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2008:95–138.
- [154] Pace JL, Yang G. Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(7):968–980.
- [155] Raz R. Fosfomycin: an old-new antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):4–7.
- [156] Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-e739.
- [157] Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):269–285.
- [158] Spencker F-B. Fosfomycin. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:152–157.

- [159] Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(1):35–48.
- [160] Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl. 1):S3-S10.
- [161] Franceschi F, Duffy EM. Structure-based drug design meets the ribosome. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(7):1016–1025.
- [162] Jackson J, Chen C, Buising K. Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century? *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):516–525.
- [163] Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century. *ACS Chem Biol.* 2013;8(1):105–115.
- [164] Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):573–577.
- [165] Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res.* 2011;281(1-2):28–37.
- [166] Brodt H-R. Tetracycline. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.* 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:146–158.
- [167] Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(4):331–336.
- [168] Roberts MC. Tetracycline Therapy: Update. *Clin Infect Dis.* 2003;36(4):462–467.
- [169] Hillert R. Tetracycline und Glycylcycline. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:141–148.
- [170] Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, Sohmen D, Dönhöfer A, Wilson DN. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem.* 2014;395(5):559–575.
- [171] Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, Miller PF. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1222:49–54.
- [172] Theuretzbacher U. Neue Antibiotika: Nur mäßiger Fortschritt. *Dtsch Arztebl.* 2015;112(23, Suppl. Perspektiven der Infektiologie):29–30.
- [173] Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(36):13339–13344.
- [174] Handrick W. Linezolid. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:149–151.
- [175] Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:48–70.
- [176] Guay D. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(14):2401–2444.
- [177] Ackermann G. Lincosamide. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie.* 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:108–112.
- [178] Spížek J, Řezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004;64(4):455–464.
- [179] Brodt H-R. Lincosamide. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung.* 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:184–187.

- [180] Blondeau JM, DeCarolis E, Metzler KL, Hansen GT. The macrolides. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(2):189–215.
- [181] Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143(2):225–245.
- [182] Hillert R. Makrolide, Azalide, Ketolide und Fidaxomicin. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:94–107.
- [183] Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(1):a025437.
- [184] Brodt H-R. Fusidinsäure. In: Brodt H-R. *Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. 12. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013:187–189.
- [185] Farrell DJ, Castanheira M, Chopra I. Characterization of Global Patterns and the Genetics of Fusidic Acid Resistance. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl. 7):S487-S492.
- [186] Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*. 2014;53(10):1565–1574.
- [187] Cheng G, Hao H, Dai M, Liu Z, Yuan Z. Antibacterial action of quinolones: From target to network. *Eur J Med Chem*. 2013;66:555–562.
- [188] Naeem A, Badshah SL, Muska M, Ahmad N, Khan K. The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2016;21(4):268.
- [189] Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):341–346.
- [190] Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2011;128(4):e1034-e1045.
- [191] Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(9):1060–1075.
- [192] Ackermann G. Rifamycine. In: Ackermann G, Hrsg. *Antibiotika und Antimykotika. Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014:162–167.
- [193] Villain-Guillot P, Bastide L, Gualtieri M, Leonetti J-P. Progress in targeting bacterial transcription. *Drug Discov Today*. 2007;12(5-6):200–208.
- [194] Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211–1226.
- [195] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):1–12.
- [196] Alifano P, Palumbo C, Pasanisi D, Talà A. Rifampicin-resistance, rpoB polymorphism and RNA polymerase genetic engineering. *J Biotechnol*. 2015;202:60–77.
- [197] Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IM, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–1098.
- [198] Hollis A, Ahmed Z. Preserving Antibiotics, Rationally. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2474–2476.
- [199] Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229–241.

- [200] Paulson JA, Zaoutis TE, Council on Environmental Health, Committee on Infectious Diseases. Nontherapeutic Use of Antimicrobial Agents in Animal Agriculture: Implications for Pediatrics. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1670-e1677.
- [201] Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):794–801.
- [202] Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2008;153(Suppl. 1):S347-S357.
- [203] Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):137–146.
- [204] Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012:699–701.
- [205] Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067.
- [206] Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(12):2742–2751.
- [207] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest*. 2000;118(1):146–155.
- [208] Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients. Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. *Chest*. 2003;123(5):1615–1624.
- [209] Nicolau DP. Current challenges in the management of the infected patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(Suppl. 1):S1-10.
- [210] Khanfar HS, Bundayna KM, Senok AC, Botta GA. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: trends in the hospital and community settings. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(4):295–299.
- [211] Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(Suppl. 2):7–16.
- [212] Lokales Melderegister Innsbruck. Einwohner mit Hauptwohnsitz 2017 nach Monaten [Internet]. Update vom 04/2017 [abgerufen am 08.04.2017]. Verfügbar unter: [https://www.innsbruck.gv.at/data.cfm?vpath=redaktion/ma\\_i/allgemeine\\_servicedienste/statistik/dokumente38/bevoelkerunghwspdf](https://www.innsbruck.gv.at/data.cfm?vpath=redaktion/ma_i/allgemeine_servicedienste/statistik/dokumente38/bevoelkerunghwspdf).
- [213] Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, Jansen B, Kern WV, Mack D, Plum G, Reinert RR, Roos R, Salzberger B, Shah PM, Ullmann U, Weiß M, Welte T, Wisplinghoff H. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 3b: Blutkulturdiagnostik - Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil II*. 2. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2007.
- [214] Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, Jansen B, Kern WV, Mack D, Plum G, Reinert RR, Roos R, Salzberger B, Shah PM, Ullmann U, Weiß M, Welte T, Wisplinghoff H. *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ) 3a: Blutkulturdiagnostik - Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I*. 2. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2007.
- [215] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement*. CLSI document M100-S18. 18. Auflage. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

- [216] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
- [217] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
- [218] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
- [219] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S14. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2004.
- [220] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Thirteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S13. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
- [221] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
- [222] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S11. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2001.
- [223] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S10. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
- [224] Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 7. Auflage. Berlin: Robert Koch-Institut, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen; 2011.
- [225] Henderson KL, Müller-Pebody B, Johnson AP, Wade A, Sharland M, Gilbert R. Community-acquired, healthcare-associated and hospital-acquired bloodstream infection definitions in children: a systematic review demonstrating inconsistent criteria. *J Hosp Infect.* 2013;85(2):94–105.
- [226] Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(8):686–691.
- [227] Folgori L, Bielicki J, Sharland M. A systematic review of strategies for reporting of neonatal hospital-acquired bloodstream infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F518-F523.
- [228] Mitt P, Metsvaht T, Adamson V, Telling K, Naaber P, Lutsar I, Maimets M. Five-year prospective surveillance of nosocomial bloodstream infections in an Estonian paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2014;86(2):95–99.
- [229] See LLC. Bloodstream infection in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl.):S42–S44.
- [230] Du Prel J-B, Rohrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren: Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(19):343–348.
- [231] Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H. Die 2 x 2-Felder-Tafel. In: Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H. *Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik.* 15. Auflage. München: Oldenbourg; 2009:411–424.
- [232] Du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl.* 2009;106(19):335–339.

- [233] Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen: Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(4):50–56.
- [234] Sauerbrei W, Blettner M. Interpretation der Ergebnisse von 2×2-Tafeln: Teil 9 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(48):795–800.
- [235] Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Kinder- und Jugendgesundheitsbericht: Ergebnisbericht [Internet]. Update vom 01/2016 [abgerufen am 23.08.2016]. Verfügbar unter: <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/1/9/7/CH1357/CMS1453376559886/kinderjugendgesundheitsbericht.pdf>.
- [236] Laupland KB, Gregson DB, Vanderkooi OG, Ross T, Kellner JD. The Changing Burden of Pediatric Bloodstream Infections in Calgary, Canada, 2000–2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(2):114–117.
- [237] Babay HA, Twum-Danso K, Kambal AM, Al-Otaibi FE. Bloodstream infections in pediatric patients. *Saudi Med J.* 2005;26(10):1555–1561.
- [238] Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):182–186.
- [239] Hufnagel M, Burger A, Bartelt S, Henneke P, Berner R. Secular trends in pediatric bloodstream infections over a 20-year period at a tertiary care hospital in Germany. *Eur J Pediatr.* 2008;167(10):1149–1159.
- [240] Hossain B, Islam MS, Rahman A, Marzan M, Rafiqullah I, Connor NE, Hasanuzzaman M, Islam M, Hamer DH, Hibberd PL, Saha SK. Understanding Bacterial Isolates in Blood Culture and Approaches Used to Define Bacteria as Contaminants: A Literature Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5 Suppl. 1):S45-S51.
- [241] Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998-2007. *J Med Microbiol.* 2010;59(2):213–219.
- [242] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Meurs KP van, Bizzarro MJ, Goldberg RN, Frantz ID, Hale EC, Shankaran S, Kennedy K, Carlo WA, Watterberg KL, Bell EF, Walsh MC, Schibler K, Lupton AR, Shane AL, Schrag SJ, Das A, Higgins RD. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817–826.
- [243] Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK JR, Clark RH, Engmann C, Cohen-Wolkowicz M. Group B Streptococcus and *Escherichia coli* Infections in the Intensive Care Nursery in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(3):208–212.
- [244] Vergnano S, Menon E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F9-F14.
- [245] Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008;299(17):2056–2065.
- [246] Brook I. Microbiology and management of intra-abdominal infections in children. *Pediatr Int.* 2003;45(2):123–129.
- [247] Chen Y-H, Hsueh P-R. Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(5):590–595.
- [248] Heininger U, Knuf M, Kries R von, Liese JG, Rose MA, Linden M van der. Pneumokokkeninfektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H, Hrsg. DGPI-Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2013:448–451.

- [249] Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, Shinefield HR. Changing Epidemiology of Outpatient Bacteremia in 3- to 36-Month-Old Children After the Introduction of the Heptavalent-Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):293–300.
- [250] Bundesministerium für Gesundheit. Was ist neu im Jahr 2012? Neuregelungen, Daten & Fakten [Internet]. Update vom unbekannt [abgerufen am 21.05.2017]. Verfügbar unter: <https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/5/1/3/CH1066/CMS1390899663787/wasistneu2012.pdf>.
- [251] Simon A, Furtwangler R, Graf N, Laws HJ, Voigt S, Piening B, Geffers C, Agyeman P, Ammann RA. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers - what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control*. 2016;11:Doc11.
- [252] Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel H-M, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel P-G, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis*. 2008;8:70.
- [253] Paulus SC, Saene HKF van, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: A three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2132–2140.
- [254] Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infect Drug Resist*. 2014;7:289–299.
- [255] Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68(4):321–331.
- [256] Grisar-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, Keller N, Barzilay Z, Paret G. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit*. 2007;13(6):CR251-CR257.
- [257] Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nosocomial Primary Bloodstream Infection in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Pediatrics*. 2002;110(3):481–485.
- [258] Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, Varon E, Bingen E. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(3):332–335.
- [259] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196–2210.
- [260] Giancchetti E, Torelli A, Piccini G, Piccirella S, Montomoli E. *Neisseria meningitidis* infection: who, when and where? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(10):1249–1263.
- [261] Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Muschelli J, Harris JM2, Rice TB, Brilli RJ, Miller MR. Epidemiology of Central Line-Associated Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(12):1200–1208.
- [262] Wolf J, Curtis N, Worth LJ, Flynn PM. Central Line-associated Bloodstream Infection in Children: An Update on Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):905–910.
- [263] Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):734–741.
- [264] Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Larrosa MN, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Frick MA, Bernet A, Pumarola T, Figueras-Nadal C. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children: Changes During Eighteen Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1329–1334.

- [265] McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Hal S van, Korman TM, Buttery J, Voss L, Roberts S, Cooper C, Tong SYC, Turnidge J. Epidemiology and Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):979–986.
- [266] Tziella C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Part A):71–77.
- [267] Capanna F, Emonet SP, Cherkaoui A, Irion O, Schrenzel J, Martinez de Tejada B. Antibiotic resistance patterns among group B *Streptococcus* isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13778.
- [268] Pfeifer Y, Eller C. Aktuelle Daten und Trends zur  $\beta$ -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(11/12):1405–1409.
- [269] Pfeifer Y. ESBL, AmpC und Carbapenemasen: Vorkommen, Verbreitung und Diagnostik  $\beta$ -Lactamase-bildender Gram-negativer Krankheitserreger. *Laboratoriumsmedizin*. 2010;34(4):205–215.
- [270] Bergin SP, Thaden JT, Ericson JE, Cross H, Messina J, Clark RH, Fowler VG JR, Benjamin DK JR, Hornik CP, Smith PB. Neonatal *Escherichia coli* Bloodstream Infections: Clinical Outcomes and Impact of Initial Antibiotic Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):933–936.
- [271] Gray JW, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96(4):122–127.
- [272] Rose L, Coulter MM, Chan S, Hossain J, Di Pentima MC. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):e158-e161.
- [273] Vuotto C, Longo F, Balice MP, Donelli G, Varaldo PE. Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Pathogens*. 2014;3(3):743–758.
- [274] Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010;95(9):1612–1615.
- [275] Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, Gerber JS. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):507–510.
- [276] Queenan AM, Pillar CM, Deane J, Sahm DF, Lynch AS, Flamm RK, Peterson J, Davies TA. Multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. in the USA and activity profile of key agents: results from CAPITAL Surveillance 2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):267–270.

## Anhang

Fall-Nummer	Erreger 1	Erreger 2
1	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Brevibacterium</i> spp.
2	koagulase-negative Staphylokokken	<i>Aerococcus viridans</i>
3	koagulase-negative Staphylokokken	<i>Clostridium perfringens</i>
4	koagulase-negative Staphylokokken	<i>Corynebacterium</i> spp.
5	koagulase-negative Staphylokokken	<i>Micrococcus luteus</i>
6	koagulase-negative Staphylokokken	Viridans-Streptokokken
7	koagulase-negative Staphylokokken	Viridans-Streptokokken
8	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>

*Hinweis: Es wurden jeweils die genauen Erregerbezeichnungen aus den Blutkulturergebnissen verwendet.*

BEGLEITERKRANKUNG	N	%
<b>sonstige</b>	<b>119</b>	<b>14,9</b>
nephrologisch/urologisch	21	2,6
kardiovaskulär	20	2,5
neurologisch/Entwicklung	13	1,6
Fehlbildung	11	1,4
hereditär/Syndrome	11	1,4
gastroenterologisch	10	1,3
hämatologisch/autoimmunologisch	10	1,3
Stoffwechselerkrankung	6	0,8
pulmologisch	5	0,6
andere Begleiterkrankung	5	0,6
Skelett	4	0,5
Trauma	3	0,4

*N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen Begleiterkrankung*  
*%: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen in Prozent*

Tabelle 64: Häufigkeit der Erregergruppen und der einzelnen Erreger		
ERREGER	N	%
<b>Staphylokokken</b>	<b>404</b>	<b>50,7</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	68	8,5
<b>koagulase-neg. Staph.</b>	<b>336</b>	<b>42,2</b>
koagulase-negative Staphylokokken	333	41,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0,1
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1	0,1
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,1
<b>Mikrokokken</b>	<b>11</b>	<b>1,4</b>
<i>Micrococcus luteus</i>	10	1,3
<i>Micrococcus</i> spp.	1	0,1
<b>Streptokokken</b>	<b>97</b>	<b>12,2</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32	4,0
<b>beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B</b>	<b>25</b>	<b>3,1</b>
beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B	23	2,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,3
<b>sonstige Streptokokken</b>	<b>40</b>	<b>5,0</b>
<i>Streptococcus mitis</i>	17	2,1
<i>Streptococcus oralis</i>	7	0,9
Viridans-Streptokokken	7	0,9
<i>Streptococcus intermedius</i>	3	0,4
beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A	2	0,3
<i>Streptococcus anginosus/constellatus</i>	1	0,1
<i>Streptococcus bovis</i> II	1	0,1
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	0,1
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0,1
<b>Enterokokken</b>	<b>33</b>	<b>4,1</b>
<i>Enterococcus</i> spp.	15	1,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	1,6
<i>Enterococcus faecium</i>	5	0,6
<b>Enterobakterien</b>	<b>151</b>	<b>18,9</b>
<i>Escherichia coli</i>	69	8,7
<b>Klebsiella spp.</b>	<b>46</b>	<b>5,8</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	3,5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	1,4
<i>Klebsiella</i> spp.	7	0,9
<b>Enterobacter spp.</b>	<b>21</b>	<b>2,6</b>
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	1,9
<i>Enterobacter</i> spp.	3	0,4
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	0,3
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	0,1
<b>sonstige Enterobakterien</b>	<b>15</b>	<b>1,9</b>
<i>Salmonella</i> Gruppe D	4	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	3	0,4
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,3
<i>Citrobacter</i> spp.	1	0,1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,1
<i>Salmonella</i> spp.	1	0,1
<i>Salmonella</i> Typhi	1	0,1
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0,1
<i>Serratia plymuthica</i>	1	0,1

<b>Fortsetzung Tabelle 64: Häufigkeit der Erregergruppen und der einzelnen Erreger</b>		
<b>ERREGER</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Nonfermenter</b>	<b>36</b>	<b>4,5</b>
<b>Pseudomonaden</b>	<b>19</b>	<b>2,4</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	2,0
<i>Pseudomonas pickettii</i>	1	0,1
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,1
<i>Pseudomonas testosteroni</i>	1	0,1
<b>Acinetobacter spp.</b>	<b>12</b>	<b>1,5</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	0,9
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3	0,4
<i>Acinetobacter jejunii</i>	1	0,1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0,1
<b>sonstige Nonfermenter</b>	<b>5</b>	<b>0,6</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,5
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	1	0,1
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	<b>15</b>	<b>1,9</b>
<b>Corynebakterien</b>	<b>14</b>	<b>1,8</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.	9	1,1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3	0,4
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	0,1
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	0,1
<b>aerobe Sporenbildner</b>	<b>14</b>	<b>1,8</b>
Aerobe Sporenbildner	8	1,0
<i>Bacillus</i> spp.	6	0,8
<b>Anaerobier</b>	<b>7</b>	<b>0,9</b>
<i>Propionibacterium</i> spp.	4	0,5
<i>Bacteroides</i> spp.	2	0,3
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	0,1
<b>sonstige</b>	<b>15</b>	<b>1,9</b>
<i>Flavobacterium</i> spp.	3	0,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,4
<i>Aerococcus viridans</i>	1	0,1
<i>Brevibacterium</i> spp.	1	0,1
<i>Brucella</i> spp.	1	0,1
<i>Capnocytophaga</i> spp.	1	0,1
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0,1
<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>cremoris</i>	1	0,1
<i>Leuconostoc</i> spp.	1	0,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	0,1
<i>Nocardia asteroides</i> complex	1	0,1
<b>Gesamt</b>	<b>797</b>	<b>100,0</b>
<i>N</i> : Anzahl der Blutkulturen mit dem jeweiligen Erreger		
<i>%</i> : Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen in Prozent		

<b>Tabelle 65: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie</b>			
<b>INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>E(%)</b>
Imipenem + Vancomycin	69	12,8	100,0
Vancomycin	54	10,0	81,5
Ampicillin	36	6,7	55,6
Cefotaxim + Gentamicin	35	6,5	100,0
Ampicillin + Cefuroxim + Gentamicin	34	6,3	82,4
Cefuroxim + Gentamicin	27	5,0	77,8
Cefuroxim	25	4,6	68,0
Ampicillin + Gentamicin	24	4,5	75,0
Ceftriaxon	23	4,3	91,3
Gentamicin	22	4,1	59,1
Meropenem + Gentamicin	15	2,8	86,7
Cefotaxim	14	2,6	78,6
Amoxicillin/Clavulansäure	10	1,9	60,0
Imipenem + Gentamicin	9	1,7	88,9
Meropenem + Vancomycin + Gentamicin	8	1,5	100,0
Imipenem	7	1,3	71,4
Ampicillin + Cefotaxim + Gentamicin	6	1,1	100,0
Cefuroxim + Fosfomycin	6	1,1	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin	6	1,1	100,0
Imipenem + Vancomycin + Metronidazol	6	1,1	100,0
Penicillin G	6	1,1	66,7
Imipenem + Amikacin	5	0,9	100,0
Imipenem + Vancomycin + Amikacin	4	0,7	100,0
Vancomycin + Fosfomycin	4	0,7	100,0
Ampicillin + Ceftriaxon	3	0,6	100,0
Ampicillin + Vancomycin	3	0,6	100,0
Ciprofloxacin	3	0,6	33,3
Meropenem + Vancomycin	3	0,6	100,0
Piperacillin/Tazobactam	3	0,6	66,7
Amikacin	2	0,4	50,0
Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol	2	0,4	100,0
Ampicillin + Cefotaxim	2	0,4	100,0
Ampicillin + Ceftazidim	2	0,4	100,0
Ceftazidim	2	0,4	50,0
Cefuroxim + Vancomycin	2	0,4	100,0
Fosfomycin + Cefamandol	2	0,4	100,0
Fosfomycin + Gentamicin	2	0,4	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin + Erythromycin + Ciprofloxacin + Netilmicin	2	0,4	100,0
Vancomycin + Erythromycin	2	0,4	0,0
sonstige*	48	8,9	91,7
<b>Gesamt</b>	<b>538</b>	<b>100,0</b>	<b>83,6</b>
<i>N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika</i>			
<i>%: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen von Patienten mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent</i>			
<i>E(%): Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent</i>			
<i>* sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1</i>			

**Tabelle 66: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode**

INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE	N	%	E(%)
Vancomycin	42	10,6	81,0
Cefotaxim + Gentamicin	35	8,9	100,0
Ampicillin	33	8,4	51,5
Imipenem + Vancomycin	30	7,6	100,0
Ceftriaxon	23	5,8	91,3
Cefuroxim	22	5,6	68,2
Cefuroxim + Gentamicin	17	4,3	82,4
Meropenem + Gentamicin	15	3,8	86,7
Gentamicin	14	3,5	78,6
Cefotaxim	13	3,3	76,9
Ampicillin + Gentamicin	10	2,5	70,0
Amoxicillin/Clavulansäure	9	2,3	66,7
Imipenem + Gentamicin	8	2,0	87,5
Meropenem + Vancomycin + Gentamicin	8	2,0	100,0
Cefuroxim + Fosfomycin	6	1,5	100,0
Imipenem	6	1,5	83,3
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin	6	1,5	100,0
Penicillin G	6	1,5	66,7
Imipenem + Amikacin	5	1,3	100,0
Ampicillin + Cefuroxim + Gentamicin	4	1,0	75,0
Vancomycin + Fosfomycin	4	1,0	100,0
Ampicillin + Cefotaxim + Gentamicin	3	0,8	100,0
Ampicillin + Ceftriaxon	3	0,8	100,0
Ampicillin + Vancomycin	3	0,8	100,0
Ciprofloxacin	3	0,8	33,3
Imipenem + Vancomycin + Amikacin	3	0,8	100,0
Meropenem + Vancomycin	3	0,8	100,0
Piperacillin/Tazobactam	3	0,8	66,7
Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol	2	0,5	100,0
Ampicillin + Ceftazidim	2	0,5	100,0
Ceftazidim	2	0,5	50,0
Cefuroxim + Vancomycin	2	0,5	100,0
Fosfomycin + Cefamandol	2	0,5	100,0
Fosfomycin + Gentamicin	2	0,5	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin + Erythromycin + Ciprofloxacin + Netilmicin	2	0,5	100,0
Imipenem + Vancomycin + Metronidazol	2	0,5	100,0
Vancomycin + Erythromycin	2	0,5	0,0
sonstige*	40	10,1	90,0
<b>Gesamt</b>	<b>395</b>	<b>100,0</b>	<b>83,5</b>
<i>N: Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika</i>			
<i>%: Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent</i>			
<i>E(%): Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent</i>			
<i>* sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1</i>			

**Tabelle 67: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode ohne Grunderkrankung**

INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE	N	%	E(%)
Ampicillin	29	15,9	55,2
Cefotaxim + Gentamicin	28	15,4	100,0
Ceftriaxon	22	12,1	90,9
Cefuroxim	17	9,3	76,5
Cefuroxim + Gentamicin	11	6,0	81,8
Cefotaxim	9	4,9	88,9
Gentamicin	7	3,8	85,7
Vancomycin	6	3,3	66,7
Ampicillin + Gentamicin	6	3,3	66,7
Cefuroxim + Fosfomycin	5	2,7	100,0
Amoxicillin/Clavulansäure	5	2,7	100,0
Imipenem + Vancomycin	4	2,2	100,0
Penicillin G	4	2,2	75,0
Ampicillin + Cefotaxim + Gentamicin	3	1,6	100,0
Imipenem	2	1,1	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin	2	1,1	100,0
Ampicillin + Vancomycin	2	1,1	100,0
sonstige*	20	11,0	100,0
<b>Gesamt</b>	<b>182</b>	<b>100,0</b>	<b>84,6</b>

*N:* Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit infektiologischer oder keiner Begleiterkrankung und mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

*%:* Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit infektiologischer oder keiner Begleiterkrankung und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent

*E(%):* Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent

\* sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1

**Tabelle 68: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis**

INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE	N	%	E(%)
Vancomycin	27	14,1	74,1
Imipenem + Vancomycin	19	9,9	100,0
Cefuroxim + Gentamicin	11	5,8	72,7
Meropenem + Gentamicin	11	5,8	81,8
Ampicillin	9	4,7	22,2
Gentamicin	9	4,7	66,7
Cefotaxim + Gentamicin	8	4,2	100,0
Amoxicillin/Clavulansäure	6	3,1	50,0
Cefotaxim	5	2,6	60,0
Cefuroxim	5	2,6	40,0
Imipenem + Amikacin	5	2,6	100,0
Imipenem + Gentamicin	4	2,1	100,0
Meropenem + Vancomycin + Gentamicin	4	2,1	100,0
Penicillin G	4	2,1	50,0
Vancomycin + Fosfomycin	4	2,1	100,0
Ampicillin + Gentamicin	3	1,6	100,0
Ciprofloxacin	3	1,6	33,3
Imipenem + Vancomycin + Amikacin	3	1,6	100,0
Meropenem + Vancomycin	3	1,6	100,0
Amoxicillin/Clavulansäure + Metronidazol	2	1,0	100,0
Ampicillin + Ceftazidim	2	1,0	100,0
Ampicillin + Cefuroxim + Gentamicin	2	1,0	100,0
Ampicillin + Vancomycin	2	1,0	100,0
Ceftriaxon	2	1,0	50,0
Cefuroxim + Vancomycin	2	1,0	100,0
Imipenem	2	1,0	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin + Erythromycin + Ciprofloxacin + Netilmicin	2	1,0	100,0
Piperacillin/Tazobactam	2	1,0	100,0
Vancomycin + Erythromycin	2	1,0	0,0
sonstige*	28	14,7	85,7
<b>Gesamt</b>	<b>191</b>	<b>100,0</b>	<b>78,5</b>

*N:* Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis und mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika

*%:* Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit nosokomialer Sepsis und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent

*E(%):* Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent

\* sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1

**Tabelle 69: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Immunsuppression**

INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE	N	%	E(%)
Vancomycin	19	18,6	84,2
Meropenem + Gentamicin	15	14,7	86,7
Meropenem + Vancomycin + Gentamicin	8	7,8	100,0
Imipenem + Gentamicin	6	5,9	83,3
Imipenem + Vancomycin	4	3,9	100,0
Amoxicillin/Clavulansäure	3	2,9	33,3
Gentamicin	3	2,9	66,7
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin	3	2,9	100,0
Ampicillin + Ceftazidim	2	2,0	100,0
Ampicillin + Ceftriaxon	2	2,0	100,0
Ampicillin + Gentamicin	2	2,0	100,0
Cefotaxim	2	2,0	100,0
Cefuroxim	2	2,0	50,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin + Erythromycin + Ciprofloxacin + Netilmicin	2	2,0	100,0
Piperacillin/Tazobactam	2	2,0	50,0
Vancomycin + Erythromycin	2	2,0	0,0
sonstige	25	24,5	72,0
<b>Gesamt</b>	<b>102</b>	<b>100,0</b>	<b>80,4</b>
<p><i>N:</i> Anzahl der Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit hämatologischen oder soliden Tumoren oder Transplantationen und mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika</p> <p><i>%:</i> Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit hämatologischen oder soliden Tumoren oder Transplantationen und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent</p> <p><i>E(%):</i> Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent</p> <p><i>*</i> sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1</p>			

**Tabelle 70: Auflistung und Erfolg der initialen Antibiotika-Therapie von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode mit Fremdkörper-/Katheter-assoziiertes Sepsis**

INITIALE ANTIBIOTIKA-THERAPIE	N	%	E(%)
Meropenem + Gentamicin	13	13,8	84,6
Vancomycin	10	10,6	70,0
Imipenem + Vancomycin	7	7,4	100,0
Meropenem + Vancomycin + Gentamicin	6	6,4	100,0
Vancomycin + Fosfomycin	4	4,3	100,0
Ampicillin	3	3,2	0,0
Cefotaxim	3	3,2	33,3
Imipenem + Amikacin	3	3,2	100,0
Imipenem + Gentamicin	3	3,2	66,7
Amoxicillin/Clavulansäure	2	2,1	0,0
Ampicillin + Ceftriaxon	2	2,1	100,0
Cefotaxim + Gentamicin	2	2,1	100,0
Imipenem	2	2,1	100,0
Imipenem + Vancomycin + Amikacin	2	2,1	100,0
Imipenem + Vancomycin + Gentamicin + Erythromycin + Ciprofloxacin + Netilmicin	2	2,1	100,0
Meropenem + Vancomycin	2	2,1	100,0
Vancomycin + Erythromycin	2	2,1	0,0
sonstige*	26	27,7	80,8
<b>Gesamt</b>	<b>94</b>	<b>100,0</b>	<b>78,7</b>
<p><i>N:</i> Anzahl der Blutkulturen mit Entnahmestelle aus einem ZVK von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit der jeweiligen initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika</p> <p><i>%:</i> Anteil von N innerhalb aller Blutkulturen mit Entnahmestelle aus einem ZVK von Patienten jenseits der Neugeborenenperiode und mit Information zur initialen Antibiotika-Therapie inkl. Resistenztestung zu den verwendeten Antibiotika in Prozent</p> <p><i>E(%):</i> Anteil der erfolgreichen Blutkulturen innerhalb N in Prozent</p> <p>* sonstige: Antibiotika-Therapie mit N = 1</p>			

<b>Tabelle 71: Merkmale und detailliertes Resistenzprofil der drei MRSA-Fälle</b>			
	<b>Fall 1</b>	<b>Fall 2</b>	<b>Fall 3</b>
<b>Geschlecht</b>	männlich	weiblich	weiblich
<b>Altersgruppe</b>	Kleinkind	Kleinkind	Kleinkind
<b>Begleiterkrankung</b>	keine	chirurgisch	infektiologisch
<b>Auftragsjahr</b>	2006	2005	2002
<b>Infektionsort</b>	nosokomial	nosokomial	nosokomial
<b>Entnahmestelle der Blutkultur</b>	-	-	-
<b>Erreger</b>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
<b>Penicillin G</b>	r	r	r
<b>Oxacillin</b>	r	r	r
<b>Ampicillin</b>	r	r	r
<b>Piperacillin</b>	-	-	-
<b>Amoxicillin/ Piperacillin/</b>	r	r	r
<b>Cefazolin</b>	r	r	r
<b>Cefuroxim</b>	r	r	r
<b>Ceftriaxon</b>	r	r	r
<b>Cefotaxim</b>	r	r	r
<b>Ceftazidim</b>	r	r	r
<b>Cefepim</b>	r	r	-
<b>Imipenem</b>	r	r	r
<b>Meropenem</b>	r	r	r
<b>Vancomycin</b>	s	s	s
<b>Fosfomycin</b>	r	s	s
<b>Gentamicin</b>	s	r	r
<b>Tobramycin</b>	-	-	r
<b>Amikacin</b>	r	r	r
<b>Tetracyclin</b>	s	r	s
<b>Linezolid</b>	s	s	s
<b>Clindamycin</b>	r	r	r
<b>Erythromycin</b>	-	r	s
<b>Azithromycin</b>	r	-	-
<b>Fusidinsäure</b>	s	s	s
<b>Rifampicin</b>	s	s	s
<i>r: resistant</i>			
<i>s: sensibel</i>			

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Martina Prelog für die freundliche Überlassung des Themas und gute Betreuung. Sie war jederzeit für meine Fragen ansprechbar und trug durch positive Ermutigung und konstruktive Kritik maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Johannes Elias danke ich sehr herzlich für die Annahme dieser Arbeit als Korreferent und seine Unterstützung bei mikrobiologischen Fragestellungen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dorothea Orth-Höller bedanken für das Ermitteln der positiven Blutkulturergebnisse von Kindern und Jugendlichen an der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck, sowie für ihre zuverlässige und fundierte Hilfestellung bei mikrobiologischen Fragestellungen.

Ganz herzlich danken für das Erheben und Aufbereiten der medizinischen Daten und für die Erstellung der SPSS-Grunddatei möchte ich Frau Dr. Manuela Zlamy, die somit einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Sabine Karl von der statistischen Beratung für Studierende der Universität Würzburg für die Hilfestellung bei der Auswahl der passenden Signifikanztests.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Mann, meinen Eltern und meinen Geschwistern für die unermessliche, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums und der Doktorarbeit. Ohne ihre Hilfe (u.a. beim Korrekturlesen, Übersetzen und bei statistischen Fragen) sowie ihre ständige Ermutigung und Motivation wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen. Vielen Dank dafür.

# **Lebenslauf**

## Persönliche Daten

Name Marie-Luise Böhm, geb. Birkle

*Weitere Daten wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.*